



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

27 March 2020
EMA/147755/2020

Restrizioni nell'uso del ciproterone per il rischio di meningioma

In data 13 febbraio 2020, il Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) ha raccomandato che i medicinali con un dosaggio giornaliero di 10 mg o superiore di ciproterone debbano essere usati solo per condizioni androgeno-dipendenti come irsutismo (eccessiva crescita di peli), alopecia (caduta di capelli), acne e seborrea (pelle eccessivamente oleosa) quando, hanno fallito le alternative terapeutiche, incluse quelle a più basso dosaggio. 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'istinto sessuale in uomini con deviazioni sessuali quando non vi sono adeguate le alternative terapeutiche.

Non ci sono modifiche nell'utilizzo di tali medicinali in uomini in trattamento per cancro della prostata.

Le raccomandazioni fanno seguito alla revisione del rischio di un tumore raro, il meningioma, con ciproterone. Complessivamente, questo effetto indesiderato è raro: esso potrebbe riguardare da 1 a 10 persone su 10000, in base al dosaggio ed alla durata del trattamento. Il rischio aumenta all'aumentare delle dosi cumulative (il quantitativo totale di medicinale che il paziente ha assunto nel tempo).

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

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

Come parte della sorveglianza in corso sulla sicurezza dei medicinali, alle aziende titolari all'immissione in commercio dei medicinali contenenti un dosaggio di 10 mg o superiore di ciproterone sarà richiesto di condurre uno studio per valutare la consapevolezza dei medici sul rischio di meningioma e su come evitarlo.

Il meningioma è un tumore raro delle membrane che coprono il cervello e il midollo spinale. E' solitamente non maligno e non è considerato un cancro, ma a causa della loro localizzazione all'interno e intorno al cervello e al midollo spinale, i meningiomi possono causare gravi problemi.

Le raccomandazioni del PRAC sono state adottate dal CMDh¹ all'unanimità e saranno implementate direttamente a livello nazionale.

Informazioni per i pazienti

- Esiste un rischio di meningioma (un tumore non canceroso del cervello) derivante dall'uso di medicinali contenenti ciproterone. Il rischio, che è veramente basso, si verifica specialmente quando i medicinali sono assunti ad alti dosaggi (25 mg e oltre).
- Per alcune indicazioni (eccessiva crescita di peli, caduta dei capelli, acne e pelle oleosa), i medicinali contenenti dosaggi pari o superiori a 10 mg di ciproterone devono essere assunti solo quando altre alternative terapeutiche, inclusi i medicinali a basso dosaggio di ciproterone, non hanno agito o non possono essere usati. Una volta che esse hanno iniziato ad agire, il dosaggio deve essere gradualmente ridotto al dosaggio efficace più basso.
- I medicinali contenenti ciproterone devono essere usati solo per ridurre l'istinto sessuale in uomini con deviazioni sessuali quando non vi sono adeguate le alternative terapeutiche.
- Sebbene non ci sia evidenza di un rischio per i medicinali a basso dosaggio contenenti ciproterone in combinazione con etinilestradiolo o estradiolo valerato, come precauzione, questi medicinali non devono essere usati in persone che hanno o hanno avuto un meningioma. Medicinali contenenti ciproterone a dosaggi più alti hanno già la limitazione d'uso in caso di meningioma.
- Non ci sono modifiche nell'uso di medicinali contenenti ciproterone per il cancro della prostata.
- Se sta assumendo medicinali a base di ciproterone e ha qualche domanda sul trattamento, chieda al suo medico o al suo farmacista.

