

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

Giovedì, 16 Aprile 2020

Restrizioni all'uso di ciproterone acetato per il rischio di meningioma

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

Bayer S.p.A., in collaborazione con l'Agenzia Europea dei Medicinali e l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA), desidera informarla di quanto segue:

Sommario

- **E' stata segnalata la comparsa di meningiomi (singoli e multipli) in associazione con l'uso di ciproterone acetato, prevalentemente a dosi pari o superiori a 25 mg/die.**
- **Il rischio di meningioma aumenta con l'aumento della dose cumulativa.**
- **L'uso di ciproterone acetato è controindicato nei pazienti con meningioma o con anamnesi di meningioma.**
- **I pazienti devono essere controllati relativamente al meningioma, secondo la normale pratica clinica.**
- **Se ad un paziente in trattamento con ciproterone acetato viene diagnosticato un meningioma, il trattamento deve essere interrotto in maniera definitiva.**
- **In Italia l'uso di Androcur non è indicato nelle donne.**
- **Per indicazione di riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale, negli uomini, il ciproterone acetato (50 mg/100 mg/300 mg/3 ml) può essere usato quando altri interventi sono considerati inadeguati.**
- **L'uso di ciproterone acetato per le seguenti indicazioni resta immutato: trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile.**

Informazioni di sicurezza

Le indicazioni terapeutiche di ciproterone acetato (CPA) in monoterapia negli uomini (50 mg, 100 mg e 300 mg/3 ml) comprendono il trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile e la riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini (50 mg).

Il meningioma è un tumore raro che si sviluppa dalle meningi. I segni ed i sintomi clinici di meningioma possono essere aspecifici ed includere disturbi della vista, perdita dell'udito o ronzio alle orecchie, perdita dell'olfatto, mal di testa che

peggiora con il passare del tempo, perdita di memoria, convulsioni o debolezza degli arti.

L'associazione di dosi elevate (50 mg/die) di CPA con il meningioma è stata descritta per la prima volta nel 2008 e l'RCP dei medicinali contenenti CPA con dosaggio pari o superiore a 10 mg è stato aggiornato con la controindicazione di (anamnesi di) meningioma e un'avvertenza relativa al rischio di meningioma. Recentemente, i risultati di uno studio epidemiologico francese di coorte hanno evidenziato un'associazione dose cumulativa-dipendente tra ciproterone acetato e meningioma¹. Lo studio era basato sui dati dell'assicurazione sanitaria francese (CNAM) e comprendeva una popolazione di 253.777 donne che utilizzavano compresse con 50 - 100 mg di ciproterone. L'incidenza del meningioma trattato mediante chirurgia o radioterapia è stata paragonata in donne esposte a dosi elevate di ciproterone acetato (dose cumulativa ≥ 3 g) e in donne con esposizione bassa a ciproterone acetato (dose cumulativa < 3 g). È stata dimostrata una correlazione dose cumulativa-risposta.

Dose cumulativa di ciproterone acetato	Tasso d'incidenza (in pazienti-anno)	HR _{adj} (95% CI) ^a
Bassa esposizione (<3 g)	4,5/100.000	Rif.
Esposizione fino a ≥ 3 g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 a 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 a 60g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
più di 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

^a aggiustato in base all'età come variabile tempo-dipendente ed estrogeni al momento dell'inclusione

Una dose cumulativa di 12 g, per esempio, può corrispondere ad un anno di trattamento con 50 mg/die per 20 giorni al mese.

Alla luce di questi dati il trattamento con ciproterone acetato 10 mg, 50 mg, 100 mg o 300 mg/3 ml deve essere limitato alle situazioni in cui non siano disponibili o siano considerati inappropriati trattamenti od interventi alternativi in tutte le indicazioni eccetto che nel carcinoma prostatico. Inoltre, deve essere usata la più bassa dose efficace possibile.

Il ciproterone acetato (1 e 2 mg) in associazione con etinilestradiolo (EE) è indicato per il trattamento dell'acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni (con o senza seborrea) e/o irsutismo nelle donne in età fertile.

Il ciproterone acetato (1 e 2 mg) in associazione con estradiolo valerato (EV) è indicato per la terapia ormonale sostitutiva (TOS) dei sintomi derivanti da carenza di estrogeni in donne in postmenopausa e la prevenzione dell'osteoporosi nelle donne in postmenopausa ad alto rischio di future fratture, che presentano intolleranze a, o controindicazioni per altri medicinali autorizzati per la prevenzione dell'osteoporosi.

Non è stato identificato alcun nuovo problema di sicurezza riguardo al rischio di meningioma associato all'uso di medicinali a base di CPA/EE e CPA/EV a bassi dosaggi. Tuttavia, poiché il rischio di meningioma aumenta con l'aumentare delle dosi cumulative di ciproterone acetato, i medicinali in combinazione a basso

dosaggio sono ora controindicati nei pazienti con meningioma o con anamnesi di meningioma.

Invito alla segnalazione

Si incoraggiano gli operatori sanitari a segnalare gli eventi avversi nei pazienti che assumono prodotti contenenti CPA tramite il sistema nazionale di segnalazione all'indirizzo <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/come-segnalare-una-sospetta-reazioneavversa> o direttamente on-line all'indirizzo <https://www.vigifarmaco.it/>

Elenco dei riferimenti bibliografici

1. Weill A et al. (2019 Jun). Exposition prolongée à de fortes doses d'acétate de cyprotérone et risque de méningiome chez la femme. Paris: ANSM. https://www.ansm.sante.fr/var/ansm_site/storage/original/application/b632fbd0387cd9e80a8312469ed52d2a.pdf

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 (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.