

## **Απευθείας Επικοινωνία προς τους Επαγγελματίες Υγείας**

### **Αναστολή των αδειών κυκλοφορίας φαρμακευτικών προϊόντων που περιέχουν καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη**

Αγαπητέ Επαγγελματία Υγείας,

Η Ibsa Farmaceutici Italia σε συμφωνία με τον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων και τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ), θα ήθελε να σας ενημερώσει για τα ακόλουθα:

#### **Περίληψη**

- Τα αποτελέσματα μιας μεγάλης επιδημιολογικής μελέτης υποδηλώνουν αυξημένο κίνδυνο καρκίνου στους απογόνους που εκτέθηκαν σε καπροϊκή 17-υδροξυπρογεστερόνη (17-ΟΗΡC) στη μήτρα. Αυτός ο κίνδυνος είναι πιθανός αλλά δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί λόγω περιορισμών της μελέτης.
- Μια πολυκεντρική, διπλά τυφλή, τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη δοκιμή έδειξε έλλειψη αποτελεσματικότητας της 17-ΟΗΡC στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού. Υπάρχουν περιορισμένα δεδομένα αποτελεσματικότητας σε άλλες μαιευτικές και γυναικολογικές ενδείξεις για τις οποίες έχει εγκριθεί η 17-ΟΗΡC.
- Η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων που περιέχουν 17-ΟΗΡC δεν θεωρείται πλέον θετική σε όλες τις ενδείξεις και συνεπώς οι άδειες κυκλοφορίας αυτών των φαρμάκων έχουν ανασταλεί στην Ευρωπαϊκή Ένωση (ΕΕ).
- Τα φάρμακα που περιέχουν 17-ΟΗΡC δεν πρέπει πλέον να συνταγογραφούνται ή να χορηγούνται. Εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές θα πρέπει να εξετάζονται για όλες τις ενδείξεις.
- Η ΙΦΕΤ Α.Ε., η οποία διακινεί το προϊόν με εντολή έκτακτης εισαγωγής από τον ΕΟΦ, ενημέρωσε από 08/07/2024 για την άμεση ανάκληση όλων των παρτίδων του σκευάσματος LENTOGEST\_INJ.SOL\_341MG/2ML\_BT x 1AMP x 2ML. , να μην διατεθούν και να επιστραφούν εντός 10 ημερών.

#### **Ιστορικό υπόβαθρο σχετικά με το θέμα ασφάλειας**

Η καπροϊκή υδροξυπρογεστερόνη είναι ένα συνθετικό προγεσταγόνο εγκεκριμένο ως ενδομυϊκή ένεση για τη θεραπεία διαφόρων γυναικολογικών και μαιευτικών παθήσεων<sup>1</sup>, με διαφορετικές φαρμακολογικές ιδιότητες από τη φυσική προγεστερόνη.

<sup>1</sup> Καθ' ἔξιν ἔκτρωση λόγω ανεπάρκειας ωχρού σωματίου· κίνδυνος ἔκτρωσης ἢ πρόληψη επαναλαμβανόμενης ἔκτρωσης που ἔχει αποδειχθεῖ ὅτι προκαλεῖται ἀπὸ ἐλάττωμα τῆς ωχρινικῆς φάσης· ἀπειλή ἀποβολῆς, επαναλαμβανόμενη ἀποβολή· κίνδυνος πρόωρου τοκετοῦ που σχετίζεται με υπερκινητικότητα τῆς μήτρας· προστασία τῆς εγκυμοσύνης σε περίπτωση χειρουργικῆς

Τον Μάιο του 2023 ξεκίνησε μια πανευρωπαϊκή επανεξέταση στον Ευρωπαϊκό Οργανισμό Φαρμάκων (EMA) για την αξιολόγηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου της 17-ΟΗΡC σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις της. Αυτό ακολούθησε ανησυχίες σχετικά με την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα της 17-ΟΗΡC, με βάση δεδομένα από μια φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη<sup>2</sup> και μια κλινική δοκιμή<sup>3</sup>, αντίστοιχα.

