

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE
CONCORDATA CON LE AUTORITA' REGOLATORIE EUROPEE E
CON L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

10/10/2024

MEDROSSIPROGESTERONE ACETATO: RISCHIO DI MENINGIOMA - MISURE PER MINIMIZZARE QUESTO RISCHIO

Gentile Dottoressa/Egregio Dottore,

Pfizer, in accordo con l'Agenzia Europea dei Medicinali e l'Agenzia Italiana del Farmaco, desiderano informarla di quanto segue:

Sinossi:

- È stato evidenziato un aumento del rischio nello sviluppo di meningioma con l'utilizzo di dosi elevate di medrossiprogesterone acetato (tutte le formulazioni iniettabili e orali ≥ 100 mg), prevalentemente dopo un uso prolungato (alcuni anni).
- Per l'indicazione contraccettiva (*non autorizzata in Italia*) o non oncologica:
 - I medicinali contenenti alte dosi di medrossiprogesterone acetato sono controindicati nei pazienti con meningioma o con una storia clinica di meningioma.
 - Se viene diagnosticato un meningioma in pazienti trattati con dosi elevate di medrossiprogesterone acetato, il trattamento deve essere interrotto.
- Per le indicazioni oncologiche:
 - Se viene diagnosticato un meningioma in pazienti trattati con alte dosi di medrossiprogesterone acetato, la necessità di continuare il trattamento deve essere attentamente riconsiderata, caso per caso, tenendo conto dei benefici e dei rischi per il paziente.
- I pazienti trattati con dosi elevate di medrossiprogesterone acetato devono essere monitorati per segni e sintomi di meningioma in accordo alla pratica clinica.

Background di sicurezza

I medicinali a base di medrossiprogesterone acetato sono disponibili nell'Unione Europea sia in formulazioni iniettabili che orali con indicazioni terapeutiche ginecologiche (comprese contraccezione ed endometriosi, attualmente non autorizzate in Italia) ed indicazioni terapeutiche oncologiche, come riportato nella Tabella 1.

Di seguito si riportano le indicazioni terapeutiche dei medicinali a base di medrossiprogesterone (alti dosaggi) approvate e disponibili in Italia:

INDICAZIONI TERAPEUTICHE

- Terapia palliativa del carcinoma dell'endometrio metastatizzato ed inoperabile e del carcinoma mammario ormonodipendente in fase avanzata in donne in post menopausa.
- Carcinoma della mammella, dell'endometrio, della prostata, del rene. Adenoma prostatico. Sindrome anoressia-cachessia da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS.
- Come terapia additiva e/o palliativa nel trattamento del carcinoma endometriale o renale ricorrente e/o metastatizzato e nel trattamento del carcinoma mammario metastatizzato nelle donne in post menopausa; e nella sindrome anoressia-cachessia da neoplasia maligna in fase avanzata e da AIDS.

Il meningioma è un tumore raro, il più delle volte benigno, che si origina dalle meningi. I segni e i sintomi clinici del meningioma possono essere aspecifici e includere alterazioni della vista, perdita dell'udito, acufeni, perdita dell'olfatto, mal di testa che peggiora con il tempo, perdita di memoria, convulsioni o debolezza alle estremità. Sebbene i meningiomi siano generalmente benigni, la loro localizzazione può portare a gravi conseguenze e questo potrebbe richiedere un intervento chirurgico.

Sulla base dei risultati di uno studio¹ osservazionale caso-controllo francese, è stata osservata un'associazione tra medrossiprogesterone acetato e meningioma. Questo studio si è basato sui dati del sistema sanitario nazionale francese (SNDS – *Système National des Données de Santé*) e ha incluso una popolazione di 18.061 donne sottoposte ad intervento chirurgico intracranico per meningioma. Ogni caso è stato abbinato a cinque controlli per anno di nascita e area di residenza (90.305 controlli). È stata confrontata l'esposizione al medrossiprogesterone acetato 150mg/3ml iniettabile tra donne sottoposte ad intervento chirurgico intracranico per meningioma e donne prive di meningioma. Le analisi hanno mostrato un incremento del rischio di meningioma con l'uso di medrossiprogesterone acetato 150mg/3ml (9/18.061 casi (0,05%) rispetto a 11/90.305 controlli (0,01%), odds ratio (OR) 5,55 (IC 95% da 2,27 a 13,56)). Questo maggior rischio sembra essere determinato dall'uso prolungato (≥ 3 anni) di medrossiprogesterone acetato 150mg/3ml. Sebbene il rischio di sviluppare meningioma sia significativamente aumentato con l'uso di medrossiprogesterone acetato ad alte dosi, il rischio assoluto è molto basso.

