

Letër drejtuar profesionistëve shëndetësor për Progesteron Depo

Pezullimi i autorizimit për marketing i produkteve medicinale me përmbajtje të hidroksprogesteron kaproatit

Të nderuar Profesionistë Shëndetësor,

Galenika ad, Beograd si Bartës i Autorizimit për Marketing për barin Progesteron Depo, në marrëveshje me Agjencinë e Kosovës për Produkte dhe Pajisje Medicinale, dëshiron të ju njoftojë si në vijim:

Përmbledhje

- Rezultatet e një studimi të madh epidemiologjik sugjerojnë për shtim të rrezikut të kancerit të pasardhësit e ekspozuar in utero në 17-hidroksprogesteron kaproat (17-OHPC). Ky rrezik është i mundshëm, por nuk mund të vërtetohet për shkak të kufizimeve studimore.
- Një studim multi-centrik, dy-fish i verbër, i randomizuar, i kontrolluar ka dëshmuar mungesë të efikasitetit të 17-OHPC në parandalimin e lindjes premature. Ka të dhëna të limituara rreth efikasitetit në indikacionet tjera obstetrike dhe gjinekologjike, për të cilat 17-OHPC është i autorizuar.
- Raporti rrezik-përfitim o barnave me përmbajtje të 17-OHPC, më nuk konsiderohet pozitiv në të gjitha indiacionet, prandaj në Bashkimin Evropian (BE), janë pezulluar autorizimet për marketing për këto barna.
- Barnat me përmbajtje të 17-OHPC më nuk duhet të përshkruhen ose të shpërndahen. Për të gjitha indiacionet, duhet të shqyrtohen trajtime alternative.

Në Republikën e Kosovës, hidroksprogesteroni në formë të 17-OHPC është i regjistruar me emrin Progesteron Depo. Ky bar më nuk do të jetë në dispozicion në Republikën e Kosovës.

Informata shtesë

Hidroksiprogesteron kaproati është një progjestogjen sintetik i autorizuar si një injeksion intramuskular për trajtim të gjendjeve të dnyrshme gjenikolgjike dhe obstetrike¹, me veti të farmakologjike të ndryshme të natyrës së progesteronit.

Në maj 2023 në mbarë BE nga Agjencia Evropiane e Barnave (EMA) është iniciuar vlerësimi i raportit rrezik – përfitim të 17-OHPC për të gjitha indikacionet e aprovuara të tij. Kjo ka ngritur shqetësime të reja sa i përket sigurisë dhe efikasitetit të 17-OHPC, bazuar në të dhënat nga studimi farmako-epidemiologjik² dhe përkatësisht nga hulumtimi klinik³.

Në nëntor 2021, janë publikuar rezultatet e një studimi farmako-epidemiologjik² të kryer në Shtetet e Bashkuara të Amerikës (ShBA) pas një kohorti të bazuar në popullatë prej > 18,000 personave (nga të cilët 234 persona ose rreth 1% janë ekspozuar in utero në 17-OHPC), afërsisht për 50 vite nga lindja. Ky studim ka sugjeruar që ekspozimi in utero në 17-OHPC mund të shoqërohet me rrezik më të lartë të kancerit të pasardhësit të ekspozuar in utero, në krahasim me ata të pa ekspozuar (HR i përshtatur 1.99, [95% CI 1.31, 3.02]). Në kushte absolute, të dhënat sugjerojnë që incidenca e vlerësuar e kancerit është e ulët te personat e ekspozuar in utero (më e ulët sesa 25/100,000 persona-vite). Ky rrezik është i mundshëm por nuk mund të konfirmohet për shkak të kufizimeve studimore. Nuk ka qenë e mundur të identifikohet ndonjë masë për parandalim efektiv të ekspozimit in utero në 17-OHPC.