Τον Νοέμβριο του 2021, δημοσιεύτηκαν τα αποτελέσματα μιας φαρμακοεπιδημιολογικής μελέτης<sup>2</sup> που διεξήχθη στις Ηνωμένες Πολιτείες της Αμερικής (Η.Π.Α.) παρακολουθώντας έναν πληθυσμό άνω των 18.000 ατόμων (εκ των οποίων 234 άτομα ή περίπου το 1% εκτέθηκαν στη μήτρα σε 17-ΟΗΡC), για περίπου 50 χρόνια από τη γέννηση. Αυτή η μελέτη υπέδειξε ότι η έκθεση στη μήτρα σε 17-ΟΗΡC μπορεί να σχετίζεται με υψηλότερο κίνδυνο καρκίνου στους απογόνους που εκτέθηκαν στη μήτρα σε σύγκριση με τους μη εκτεθειμένους (προσαρμοσμένο HR 1.99, [95% CI 1.31, 3.02]). Σε απόλυτες τιμές, τα δεδομένα υποδηλώνουν ότι η εκτιμώμενη επίπτωση του καρκίνου είναι χαμηλή μεταξύ των ατόμων που εκτέθηκαν στη μήτρα (κάτω από 25/100.000 άτομα-έτη). Αυτός ο κίνδυνος είναι πιθανός αλλά δεν μπορεί να επιβεβαιωθεί λόγω περιορισμών της μελέτης. Δεν ήταν δυνατό να εντοπιστούν μέτρα για την αποτελεσματική πρόληψη της ενδομήτριας έκθεσης σε 17-ΟΗΡC.

Το 2020, τα αποτελέσματα μιας πολυκεντρικής, διπλά τυφλής τυχαιοποιημένης ελεγχόμενης κλινικής δοκιμής<sup>3</sup> που επίσης διεξήχθη στις Η.Π.Α. μεταξύ 2009 και 2018 έδειξαν ότι η 17-ΟΗΡC δεν είναι πιο αποτελεσματική από το εικονικό φάρμακο στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού σε γυναίκες με ιστορικό αυθόρμητου πρόωρου τοκετού ή στη μείωση σοβαρών συμβάντων που σχετίζονται με την προωρότητα στα νεογνά. Μεταγενέστερες μετα-αναλύσεις<sup>4,5</sup> που δημοσιεύτηκαν επιβεβαιώνουν την απουσία οφέλους της 17-ΟΗΡC στην πρόληψη του πρόωρου τοκετού ανεξάρτητα από παράγοντες κινδύνου.

Εν όψει των ευρημάτων από τη φαρμακοεπιδημιολογική μελέτη και δεδομένων των αποτελεσμάτων της κλινικής δοκιμής και των μετα-αναλύσεων που προαναφέρθηκαν, καθώς και των περιορισμένων δεδομένων αποτελεσματικότητας στις άλλες ενδείξεις της, η σχέση οφέλους-κινδύνου των φαρμάκων που περιέχουν 17-ΟΗΡC δεν είναι πλέον θετική σε όλες τις εγκεκριμένες ενδείξεις. Οι εγκρίσεις κυκλοφορίας αυτών των φαρμάκων έχουν ανασταλεί και δεν θα είναι πλέον διαθέσιμα.

Τα φάρμακα που περιέχουν 17-ΟΗΡC δεν πρέπει πλέον να συνταγογραφούνται ή να χορηγούνται. Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη εναλλακτικές θεραπευτικές επιλογές για όλες τις ενδείξεις.

## **Πρόσκληση για αναφορά**

Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

---

επέμβασης· διαταραχές που σχετίζονται με ανεπάρκεια προγεστερόνης (π.χ. δυσμηνόρροια, ακανόνιστες εμμηνορροϊκές περιόδους, προεμμηνορροϊκό σύνδρομο, μαστοδυνία)· νεανική και κλιμακτηριακή δυσλειτουργική μητρορραγία· στειρότητα λόγω ελαττώματος της ωχρινικής φάσης, ωχρινική ανεπάρκεια· τεχνητοί κύκλοι, σε συνδυασμό με οιστρογόνο· πρωτοπαθής και δευτεροπαθής αμηνόρροια.

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Blackwell, S.C., et al., 17-ΟΗΡC 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

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> 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

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ <http://www.eof.gr/> ή απευθείας <http://www.kitrinikarta.gr>
- Σάρωση, μέσω του έξυπνου κινητού σας, του παρακάτω κωδικού QR, για να μεταβείτε στην ιστοσελίδα <http://www.eof.gr>, για τη συμπλήρωση της «ΚΙΤΡΙΝΗΣ ΚΑΡΤΑΣ».



- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562) τηλέφωνο επικοινωνίας: +30 213 2040337.

### **Σημείο επικοινωνίας της εταιρείας**

Εάν έχετε οποιοσδήποτε ερωτήσεις ή θέλετε περισσότερες πληροφορίες μπορείτε να επικοινωνήσετε απευθείας με τον Κάτοχο ή με το τοπικό αρμόδιο άτομο επικοινωνίας.

Tel: 210 9960971

Email: [pharmacovigilance@medwork.gr](mailto:pharmacovigilance@medwork.gr)

Website: [www.ibsa.it](http://www.ibsa.it)

Με εκτίμηση,

Κωνσταντίνα Καραγαβριηλίδου

Τοπική Υπεύθυνη Φαρμακοεπαγρύπνησης για το προϊόν Lentogest στην Ελλάδα

IBSA FARMACEUTICI ITALIA SRL