



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 marzo 2020
EMA/147755/2020

Restrizioni nell'uso di ciproterone per il rischio di meningioma

Il 13 febbraio 2020 il comitato per la sicurezza (PRAC) dell'EMA ha raccomandato che i medicinali con dosaggi giornalieri pari o superiori a 10 mg di ciproterone debbano essere usati per affezioni androgenodipendenti come l'irsutismo (eccessiva crescita dei peli), l'alopecia (caduta dei capelli), l'acne e la seborrea (pelle molto grassa) solo in caso di insuccesso di alternative terapeutiche, incluse quelle a più bassi dosaggi. Una volta che dosaggi più alti hanno iniziato ad agire, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto alla più bassa dose efficace.

I medicinali devono essere usati per la riduzione dell'impulso sessuale nelle deviazioni sessuali degli uomini solo quando non vi sono alternative terapeutiche adeguate.

Non ci sono modifiche nell'uso dei medicinali negli uomini per il cancro della prostata.

Le raccomandazioni fanno seguito a una revisione del rischio del tumore raro meningioma con l'uso di ciproterone. Nel complesso, questo effetto indesiderato è raro: può riguardare da 1 a 10 persone su 10 000, a seconda del dosaggio e della durata del trattamento. Il rischio aumenta con l'aumentare delle dosi cumulative (la quantità totale di medicinale che un paziente ha assunto nel tempo).

I dati disponibili non indicano un rischio per i medicinali a basso dosaggio di ciproterone contenenti 1 o 2 milligrammi di ciproterone in associazione con etinilestradiolo o estradiolo valerato usati per l'acne, l'irsutismo, la contraccezione o la terapia ormonale sostitutiva. Tuttavia, per precauzione, essi non devono essere usati nelle persone che hanno o hanno avuto un meningioma. Questa restrizione è già in atto per i medicinali a più alto dosaggio.

I medici devono monitorare i pazienti per rilevare eventuali sintomi di meningioma, che possono includere alterazioni della vista, perdita dell'udito o tinnito, perdita dell'olfatto, cefalea, perdita della memoria, convulsioni o debolezza nelle braccia e nelle gambe. Se a un paziente è diagnosticato un meningioma, il trattamento con medicinali contenenti ciproterone deve essere interrotto in modo permanente.

Nell'ambito della sorveglianza costante della sicurezza dei medicinali, alle ditte che commercializzano medicinali contenenti 10 mg o più di ciproterone sarà richiesto di condurre uno studio per valutare la consapevolezza dei medici riguardo al rischio di meningioma e a come evitarlo.

Il meningioma è un tumore raro delle membrane che ricoprono il cervello e il midollo spinale. Solitamente è benigno e non è considerato un cancro, ma a causa della localizzazione nel cervello e nel midollo spinale e intorno a questi, i meningiomi possono causare gravi problemi.



La raccomandazione del PRAC è stata adottata dal CMDh ⁽¹⁾ all'unanimità e verrà attuata direttamente a livello nazionale.

Informazioni per i pazienti

- Esiste un rischio di meningioma (un tumore cerebrale non canceroso) derivante dall'uso di medicinali contenenti ciproterone. Il rischio, che è molto basso, si presenta specialmente quando i medicinali sono assunti ad alti dosaggi (25 mg o più al giorno).
- Per alcuni usi, quali eccessiva crescita dei peli, perdita dei capelli, acne e pelle molto grassa, i medicinali contenenti 10 mg o più di ciproterone devono essere somministrati solo dopo l'insuccesso o l'impossibilità di utilizzo di alternative terapeutiche, inclusi i medicinali contenenti ciproterone a più bassi dosaggi. Una volta che questi hanno iniziato ad agire, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto alla più bassa dose efficace.
- I medicinali contenenti ciproterone devono essere usati per ridurre l'impulso sessuale nelle deviazioni sessuali degli uomini solo quando non vi sono alternative terapeutiche adeguate.
- Sebbene non vi sia evidenza di un rischio per prodotti contenenti ciproterone a bassi dosaggi in associazione con etinilestradiolo o estradiolo valerato, per precauzione tali medicinali non devono essere usati in persone che hanno o hanno avuto un meningioma. Per i medicinali contenenti ciproterone a dosaggi più alti esiste già questa restrizione d'uso in presenza di meningioma.
- Non ci sono modifiche nell'uso di medicinali contenenti ciproterone per il cancro della prostata.
- Se sta assumendo un medicinale contenente ciproterone e ha dubbi in merito al trattamento, si rivolga al medico o al farmacista.