Në vitin 2020, rezultatet e një hulumtimi klinik multicentrik, dyfish-të verbër, të randomizuar, të kontrolluar³ poashtu të kryer në SHBA ndërmjet viteve 2009 dhe 2018 kanë dëshmuar që 17-OHPC nuk ka qenë më efektiv sesa placebo në parandalimin e lindjes premature të gartë me histori të lindjes spontane para terminit ose në reduktimin e ngjarjeve serioze të lidhura

¹ Aborti habitual për shkak të mungesës së trupit të verdhë; rreziku i abortit ose parandalimi i përsëritjes së abortit i demonstruar që shkaktohet nga një defekt i fazës luteale; rrezik aborti, abort i përsëritur; Rreziku i lindjes së parakohshme të shoqëruar me hipermbilitet të mitrës; mbrojtja e shtatzënisë në rast operacioni; çrregullime të lidhura me mungesën e progesteronit (p.sh. dismenorre, menstruacione të parregullta, sindromë premenstruale, mastodinia); metroragji jofunksionale juvenile dhe klimakterike; steriliteti për shkak të një defekti të fazës luteale, pamjaftueshmëria luteale; ciklet artificiale, në kombinim me një estrogen; amenorea primare dhe sekondare

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



me prematuritetin në të porsalindurit. Janë publikuar meta-analizat tjera^{4,5} të cilat kanë konfirmuar mungesën e përfitimit të 17-OHPC në parandalimin e lindjes së parakohshme, pavarësisht faktorëve të rrezikut.

Duke pasur parasysh gjetjet nga studimi farmako-epidemiologjik dhe duke pasur parasysh rezultatet e hulumtimit klinik dhe meta-analizat e mësipërme, si dhe të dhënat e kufizuara të efikasitetit në indikacionet e tjera të tij, raporti përfitim-rrezik i barnave që përmbajnë 17-OHPC, nuk është më i favorshëm në të gjitha indikacionet e autorizuara. Autorizimet për marketing të këtyre barnave janë pezulluar dhe nuk do të jenë më në dispozicion.

Produktet me përmbajtje të 17-OHPC nuk duhet të përshkruhet apo të shpërndahen. Për të gjitha indikacionet, duhet të shqyrtohen mundësi alternative të trajtimit.

Raportimi i reaksioneve të dyshimta

Punonjësit e kujdesit shëndetësor duhet të raportojnë çdo dyshim për efekt të padëshiruar të barit.

Ju lutem raportoni çdo dyshim të një efekt të padëshiruar në Departamentin e Farmakovigjilencës në AKPPM, duke plotësuar formularin e raportimit për reaksion anësor që mund ta shkarkoni në webfaqen e AKPPM-së (<https://akppm.com/en>) dhe ta dërgoni në njërin nga mënyrat e mëposhtme:

Në mënyrë elektronike: info@akppm-rks.gov

Me postë: AKPPM
Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K)
10000 Prishtinë, Kosovë

Me faks: +383 38 512 243

Kur raportoni efektet e padëshiruara të barit, ju lutemi që të specifikoni sa më shumë informata, përfshirë informatat për historinë e sëmundjes, barnat e përdorura njëkohësisht,

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



datën e shfaqjes së reaksionit të padëshiruar dhe datën e administrimit të produktit medicinal të dyshimtë.

Gjithashtu, ju mund t'i raportoni dyshimet e reaksioneve të padëshiruara edhe tek Bartësi i Autorizim Marketingut në Kosovë.

Të dhënat kontaktuese të personit të autorizuar juridik të Bartësit të Autorizimit për Marketing të produktit medicinal:

Tringa Rraci, MPharm

Person përgjegjës lokal për Farmakovigjilencë, MAH Galenika ad
Pharmakos Shpk

Tel: +383 49 621 621

e-mail: pharmacovigilance@pharmakos.biz

Me respekt,

Tringa Rraci
Pharmakos Shpk

PISMO ZDRAVSTVENIM RADNICIMA**Progesteron Depo (hidroksiprogesteron): suspenzija dozvole za lek**

Poštovani,

Kompanija Galenika a.d. Beograd, nosilac dozvole za lek Progesteron Depo, u saradnji sa Agencijom za lekove i medicinska sredstva Kosova, želi da Vas obavesti o sledećem:

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 slepog randomizovanog kontrolisanog ispitivanja pokazali su izostanak efikasnosti 17-OHPC 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 lekove koji sadrži 17-OHPC se više ne smatra pozitivnim u svim odobrenim indikacijama i zbog toga će dozvole za lekove koji sadrže 17-OHPC biti suspendovane u zemljama EU, kao i dozvola za lek Progesteron Depo u Republici Srbiji.
- Lekove koji sadrže 17-OHPC ne treba više propisivati i distribuirati. Potrebno je razmotriti alternativne terapijske opcije za sve indikacije.

