

07.08.2024.

## **Pismo zdravstvenim radnicima o ukidanju dozvole za lijek Progesteron Depo (hidroksiprogesteron kaproat)**

Poštovani,

U saradnji s Agencijom za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine (ALMBIH), Galenika d.o.o. Banja Luka kao nosilac odobrenja za stavljanje u promet lijeka **Progesteron Depo (hidroksiprogesteron kaproat)**, rastvor za injekciju, 250 mg/ml želi Vas informisati o sljedećem:

### ***Sažetak***

- **Rezultati velike epidemiološke studije ukazuju na mogućnost povećanog rizika od karcinoma kod osoba koje su bile izložene 17-hidroksiprogesteron kaproatu (17-OHPC) u materici. Ovaj rizik je moguć, ali nije potvrđen zbog određenih ograničenja studije.**
- **Podaci iz multicentričnog, dvostruko slijepog randomizovanog kontrolisanog ispitivanja pokazali su izostanak efikasnosti 17-OHPC u prevenciji prijevremenog porođaja. Podaci o efikasnosti u drugim akušerskim i ginekološkim indikacijama u kojima je 17-OHPC odobren su ograničeni.**
- **Odnos koristi i rizika za lijekove koji sadrže 17-OHPC se više ne smatra pozitivnim u svim odobrenim indikacijama i zbog toga će dozvole za lijekove koji sadrže 17-OHPC biti suspendovane u zemljama EU, a dozvola za lijek Progesteron Depo u BIH ukinuta.**
- **Lijekove koji sadrže 17-OHPC ne treba više propisivati i distribuirati. Potrebno je razmotriti alternativne terapijske opcije za sve indikacije.**

**U Bosni i Hercegovini, hidroksiprogesteron u obliku 17-OHPC je registrovan pod zaštićenim nazivom Progesteron Depo. Ovaj lijek više neće biti dostupan u BIH. Kako je Galenika podnijela zahtjev za ukidanje dozvole za lijek, povlačenje predmetnog lijeka iz prometa će se započeti nakon dobijanja rješenja o ukidanju dozvole za lijek. Povlačenje će se obaviti do nivoa**

**apoteka, bice klasifikovano kao klasa II prema važećoj proceduri Galenike a.d. Beograd, što prekično znači da će se povlačenje završiti za 48h.**

## ***Dodatne informacije***

Hidroksiprogesteron kaproat je sintetski progesteron, koji je u obliku intramuskularne injekcije odobren za liječenje raznih ginekoloških i akušerskih stanja<sup>1</sup>, sa drugačijim farmakološkim svojstvima od prirodnog progesterona.

U maju 2023. Evropska agencija za lijekove (EMA) je inicirala procjenu odnosa korist-rizik 17-OHPC u svim odobrenim indikacijama, na nivou EU. Ova procjena je uslijedila zbog zabrinutosti u vezi bezbjednosti i efikasnosti 17-OHPC, na osnovu podataka iz sprovedene farmakoepidemiološke studije<sup>2</sup> i kliničkog ispitivanja<sup>3</sup>.

U novembru 2021. godine objavljeni su rezultati farmakoepidemiološke studije sprovedene u Sjedinjenim Američkim Državama (SAD) koja je pratila populacionu kohortu od > 18000 pojedinaca (od kojih je 234 ili oko 1% bilo izloženo 17-OHPC *in utero*) približno 50 godina od rođenja. Ova studija je ukazala da *in utero* izloženost 17-OHPC može da bude povezana sa većim rizikom od pojave karcinoma kod osoba izloženih *in utero*, u poređenju sa onima koji nisu bili izloženi (prilagođeni HR 1.99, [95% CI 1.31, 3.02]). Podaci ukazuju da je procjenjena incidenca karcinoma niska među pojedincima izloženim *in utero* (niža od 25/100 000 osoba-godina). Ovaj rizik je moguć ali ne može biti potvrđen uslijed ograničenja studije. Nije bilo moguće identifikovati bilo kakve mjere koje bi efikasno sprečile *in utero* izloženost 17-OHPC.

U toku 2020. godine, rezultati multicentričnog, dvostruko slijepog randomizovanog kliničkog ispitivanja,<sup>3</sup> takođe sprovedenog u SAD između 2009. i 2018. godine, pokazali su da 17-OHPC nije efikasniji od placebo u spriječavanju prijevremenog porođaja kod žena sa istorijom spontanijh prijevremenih porođaja ili u smanjenju ozbiljnih događaja u vezi sa prijevremenim rođenjem djece. Kasnije objavljena meta-analiza<sup>4,5</sup> potvrdila je odsustvo koristi 17-OHPC u prevenciji prijevremenih porođaja bez obzira na faktore rizika.

