



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

28. junij 2024
EMA/298147/2024

Zdravila, ki vsebujejo hidroksiprogesteron kaproat, je treba začasno umakniti s trga EU

Po pregledu študij se porajajo morebitni pomisleki glede varnosti, ugotovljeni pa niso nobeni učinki pri preprečevanju prezgodnjega poroda

Skupina CMDh je 26. junija 2024¹ potrdila priporočilo odbora za varnost pri Evropski agenciji za zdravila (PRAC) o začasnem umiku dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo 17-hidroksiprogesteron kaproat (17-OHPC), v Evropski uniji (EU). V pregledu odbora PRAC je bilo ugotovljeno, da obstaja morebitno, vendar nepotrjeno tveganje za nastanek raka pri osebah, izpostavljenih 17-OHPC v maternici. Poleg tega so bile pri pregledu upoštevane nove študije, ki so pokazale, da učinkovina 17-OHPC ni učinkovita pri preprečevanju prezgodnjega poroda; podatki o njeni učinkovitosti pri drugih odobrenih uporabah pa so tudi omejeni.

V nekaterih državah EU so zdravila, ki vsebujejo 17-OHPC, odobrena v obliki injekcij za preprečevanje izgube ploda ali prezgodnjega poroda pri nosečnicah. Prav tako so odobrena za zdravljenje različnih ginekoloških motenj in motenj plodnosti, vključno z motnjami, ki jih povzroča pomanjkanje hormona, imenovanega progesteron.

Odbor PRAC je pregledal rezultate obsežne populacijske študije,² v kateri so obravnavali tveganje za nastanek raka pri osebah, ki so bile v maternici izpostavljene 17-OHPC, v obdobju približno 50 let po rojstvu. Podatki iz te študije kažejo, da imajo te osebe morda povečano tveganje za raka v primerjavi z osebami, ki niso bile izpostavljene tem zdravilom. Vendar je odbor PRAC opozoril, da je bilo v študiji majhno število primerov raka in da je imela študija nekaj omejitev, kot so omejene informacije o dejavniki tveganja za raka. Zato je sklenil, da je tveganje za nastanek raka pri osebah, izpostavljenih 17-OHPC v maternici, možno, vendar ga zaradi negotovosti ni mogoče potrditi.

V svojem pregledu je odbor PRAC upošteval tudi podatke o učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo 17-OHPC, pri odobrenih uporabah, vključno z rezultati študije³, v kateri so proučevali, kako dobro so ta zdravila preprečila prezgodnji porod. Študija, v katero je bilo vključenih več kot 1 700 nosečnic z anamnezo prezgodnjega poroda, je pokazala, da učinkovina 17-OHPC ni učinkovitejša od placeba (zdravila brez učinkovine) pri preprečevanju ponavljajočega se prezgodnjega poroda ali zdravstvenih zapletov zaradi

¹ Skupina CMDh je organ, ki zastopa države članice EU ter Islandijo, Lihtenštajn in Norveško. Odgovorna je za zagotavljanje enotnih varnostnih standardov za zdravila, ki so v EU odobrena po nacionalnih postopkih.

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.



nedonošenosti pri novorojenčkih. Odbor je pregledal tudi dve objavljeni metaanalizi⁴⁵ (kombinirani analizi več študij), ki sta potrdili, da učinkovina 17-OHPC ni učinkovita pri preprečevanju prezgodnjega poroda. Za druge odobrene uporabe zdravil, ki vsebujejo 17-OHPC, je zaključil, da obstajajo omejeni dokazi o učinkovitosti. Pri pregledu so sodelovali tudi strokovnjaki za porodništvo, ginekologijo in zdravljenje neplodnosti ter predstavniki bolnikov.

Glede na zaskrbljenost zaradi možnega tveganja za nastanek raka pri osebah, izpostavljenih 17-OHPC v maternici, skupaj s podatki o učinkovitosti te učinkovine pri odobrenih uporabah, je odbor PRAC menil, da koristi 17-OHPC ne odtehtajo z njim povezanih tveganj pri kateri koli odobreni uporabi. Zato je priporočil začasni umik dovoljenj za promet s temi zdravili. Na voljo so tudi druge možnosti zdravljenja.

Ko bo skupina CMDh sprejela priporočilo odbora PRAC, bodo dovoljenja za promet z zdravili, ki vsebujejo 17-OHPC, začasno umaknjena v vseh državah članicah, v katerih so zdravila odobrena.

