



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

3 Settembre 2024

Estratto dagli highlights della riunione del Comitato per la valutazione dei rischi in farmacovigilanza (PRAC) del 2-5 settembre 2024

Nuove raccomandazioni per minimizzare il rischio di meningioma con medicinali contenenti medrossiprogesterone acetato

Aumento del rischio di meningioma osservato in persone che assumono dosi elevate di medrossiprogesterone acetato per diversi anni

Il PRAC ha raccomandato misure per minimizzare il rischio di meningioma, un tipo di tumore al cervello, con medicinali contenenti medrossiprogesterone acetato.

Questi medicinali sono utilizzati per indicazioni ginecologiche (inclusi contraccezione ed endometriosi) e oncologiche.

I meningiomi sono tumori dello strato di tessuto che circonda il cervello e il midollo spinale. Di solito sono benigni (non cancerosi) e crescono lentamente ma, a seconda delle dimensioni o della posizione, possono causare gravi problemi.

Le raccomandazioni del Comitato sono state il risultato di una revisione dei dati provenienti da studi epidemiologici, studi di casi dalla letteratura medica e casi segnalati nel database di farmacovigilanza dell'Unione Europea. Questi dati mostrano un rischio aumentato di meningioma nelle persone che assumono dosi elevate di medrossiprogesterone acetato (iniettabili e compresse ≥ 100 mg) per diversi anni. Sebbene il rischio relativo di meningioma aumenti significativamente con l'uso di medrossiprogesterone acetato ad alte dosi, il rischio assoluto è molto basso.

Il PRAC ha raccomandato che, nei pazienti che hanno un meningioma o ne hanno avuto uno in passato, i medicinali contenenti medrossiprogesterone acetato ad alte dosi non devono essere usati, a meno che il medrossiprogesterone acetato non sia necessario per il trattamento di un'indicazione oncologica.

Il PRAC ha inoltre raccomandato che i pazienti che assumono dosi elevate di medrossiprogesterone debbano essere monitorati per i sintomi del meningioma, che possono includere alterazioni della vista, perdita dell'udito o ronzio nelle orecchie, perdita dell'olfatto, mal di testa, perdita di memoria, convulsioni e debolezza di braccia e gambe. Se a un paziente trattato per un'indicazione non oncologica viene diagnosticato un meningioma, il trattamento con medrossiprogesterone acetato ad alto dosaggio deve essere interrotto. Se a un paziente trattato per un'indicazione oncologica viene diagnosticato un



meningioma, la necessità di un ulteriore trattamento con medrossiprogesterone ad alto dosaggio deve essere attentamente valutata, caso per caso, tenendo conto dei benefici e dei rischi individuali.

Le informazioni sul prodotto per i medicinali contenenti medrossiprogesterone acetato ad alto dosaggio saranno aggiornate per includere il meningioma come possibile effetto collaterale di frequenza sconosciuta.

Ulteriori informazioni sono disponibili nella sezione "Nuove informazioni sulla sicurezza per gli operatori sanitari" di seguito.

Nuove informazioni di sicurezza per gli operatori sanitari

Medrossiprogesterone: rischio aumentato di meningioma con dosi elevate e dopo un uso prolungato

Il PRAC ha concordato una Nota Informativa Importante (NII) per informare gli operatori sanitari del rischio aumentato di sviluppare meningioma con dosi elevate di medrossiprogesterone acetato (tutte le formulazioni iniettabili e orali ≥ 100 mg), principalmente dopo un uso prolungato (diversi anni). La NII sottolineerà che i medicinali contenenti dosi elevate di medrossiprogesterone acetato, quando usati per la contraccezione o per indicazioni non oncologiche, sono controindicati nei pazienti con meningioma o con una storia di meningioma. Se viene diagnosticato un meningioma in un paziente trattato con dosi elevate di medrossiprogesterone acetato, il trattamento deve essere interrotto.

Se viene diagnosticato un meningioma in un paziente oncologico trattato con dosi elevate di medrossiprogesterone acetato, la necessità di continuare il trattamento deve essere attentamente riconsiderata, caso per caso, tenendo conto dei benefici e dei rischi individuali.

I pazienti trattati con dosi elevate di medrossiprogesterone acetato devono essere monitorati per segni e sintomi di meningioma in accordo alla pratica clinica

Medicinali chemioterapici contenenti 5-fluorouracile: la fenotipizzazione per deficit di diidropirimidina deidrogenasi (DPD) mediante misurazione dei livelli di uracile nel sangue deve essere interpretata con cautela nei pazienti con compromissione renale moderata o grave

I medicinali chemioterapici contenenti 5-fluorouracile (5-FU) fanno parte della terapia standard per vari tumori, tra cui il cancro del colon-retto, del pancreas, dello stomaco, del seno e della testa e del collo.

L'enzima diidropirimidina deidrogenasi (DPD) è prodotto nel fegato e aiuta l'organismo a scomporre la timina e l'uracile. I pazienti con la funzionalità enzimatica DPD compromessa quando trattati con 5-FU o uno dei suoi profarmaci sono a maggior rischio di tossicità grave o pericolosa per la vita.

Per identificare questi pazienti, si raccomanda di eseguire i test pre-trattamento per il deficit di DPD, nonostante le incertezze relative alla metodologia di un test ottimale.

I pazienti con deficit completo di DPD sono ad alto rischio di tossicità pericolosa per la vita o fatale e non devono essere trattati con 5-FU o altri medicinali della stessa classe (fluoropirimidine).

I pazienti con deficit parziale di DPD sono ad alto rischio di tossicità grave e potenzialmente pericolosa per la vita. Per limitare il rischio di tossicità grave, si deve prendere in considerazione una dose iniziale ridotta. Le dosi successive possono essere aumentate in assenza di tossicità grave, poiché l'efficacia di una dose ridotta non è stata stabilita.

Il PRAC ha concordato la diffusione di una Nota Informativa Importante (NII) per informare gli operatori sanitari del fatto che se per determinare il fenotipo DPD vengono utilizzati i livelli di uracile nel sangue, il risultato del fenotipo deve essere interpretato con cautela nei pazienti con compromissione renale moderata o grave, poiché la compromissione renale può portare ad un aumento dei livelli di uracile nel sangue. Ciò potrebbe comportare in questi pazienti una diagnosi errata di deficit di DPD e di conseguenza un sotto dosaggio di 5-FU o altre fluoropirimidine.

Una volta adottate, le NII per medrossiprogesterone e 5-fluorouracile saranno diffuse agli operatori sanitari dai titolari delle autorizzazioni all'immissione in commercio, secondo un piano di comunicazione concordato, e pubblicate sulla pagina del sito EMA relativa alle [Note Informative Importanti](#) dirette agli operatori sanitari e nelle corrispondenti sezioni dei [siti nazionali degli Stati membri](#) dell'UE.