U Republici Kosova, hidroksiprogesteron u obliku 17-OHPC je registrovan pod zaštićenim nazivom Progesteron Depo. Ovaj lek više neće biti dostupan u Republici Kosova.

Dodatne informacije

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

U maju 2023. Evropska agencija za lekove (EMA) je inicirala procenu odnosa korist-rizik 17-OHPC u svim odobrenim indikacijama, na nivou EU. Ova procena je usledila zbog zabrinutosti u vezi bezbednosti i efikasnosti 17-OHPC, na osnovu podataka iz sprovedene farmakoepidemiološke studije² i kliničkog ispitivanja³.

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 procenjena incidenca karcinoma niska među pojedincima izloženim *in utero* (niža od 25/100 000 osoba-godina). Ovaj rizik je moguć ali ne može biti potvrđen usled ograničenja studije. Nije bilo moguće identifikovati bilo kakve mere koje bi efikasno sprečile *in utero* izloženost 17-OHPC.

U toku 2020. godine, rezultati multicentričnog, dvostruko slepog randomizovanog kliničkog ispitivanja,³ takođe sprovedenog u SAD između 2009. i 2018. godine, pokazali su da 17-OHPC nije efikasniji od placebo u sprečavanju prevremenog porođaja kod žena sa istorijom spontanijih prevremenih porođaja ili u smanjenju ozbiljnih događaja u vezi sa prevremenim rođenjem dece. Kasnije objavljena meta-analiza^{4,5} potvrdila je odsustvo koristi 17-OHPC u prevenciji prevremenih 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 lekove sa aktivnom supstancom 17-OHPC će biti suspendovane i oni više neće biti dostupni.

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

Prijavlivanje sumnjivih neželjenih reakcija

Zdravstveni radnici su zamoljeni da prijave svaku sumnju na neželjene reakcije na ovaj lek.

Molimo vas da prijavite svaku sumnju na neželjeno dejstvo Odeljenju za Farmakovigilancu Agenciji za Lekove i Medicinska Sredstva Kosova, tako što ćete popuniti obrazac za prijavu neželjenih reakcija koji možete preuzeti sa web stranice ALMSK-a (Website: <https://akppm.rks-gov.net/>) i poslati ga na jedan od sledećih načini:

U elektronskoj formi: info@akppm-rks.gov

Preko pošte: AKPPM
Rrethi i Spitalit p.n. (Q.K.U.K)
10000 Prishtinë, Kosovë

Faksa: +383 38 512 243

Prilikom prijavljivanja neželjenih dejstva leka, molimo vas da navedite što je moguće više informacija, uključujući podatke o istoriji bolesti, istovremeno primenjenih lekova, datumu pojave neželjene reakcije i datumu primene leka za koji se sumnja.

Takođe, neželjena dejstva možete prijaviti ovlašćenoj pravnoj osobi Nosioca Dozvole za Marketing za Kosovo.

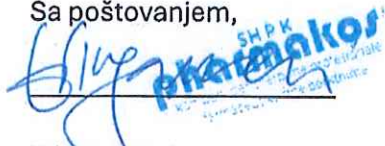
Kontaktne informacije ovlašćene pravne osobe Nosioca Dozvole za Marketing Medicinskog Proizvoda:

Tringa Rraci, MPharm

Lokalna odgovorna osoba za Farmakovigilancu, MAH Galenika ad
Pharmakos shpk

Tel: +383 49 621 621
e-mail: pharmacovigilance@pharmakos.biz

Sa poštovanjem,



Tringa Rraci
Pharmakos shpk

Reference:

1. Habitualni pobačaj usled deficijencije žutog tela; rizik od pobačaja ili prevencija ponovljenih pobačaja uzrokovanih defektom lutealne faze; pretnja od pobačaja, ponovljeni pobačaji; rizik od prevremenog pobačaja povezanog sa hiperomotilitetom 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 usled defekta lutealne faze, lutealna insuficijencija; veštački 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. 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