Informazioni per gli operatori sanitari

- L'insorgenza di meningiomi (singoli e multipli) è stata segnalata in associazione con l'uso di ciproterone acetato, principalmente a dosaggi pari o superiori a 25 mg/giorno.
- Il rischio aumenta con l'aumentare dei dosaggi cumulativi di ciproterone acetato. La maggior parte dei casi è stata segnalata a seguito di un'esposizione prolungata (diversi anni) ad alte dosi di ciproterone (pari o superiori a 25 mg al giorno).
- I medicinali contenenti 10 mg o più di ciproterone devono essere usati per l'irsutismo, l'alopecia androgenetica, l'acne e la seborrea solo in caso di inefficacia di alternative terapeutiche, che possono includere medicinali contenenti ciproterone a basso dosaggio, come ad esempio ciproterone acetato 2 mg/etinilestradiolo 35 microgrammi. Dopo un miglioramento clinico, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto alla più bassa dose efficace.
- I medicinali contenenti ciproterone devono essere usati per la riduzione dell'impulso sessuale nelle deviazioni sessuali degli uomini solo quando non vi sono altri trattamenti adeguati.
- Gli operatori sanitari devono monitorare i pazienti per individuare segni e sintomi clinici di meningioma in linea con la pratica clinica. I sintomi possono essere non specifici e includere alterazioni della vista, perdita dell'udito o tinnito, perdita dell'olfatto, cefalea che peggiora nel tempo, perdita della memoria, convulsioni o debolezza nelle estremità.
- Se a un paziente trattato con ciproterone acetato è diagnosticato un meningioma, il trattamento con tutti i prodotti contenenti ciproterone deve essere interrotto in modo permanente.

⁽¹⁾ Gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano.

- Ciproterone acetato (1 e 2 mg) in associazione con etinilestradiolo o estradiolo valerato sarà controindicato in pazienti con meningioma o meningioma pregresso. Per i medicinali contenenti ciproterone a più alto dosaggio è già prevista questa controindicazione.
- Non ci sono modifiche nell'uso di medicinali contenenti ciproterone per il cancro della prostata. Questi medicinali sono usati come trattamento antiandrogenico nel cancro della prostata inoperabile, inclusa la prevenzione dell'aumento dei livelli di testosterone (flare-up) nella fase iniziale del trattamento con agonisti del fattore di rilascio dell'ormone luteinizzante (LHRH).
- L'associazione di ciproterone acetato con il meningioma è stata aggiunta per la prima volta nel 2009 alle informazioni sul prodotto per i medicinali con dosaggi giornalieri di ciproterone di 10 mg o superiori, con una controindicazione per le persone con meningioma pregresso.
- La presente revisione ha incluso i risultati recenti di uno studio epidemiologico francese che mostrano un'associazione dipendente dalla dose cumulativa tra ciproterone acetato e meningioma ([Weill et al](#)) e un'analisi dell'Agenzia francese per i medicinali (ANSM) dei casi di meningioma legati all'uso di ciproterone in Francia. Sono state incluse anche la recente letteratura scientifica pubblicata e un'analisi della banca dati dell'UE delle reazioni avverse, EudraVigilance.

Una comunicazione diretta agli operatori sanitari (DHPC) sarà trasmessa a tempo debito agli operatori sanitari che prescrivono, dispensano o somministrano il medicinale. La DHPC sarà inoltre pubblicata su una [pagina dedicata](#) del sito web dell'EMA.

Ulteriori informazioni sul medicinale

Ciproterone è un medicinale antiandrogenico, il che significa che blocca l'azione degli androgeni, un tipo di ormoni sessuali presenti sia negli uomini che nelle donne, e agisce anche allo stesso modo di un altro ormone sessuale denominato progesterone. I medicinali contenenti ciproterone sono disponibili in compresse (10 mg, 50 mg, 100 mg) e in soluzione per iniezione (300 mg/3 ml). I medicinali contenenti ciproterone sono usati per trattare varie affezioni androgenodipendenti come l'irsutismo (eccessiva crescita dei peli), l'alopecia (caduta dei capelli), l'acne, il cancro della prostata e la riduzione dell'impulso sessuale nelle deviazioni sessuali degli uomini. Sono anche usati come contraccettivi e nella terapia ormonale sostitutiva. I medicinali a base di ciproterone contengono solo ciproterone oppure ciproterone a un dosaggio inferiore in associazione con un estrogeno (un terzo tipo di ormone sessuale).

Ciproterone è autorizzato nell'UE mediante procedure nazionali dagli anni '70 ed è disponibile su prescrizione medica con varie denominazioni commerciali.

Ulteriori informazioni sulla procedura

Il riesame dei medicinali contenenti ciproterone è stato avviato l'11 luglio 2019 su richiesta della Francia, ai sensi dell'[articolo 31 della direttiva 2001/83/CE](#).

La revisione è stata effettuata innanzitutto dal comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC), il comitato responsabile della valutazione delle questioni relative alla sicurezza per i medicinali per uso umano, che ha formulato una serie di raccomandazioni.

La raccomandazione del PRAC è stata trasmessa al gruppo di coordinamento per le procedure di mutuo riconoscimento e decentrate – medicinali per uso umano (CMDh), che l'ha adottata all'unanimità il 26 marzo 2020. Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati membri dell'UE, l'Islanda, il

Liechtenstein e la Norvegia. Ha la responsabilità di garantire standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati mediante procedure nazionali.

La raccomandazione del PRAC sarà ora attuata dagli Stati membri dell'UE, dall'Islanda, dal Liechtenstein, dalla Norvegia e dal Regno Unito ⁽²⁾.

⁽²⁾ Dal 1° febbraio 2020 il Regno Unito non è più uno Stato membro dell'UE. Tuttavia, il diritto dell'UE resterà applicabile al Regno Unito durante il periodo di transizione.