



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. lipnja 2024.
EMA/298147/2024

Lijekovi koji sadrže hidroksiprogesteron kaproat privremeno se povlače se s tržišta EU-a

Pregledom kliničkih ispitivanja utvrđeni su mogući razlozi za zabrinutost u pogledu sigurnosti primjene te nije utvrđen učinak na sprječavanje prijevremenog poroda.

CMDh¹ je 26. lipnja 2024. potvrdio preporuku EMA-inog Odbora za sigurnost PRAC o privremenom povlačenju odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže 17-hidroksiprogesteron kaproat (17-OHPC) u Europskoj uniji (EU). Preispitivanjem koje je proveo PRAC zaključeno je da postoji moguć, ali nepotvrđen, rizik od raka u osoba izloženih 17-OHPC-u u maternici. Osim toga, u preispitivanju su razmotrena nova klinička ispitivanja koja su pokazala da 17-OHPC nije učinkovit u sprječavanju prijevremenog poroda. Postoje i ograničeni podatci o njegovoj učinkovitosti u drugim odobrenim primjenama.

U nekim državama EU-a lijekovi koji sadrže 17-OHPC odobreni su kao injekcije za trudnice koji sprječavaju gubitak trudnoće ili prijevremeni porod. Također su odobreni za liječenje raznih ginekoloških poremećaja i poremećaja plodnosti, uključujući poremećaje uzrokovane nedostatkom hormona naziva progesteron.

PRAC je pregledao rezultate velikog ispitivanja populacije,² u kojem se tijekom razdoblja od otprilike 50 godina nakon rođenja proučavao rizik od raka u osoba koje su bile izložene 17-OHPC-u u maternici. Podatci iz ovog ispitivanja upućuju na to da bi te osobe mogle biti izložene većem riziku od raka u usporedbi s osobama koje nisu bili izložene tom lijeku. Međutim, PRAC je napomenuo da je u ispitivanju zabilježen mali broj slučajeva raka te da je ispitivanje imalo određena ograničenja, kao što su ograničene informacije o čimbenicima rizika za rak. Stoga je Odbor zaključio da je rizik od raka u osoba izloženih 17-OHPC-u u maternici moguć, ali se ne može potvrditi zbog manjka podataka.

U svojem preispitivanju PRAC je također razmotrio podatke o učinkovitosti lijekova koji sadrže 17-OHPC u odobrenim primjenama, uključujući rezultate ispitivanja³ u kojem se razmatra koliko su učinkovito spriječili prijevremeni porod. Ispitivanjem kojim je bilo obuhvaćeno više od 1700 trudnica s poviješću prijevremenog poroda, utvrđeno je da 17-OHPC nije učinkovitiji od placeba (prividnog

¹CMDh je tijelo koje zastupa države članice EU-a te Island, Lihtenštajn i Norvešku. Nadležno je za osiguranje usklađenih sigurnosnih standarda za lijekove odobrene putem nacionalnih postupaka diljem EU-a.

² Murphy CC, et al. In utero exposure to 17 α -hydroxyprogesterone caproate and risk of cancer in offspring. Am J Obstet Gynecol. 2022 Jan;226(1):132.e1-132.e14 doi:10.1016/j.ajog.2021.10.035.

³ Blackwell, SC, 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 Jan;37(2):127-136 doi:10.1055/s-0039-3400227.



liječenja) u sprječavanju opetovanog prijevremenog poroda ili zdravstvenih komplikacija u novorođenčadi zbog preranog rođenja. Odbor je pregledao i dvije objavljene metaanalize^{4,5} (kombinirane analize više ispitivanja), koje su potvrdile da 17-OHPC nije učinkovit u sprječavanju prijevremenog poroda. Za ostale odobrene primjene lijeka 17-OHPC PRAC je zaključio da postoje ograničeni dokazi o učinkovitosti. Tijekom preispitivanja zatraženi su i podaci od stručnjaka za porod, ginekologiju i liječenje neplodnosti te od predstavnika bolesnika.

S obzirom na zabrinutost zbog mogućeg rizika od raka u osoba izloženih 17-OHPC-u u maternici, zajedno s podacima o učinkovitosti 17-OHPC-a u odobrenim primjenama, PRAC smatra da koristi od 17-OHPC-a ne nadmašuju s njim povezane rizike u bilo kojoj odobrenoj primjeni. Stoga je Odbor preporučio privremeno ukidanje odobrenja za stavljanje u promet tih lijekova. Dostupne su druge mogućnosti liječenja.

Nakon usvajanja preporuke PRAC-a, odobrenja za stavljanje u promet lijekova koji sadrže 17-OHPC bit će privremeno povučena s tržišta u svim državama članicama u kojima su lijekovi odobreni.