Imajući u vidu rezultate farmakoepidemiološke studije i rezultate kliničkog ispitivanja i meta-analize, kao i ograničene podatke o efikasnosti u ostalim indikacijama, odnos korist-rizik 17-OHPC više nije povoljan u svim odobrenim indikacijama. Dozvole za lijekove sa aktivnom supstancom 17-OHPC će biti suspendovane i oni više neće biti dostupni.

Lijekove koji sadrže 17-OHPC ne treba više propisivati niti distribuirati. Potrebno je razmotriti alternativne opcije liječenja za sve indikacije.

## ***Poziv na prijavljivanje neželjenih reakcija***

Prijavljivanje sumnje na neželjena dejstva lijekova, a nakon stavljanja lijeka u promet je važno. Ono omogućava kontinuirano praćenje odnosa korist/rizik lijeka.

Od zdravstvenih stručnjaka se traži da prijave svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka direktno ALMBIH. Prijava se može dostaviti:

- Putem softverske aplikacije za prijavu neželjenih dejstava lijekova za humanu upotrebu (IS Farmakovigilansa) o kojoj više informacija možete dobiti u Glavnoj kancelariji za farmakovigilansu Agencije za lijekove i medicinska sredstva BiH, ili

Putem odgovarajućeg obrasca za prijavljivanje sumnji na neželjena dejstva lijeka, koji se mogu naći na internet adresi Agencije za lijekove: [www.almbih.gov.ba](http://www.almbih.gov.ba). Popunjen obrazac se može dostaviti ALMBIH putem pošte, na adresu Agencija za lijekove i medicinska sredstva Bosne i Hercegovine, Veljka Mladenovica bb, Banja Luka, ili elektronske pošte (na e-mail adresu: [ndl@almbih.gov.ba](mailto:ndl@almbih.gov.ba))

### **Kontakt podaci nosioca dozvole**

<b>Nosilac dozvole za stavljanje lijeka u promet u BiH</b>	<b>Naziv lijeka</b>	<b>E-mail</b>	<b>Telefon/faks</b>
Galenika d.o.o.	<ul style="list-style-type: none"><li>• <b>Progesteron depo rastvor za injekciju 250 mg/ml</b></li></ul>	<a href="mailto:jovana.vrhovac@galenika.rs.ba">jovana.vrhovac@galenika.rs.ba</a>	tel: +387 51 213190 faks: +387 51 223191

### *Reference:*

1. *Habitualni pobačaj uslijed deficijencije žutog tijela; rizik od pobačaja ili prevencija ponovljenih pobačaja uzrokovanih defektom lutealne faze; pretnja od pobačaja, ponovljeni pobačaji; rizik od prijevremenog pobačaja povezanog sa hipermotilitetom uterusa; zaštita trudnoće u slučaju operacije; poremećaji povezani sa deficijencijom progesterone (npr. dismenoreja, nepravilni menstrualni ciklusi, premenstrualni sindrom, mastodinija); juvenilna i klimakterična disfunkcionalna metroragija; sterilitet uslijed defekta lutealne faze, lutealna insuficijencija; vještački izazvani ciklusi, u kombinaciji sa estrogenom; primarna i sekundarna amenoreja*
2. *Murphy C.C., et al., In utero exposure to 17 $\alpha$ -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. Am J Obstet Gynecol. 2022, 226(1): 132.e1-132.-e14. doi:10.1016/j.ajog.2021.10.035*
3. *Blackwell, S.C., et al., 17-OHPC to prevent recurrent preterm birth in singleton gestations (PROLONG Study): A multicenter, international, randomized double-blind trial. Am J Perinatol. 2020, 37(2): 127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227*
4. *Stewart LA, Simmonds M, Duley L, et al. Evaluating progestogens for preventing preterm birth international collaborative (EPPPIC): meta-analysis of individual participant data from randomised controlled trials. Lancet 2021;397:1183–94*
5. *Care A, Nevitt S J, Medley N, Donegan S, Good L, Hampson L et al. Interventions to prevent spontaneous preterm birth in women with singleton pregnancy who are at high risk: systematic review and network meta-analysis BMJ 2022; 376 :e064547 doi:10.1136/bmj-2021-064547*

S poštovanjem,



Jovana Vrhovac, dipl.farmaceut, Odgovorna osoba za farmakovigilansu za Galenika d.o.o.

Jovana Vrhovac, dipl.farmaceut, Odgovorna osoba za farmakovigilansu za Galenika d.o.o.