Informacije za bolnike

- Agencija EMA priporoča, da se zdravila, ki vsebujejo 17-hidroksiprogesteron kaproat (17-OHPC), umaknejo s trga EU. V nekaterih državah EU so bila ta zdravila odobrena za preprečevanje izgube ploda ali prezgodnjega poroda pri nosečnicah ter zdravljenje nekaterih ginekoloških motenj in motenj plodnosti.
- Pri pregledu odbora za varnost pri agenciji EMA (odbora PRAC) je bilo ugotovljeno, da obstaja morebitno povečano tveganje za nastanek raka pri osebah, ki so bile izpostavljene 17-OHPC v maternici, čeprav je število primerov še vedno majhno. Odbor je zaključil, da je to povečano tveganje možno, vendar ga ni mogoče potrditi.
- Pregled je pokazal tudi, da zdravila, ki vsebujejo 17-OHPC, niso učinkovita pri preprečevanju prezgodnjega poroda pri nosečnicah. Poleg tega je bilo na voljo malo podatkov o učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo 17-OHPC, pri drugih odobrenih uporabah.
- Glede na podatke o učinkovitosti zdravil, ki vsebujejo 17-OHPC, pri odobrenih uporabah, skupaj z zaskrbljenostjo glede možnega tveganja za nastanek raka pri osebah, ki so bile izpostavljene tej učinkovini v maternici, agencija priporoča, da se ta zdravila umaknejo s trga v EU.
- Na voljo so tudi druge možnosti zdravljenja. Če uporabljate zdravilo, ki vsebuje 17-OHPC, se bo zdravnik z vami pogovoril o prehodu na ustrezno alternativno zdravilo.
- Izid tega pregleda ne vpliva na uporabo progesterona, ki deluje drugače kot 17-OHPC.
- Če imate vprašanja o svojem preteklem ali trenutnem zdravljenju, se obrnite na zdravstvenega delavca.

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 delavce

- Odbor za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) pri agenciji EMA je priporočil začasni umik dovoljenj za promet z zdravili, ki vsebujejo 17-hidroksiprogesteron kaproat (17-OHPC), v EU, ker splošno razmerje med tveganji in koristmi teh zdravil ne velja več za pozitivno.
- Rezultati obsežne epidemiološke študije kažejo na morebitno povečano tveganje za nastanek raka pri osebah, izpostavljenih 17-OHPC v maternici, v primerjavi s tistimi, ki niso bili izpostavljeni temu zdravilu (prilagojeno razmerje ogroženosti 1,99 [95 % interval zaupanja 1,31; 3,02]). V absolutnem smislu podatki kažejo, da je ocenjena incidenca raka nizka pri osebah, izpostavljenih učinkovini v maternici (manj kot 25/100 000 oseb-let). Študija ima omejitve, morebitnega tveganja pa ni mogoče potrditi.
- Kar zadeva učinkovitost, so podatki iz multicentričnega, dvojno slepega randomiziranega kontroliranega preskušanja pokazali neučinkovitost učinkovine 17-OHPC pri preprečevanju prezgodnjega poroda; podatki o učinkovitosti pri drugih indikacijah na področju porodništva, ginekologije in plodnosti, za zdravila, odobrena v EU, so omejeni.
- Zdravstveni delavci ne smejo več predpisovati ali izdajati zdravil z učinkovino 17-OHPC in morajo razmisliti o ustreznih alternativah za katero koli indikacijo.
- Izid tega pregleda ne vpliva na uporabo progesterona, ki deluje drugače kot 17-OHPC.
- Zadevni zdravstveni delavci bodo pravočasno prejeli neposredno obvestilo, ki bo objavljeno na [posebni strani](#) na spletišču agencije EMA.

Več o zdravilu

17-hidroksiprogesteron kaproat (17-OHPC) je sintetična oblika hidroksiprogesterona, ki se naravno pojavlja v telesu in se tvori iz progesterona. Progesteron sodeluje pri pripravi endometrija (maternične sluznice) na nosečnost in ga med njo vzdržuje. Domneva se, da se 17-OHPC veže na receptorje (prijemališča) na celicah, na katere običajno deluje progesteron. To naj bi zmanjšalo tveganje za izgubo ploda ali prezgodnji porod pri nosečnicah in pomagalo pri zdravljenju določenih oblik neplodnosti in ginekoloških motenj, povezanih s pomanjkanjem progesterona. 17-OHPC ima drugačne farmakološke lastnosti kot progesteron.

17-OHPC je na voljo v obliki raztopine za injiciranje. V EU je zdravilo trenutno odobreno v Avstriji, Franciji in Italiji pod trgovskimi imeni Proluton Depot, Progesterone Retard Pharlton in Lentogest.

Več o postopku

Pregled učinkovine 17-OHPC se je začel na zahtevo Francije v skladu s [členom 31 Direktive 2001/83/ES](#).

Opravil ga je Odbor za ocenjevanje tveganja na področju farmakovigilance (PRAC), ki je odgovoren za presojo varnostnih vprašanj o zdravilih za uporabo v humani medicini, in podal več priporočil. Ker so vsa zdravila, ki vsebujejo 17-OHPC, odobrena po nacionalnem postopku, so bila priporočila odbora PRAC posredovana Usklajevalni skupini za postopek z medsebojnim priznavanjem in decentralizirani postopek – zdravila za uporabo v humani medicini (CMDh), ki je sprejela svoje stališče.

Ker je bilo stališče skupine CMDh sprejeto soglasno, bodo ukrepe neposredno izvajale države članice, v katerih so ta zdravila odobrena, v skladu z dogovorjeno časovnico.