Informacije za bolesnike

- EMA preporučuje da se lijekovi koji sadrže 17-hidroksiprogesteron kaproat (17-OHPC) povuku s tržišta EU-a. U nekim su državama članicama EU-a ti lijekovi odobreni za sprječavanje gubitka trudnoće ili prijevremenog poroda u trudnica te za liječenje određenih ginekoloških poremećaja i poremećaja plodnosti.
- U preispitivanju koji je proveo EMA-in Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC) utvrđeno je da postoji mogući veći rizik od razvoja raka u osoba koje su u maternici bile izložene 17-OHPC-u, iako je broj slučajeva i dalje nizak. Odbor je zaključio da je taj povećani rizik moguć, ali se ne može potvrditi.
- Preispitivanjem je također utvrđeno da lijekovi koji sadrže 17-OHPC nisu učinkoviti u sprječavanju prijevremenog poroda u trudnica. Osim toga, postojali su ograničeni podaci o učinkovitosti lijekova koji sadrže 17-OHPC u drugim odobrenim primjenama.
- Uzimajući u obzir podatke o učinkovitosti lijekova koji sadrže 17-OHPC u odobrenim primjenama, kao i zabrinutost zbog mogućeg rizika od raka u osoba koje su bile izložene lijeku u maternici, Agencija preporučuje povlačenje tih lijekova s tržišta u EU-u.
- Dostupne su druge mogućnosti liječenja. Ako uzimate lijek koji sadrži 17-OHPC, vaš će liječnik s vama razgovarati o prelasku na odgovarajuću alternativnu terapiju.
- Ishod ovog preispitivanja ne utječe na primjenu progesterona, koji djeluje na drugačiji način od lijekova koji sadrže 17-OHPC.
- Ako imate pitanja o prethodnom ili trenutačnom liječenju, obratite se svojem liječniku.

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 doi:10.1016/S0140-6736(21)00217-8.

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.

Informacije za zdravstvene radnike

- EMA-in Odbor za sigurnost, PRAC, preporučio je privremeno povlačenje lijekova koji sadrže 17-hidroksiprogesteron kaproat (17-OHPC) u EU-u jer se ukupni omjer koristi i rizika tih lijekova više ne smatra pozitivnim.
- Rezultati velikog epidemiološkog ispitivanja ukazuju na mogući povećani rizik od raka u osoba izloženih 17-OHPC-u u maternici u usporedbi s onima koje nisu bile izložene lijeku (prilagođeno HR 1,99 [95 % CI 1,31, 3,02]). U apsolutnim vrijednostima podatci upućuju na nisku incidenciju karcinoma među osobama izloženima u maternici (manje od 25/100,000 osoba-godina). Ispitivanje je ograničeno i mogući rizik ne može se potvrditi.
- U pogledu djelotvornosti, podatci iz multicentričnog, dvostruko slijepog randomiziranog kontroliranog ispitivanja pokazali su manjak djelotvornosti 17-OHPC-a u sprječavanju prijevremenog poroda. Postoje ograničeni podatci o djelotvornosti u drugim indikacijama u području porodništva, ginekologije i plodnosti odobrenima u EU-u.
- Zdravstveni radnici više ne smiju propisivati ni izdavati lijekove koji sadrže 17-OHPC te trebaju razmotriti odgovarajuće alternative za bilo koju indikaciju.
- Ishod ovog preispitivanja ne utječe na primjenu progesterona, koji djeluje na drugačiji način od lijekova koji sadrže 17-OHPC.
- Izravna obavijest bit će pravodobno poslana relevantnim zdravstvenim radnicima i objavljena na [posebnoj stranici](#) na mrežnom mjestu EMA-e.

Više o lijeku

17-hidroksiprogesteron kaproat (17-OHPC) sintetski je oblik hidroksiprogesterona koji se prirodno javlja u organizmu i nastaje iz progesterona. Progesteron je uključen u pripremu endometrija (sluznice maternice) za trudnoću i njegovo održavanje tijekom trudnoće. Smatra se da se 17-OHPC veže na receptore (ciljna mjesta) na stanicama na koje je obično usmjeren progesteron. Očekivalo se da će se time smanjiti rizik od gubitka trudnoće ili prijevremenog poroda u trudnica te pomoći pri liječenju određenih neplodnosti i ginekoloških poremećaja povezanih s nedostatkom progesterona. Tvar 17-OHPC ima različita farmakološka svojstva u odnosu na progesteron.

Lijekovi koji sadrže 17-OHPC dostupni su kao otopina za injekciju. Lijek je trenutačno odobren u EU-u u Austriji, Francuskoj i Italiji pod trgovačkim nazivima Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlion i Lentogest.

Više o postupku

Preispitivanje 17-OHPC-a započeto je na zahtjev Francuske u skladu s [člankom 31. Direktive 2001/83/EZ](#).

Preispitivanje je proveo Odbor za procjenu rizika u području farmakovigilancije (PRAC), nadležan za ocjenu sigurnosnih pitanja u pogledu lijekova za humanu uporabu, koji je iznio niz preporuka. Budući da su svi lijekovi koji sadrže 17-OHPC odobreni na nacionalnoj razini, preporuke PRAC-a prosljeđene su Koordinacijskoj grupi za postupak međusobnog priznavanja i decentralizirani postupak za humane lijekove (CMDh), koja je donijela svoje stajalište.

S obzirom na to da je mišljenje CMDh-a usvojeno konsenzusom, mjere će se izravno provoditi u državama članicama u kojima su ti lijekovi odobreni, u skladu s dogovorenim rasporedom.