Al momento non è stato identificato alcun problema di sicurezza relativo al rischio di meningioma associato all'uso di medrossiprogesterone a basse dosi (<100 mg) e alle formulazioni in associazione contenenti medrossiprogesterone. Pertanto, le raccomandazioni non si applicano alle formulazioni orali a basso dosaggio di medrossiprogesterone acetato.

Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) e il Foglio Illustrativo (FI) di tutti i medicinali a base di medrossiprogesterone acetato saranno aggiornati con l'aggiunta della reazione avversa "meningioma" con una frequenza "non nota".

Invito alla segnalazione di reazioni avverse

Si ricorda agli Operatori Sanitari di continuare a segnalare le reazioni avverse sospette associate all'utilizzo di DEPO-PROVERA, FARLUTAL e PROVERA in conformità al sistema nazionale di segnalazione spontanea, tramite l'Agenzia Italiana del Farmaco, sito web:

<https://www.aifa.gov.it/content/segnalazioni-reazioni-avverse>.

¹ Roland N, Neumann A, Hoisnard L, Duranteau L, Froelich S, Zureik M et al. Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study BMJ 2024; 384 :e078078 doi:10.1136/bmj-2023-078078.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

Le segnalazioni di Sospetta Reazione Avversa da farmaci devono essere inviate al Responsabile di Farmacovigilanza della Struttura di appartenenza dell'Operatore stesso.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (<https://www.aifa.gov.it>) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.

Contatto dell'azienda

Per ogni chiarimento, si prega di contattare il servizio di Pfizer Medical Information all'indirizzo: Medical.Information@pfizer.com

Tabella 1. Dosaggi, forme farmaceutiche e indicazioni terapeutiche dei medicinali a base di medrossiprogesterone acetato autorizzati nell'Unione Europea (**in grassetto quelle autorizzate in Italia**).

Forma farmaceutica	Via di somministrazione e dosaggio	Indicazioni terapeutiche
Medrossiprogesterone acetato sospensione iniettabile DEPO-PROVERA 150mg/ml	INTRAMUSCOLO 50mg/ml; sospensione iniettabile (150mg/3ml; sospensione iniettabile) 150mg/ml; sospensione iniettabile (500mg/3,4ml; sospensione iniettabile) 500mg/3.3ml; sospensione iniettabile	Contraccezione Endometriosi Sintomi vasomotori della menopausa Cancro ricorrente e/o metastatico (seno/endometrio/rene).
	SOTTOCUTE 104mg/0.65ml; sospensione iniettabile	Contraccezione
Medrossiprogesterone acetato Compresse PROVERA 250 mg compresse FARLUTAL 500 mg compresse	Orale 100mg; compresse 200mg; compresse 250mg; compresse 400mg; compresse 500mg; compresse	Endometriosi Sintomi vasomotori della menopausa Diagnosi di amenorrea primaria Diagnosi e trattamento dell'amenorrea secondaria Sanguinamento uterino disfunzionale (anovulatorio). Opposizione agli effetti endometriali degli estrogeni nelle donne in menopausa trattate con estrogeni (HT) Cancro ricorrente e/o metastatico (seno/endometrio/rene). Cancro alla prostata metastatico Sindrome da anoressia e cachessia

Firma

Eva Agostina Montuori

ee58ec50-9e72-46a3-98ba-2e643eead60c1

Dott.ssa Eva Agostina Montuori, MD
Primary Care Medical Lead
Pfizer S.r.l.

¹ Roland N, Neumann A, Hoisnard L, Duranteau L, Froelich S, Zureik M et al. Use of progestogens and the risk of intracranial meningioma: national case-control study BMJ 2024; 384 :e078078 doi:10.1136/bmj-2023-078078.

