



Sadržaj pisma je odobren od strane
Instituta za lijekove i medicinska sredstva (CInMED)

Podgorica, 16. 07. 2024.

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA

Prestanak važenja dozvole za lijek Progesteron Depo, rastvor za injekciju, 250mg/ml, 5 ampula sa po 1 ml rastvora za injekciju, proizvođača Galenika a.d. Beograd, Srbija

Poštovani,

GLK pharma d.o.o. Podgorica kao nosilac dozvole za lijek Progesteron Depo (hidroksiprogesteron) rastvor za injekciju, 250mg/ml, u saradnji sa Institutom za lijekove i medicinska sredstva Crne Gore (CInMED), želi da Vas obavijesti o sljedećem:

Sažetak

- Rezultati velike epidemiološke studije ukazuju na mogućnost povećanog rizika od karcinoma kod potomstva izloženog 17-hidroksiprogesteron kaproatu (17-OHPC) u toku trudnoće. Ovaj rizik je moguć, ali nije potvrđen, zbog ograničenja studije.
- Multicentrično, duplo slijepo randomizovano kliničko ispitivanje je pokazalo nedostatak efikasnosti 17-OHPC-a u prevenciji prevremenog porođaja. Podaci o efikasnosti u drugim akušerskim i ginekološkim indikacijama u kojima je 17-OHPC odobren su ograničeni.
- **Odnos koristi i rizika za lijek koji sadrži 17-OHPC se više ne smatra pozitivnim u odobrenim indikacijama i zbog toga će dozvola za ovaj lijek prestati da važi u Crnoj Gori, kao i u zemljama EU.**
- **Ljekove koji sadrže 17-OHPC ne treba više propisivati i distribuirati. Treba razmotriti alternativne opcije liječenja za sve indikacije.**

Lijek Progesteron Depo, rastvor za injekciju, 250mg/ml više neće biti dostupan u Crnoj Gori. Potrebno je razmotriti primjenu drugih odgovarajućih lijekova u svim indikacijama za njegovu primjenu.

Dodatne informacije

Hidroksiprogesteron kaproat je sintetski progesteron koji je odobren za primjenu u obliku intramuskularne injekcije, u liječenju raznih ginekoloških i akušerskih stanja¹, sa drugačijim farmakološkim svojstvima od prirodnog progesterona.

U maju 2023. godine Evropska agencija za lijekove (EMA) je inicirala procjenu odnosa korist-rizik 17-OHPC-a u svim odobrenim indikacijama, na nivou EU. Ovo je uslijedilo zbog zabrinutosti u vezi bezbjednosti i efikasnosti 17-OHPC-a, na osnovu podataka iz sprovedene farmakoepidemiološke studije² i kliničkog istraživanja³.

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-u *in utero*) približno 50 godina od rođenja. Ova studija je ukazala da *in utero* izloženost 17-OHPC-u može da bude povezana sa većim rizikom od pojave karcinoma kod potomaka izloženih *in utero*, u poređenju sa onima koji nijesu bili izloženi (prilagođeni HR 1.99, [95% CI 1.31, 3.02]). Podaci ukazuju da je procijenjena incidenca karcinoma niska među pojedincima izloženim *in utero* (niža od 25/100 000 osoba-godina). Ovaj rizik je moguć ali ne može biti potvrđen usljed ograničenja studije. Nije bilo moguće identifikovati nikakve mjere koje bi efikasno spriječile *in utero* izloženost 17-OHPC-u.

U toku 2020. godine, rezultati multicentričnog, duplo slijepog randomizovanog kliničkog istraživanja³ takođe sprovedenog u SAD, između 2009. i 2018. godine, su pokazali da 17-OHPC nije efikasniji od placeba u sprečavanju prevremenog porođaja kod žena sa istorijom spontanijih prevremenih porođaja ili u smanjenju ozbiljnih događaja u vezi sa prevremenim rođenjem djece. Kasnije objavljena meta-analiza^{4,5} potvrdila je odsustvo benefita 17-OHPC u prevenciji prevremenih porođaja bez obzira na faktore rizika.

Imajući u vidu rezultate farmakoepidemiološke studije i rezultate kliničkog istraživanja i meta-analize, kao i ograničene podatke o efikasnosti u ostalim indikacijama, odnos korist-rizik 17-OHPC-a više nije povoljan u svim odobrenim indikacijama. Dozvola za ovaj lijek će biti ukinuta i on više neće biti dostupan.

Ljekove koji sadrže 17-OHPC ne treba više propisivati niti distribuirati. Treba razmotriti alternativne opcije liječenja za sve indikacije.

Poziv na prijavljivanje neželjenih dejstava

Svaku sumnju na neželjeno dejstvo lijeka zdravstveni radnici treba da prijave Institutu za lijekove i medicinska sredstva (CInMED), popunjavanjem obrasca koji se može preuzeti sa portala CInMED (www.cinmed.me) i poslati na jedan od sljedećih načina:

Poštom na adresu: Institut za lijekove i medicinska sredstva
Odjeljenje za farmakovigilancu

Bulevar Ivana Crnojevića 64a, 81000 Podgorica

tel: +382 (0) 20 310 280

fax: +382 (0) 20 310 581

Elektronskom poštom na adresu: nezeljenadejstva@cinmed.me

Neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i putem IS zdravstvene zaštite, kao i putem aplikacije za online prijavu. QR kod za online prijavu sumnje na neželjeno dejstvo lijeka:



Dodatno, sumnju na neželjeno dejstvo lijeka možete prijaviti i odgovornoj osobi nosioca dozvole za lijek.

Nosilac dozvole	Naziv lijeka	e-mail	telefon
GLK pharma	Progesteron depo, rastvor za injekciju, 250mg/ml, ukupno 5 ampula sa po 1ml rastvora za injekciju	tanja.vuceljic@glkpharma.me	+382 67 288 488

S poštovanjem,

Odgovorno lice za farmakovigilancu
mr ph Vučeljic Deynega Tatiana

T. Vučeljic



Reference:

¹ Habitualni pobačaj usljed deficijencije žutog tijela; rizik od pobačaja ili prevencija ponovljenih pobačaja uzrokovanih defektom lutealne faze; prijetnja od pobačaja, ponovljeni pobačaji; rizik od prevremenog pobačaja povezanog sa hiperomotilitetom uterusa; zaštita trudnoće u slučaju operacije; poremećaji povezani sa deficijencijom progesterona (npr. dismenoreja, nepravilni menstrualni ciklusi, premenstrualni sindrom, mastodinija); juvenilna i klimakterična disfunkcionalna metroragija; sterilitet usljed 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 α -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