Informazione per gli operatori sanitari

- L'insorgenza di meningiomi (singoli e multipli) è stata riportata in associazione con l'uso di ciproterone acetato, principalmente ai dosaggi di 25 mg/giorno e superiori.
- Il rischio aumenta con l'aumentare dei dosaggi cumulativi di ciproterone acetato. La maggior parte dei casi è stata riportata dopo esposizione prolungata (diversi anni) ad alte dosi di ciproterone (25 mg al giorno e oltre).
- I medicinali contenenti 10 mg o più di ciproterone devono essere usati solo per irsutismo, alopecia androgenetica, acne e seborrea una volta che altre alternative terapeutiche, che possono includere medicinali contenenti ciproterone a bassi dosaggi, come ad esempio ciproterone acetato 2 mg/etinilestradiolo 35 mcg, non hanno agito. Dopo un miglioramento clinico, la dose deve essere gradualmente ridotta alla dose più bassa efficace.
- I medicinali a base di ciproterone devono essere usati solo per ridurre l'istinto sessuale in uomini con deviazioni sessuali quando altri trattamenti non sono appropriati.
- Gli operatori sanitari devono monitorare i pazienti per segni e sintomi clinici di meningioma in linea con la pratica clinica. I sintomi possono essere aspecifici e includere disturbi della vista, diminuzione dell'udito o tinnito, perdita del gusto, mal di testa che peggiora nel tempo, perdita di memoria, convulsioni o debolezza alle estremità.

¹ Gruppo di Coordinamento per le Procedure di Mutuo Riconoscimento e Decentrato - Umno

- Se ad un paziente trattato con ciproterone è stato diagnosticato un meningioma, il trattamento con tutti i medicinali a base di ciproterone deve essere permanentemente interrotto.
- Ciproterone acetato (1 e 2 mg) in combinazione con etinilestradiolo o estradiolo valerato sarà controindicato in pazienti con meningioma o una storia di meningioma. I medicinali ad alto dosaggio di ciproterone hanno già questa controindicazione.
- Non ci sono modifiche nell'uso di ciproterone per il cancro alla prostata. Questi medicinali sono usati come trattamento antiandrogeno nel cancro della prostata inoperabile, inclusa la prevenzione dell'aumento dei livelli di testosterone (flare-up) all'inizio del trattamento con agonisti dell'ormone di rilascio dell'ormone lutenizzante (LHRH).
- L'associazione di ciproterone acetato con meningioma è stata aggiunta per la prima volta nel 2009 alle informazioni del prodotto dei medicinali a base di ciproterone con un dosaggio giornaliero di 10 mg o più, con una controindicazione per individui con una storia di meningioma.
- Questa revisione ha incluso risultati recenti derivanti da uno studio epidemiologico francese che mostrano un'associazione dose-dipendente tra ciproterone acetato e meningioma ([Weill et al](#)) e un'analisi dell'Agenzia dei Medicinali Francese sui casi di meningioma con l'uso di ciproterone in Francia. Si è tenuto conto della letteratura scientifica pubblicata di recente e dell'analisi del database europeo sugli eventi avversi, EudraVigilance.

Una Nota Informativa Importante (NII) sarà inviata agli operatori sanitari che prescrivono, dispensano o somministrano il medicinale a tempo debito.

La NII sarà anche pubblicata all'interno della [pagina dedicata](#) sul sito dell'EMA.

Maggiori informazioni sul medicinale

Ciproterone è un medicinale antiandrogeno, che blocca l'azione degli androgeni, un tipo di ormoni sessuali presenti sia nell'uomo che nella donna ed agisce allo stesso modo di un altro ormone sessuale chiamato progesterone.

I medicinali che contengono ciproterone sono disponibili in compresse (10 mg, 50 mg, 100 mg) e in soluzione per iniezione (300 mg/3 ml). I medicinali a base di ciproterone sono usati per trattare varie condizioni androgeno-dipendenti come irsutismo (eccessiva crescita dei peli), alopecia (caduta dei capelli), acne, cancro della prostata e riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini¹

Essi sono anche usati per la contraccezione e come terapia ormonale sostitutiva. I medicinali a base di ciproterone contengono sia ciproterone da solo che ciproterone alla dose più bassa in combinazione con un estrogeno (terzo tipo di ormone sessuale).

Ciproterone è stato autorizzato nell'UE con procedura nazionale a partire dal 1970 ed è disponibile su prescrizione con diverse denominazioni.

Maggiori informazioni sulla procedura

La revisione dei medicinali contenenti ciproterone è stata avviata in data 11/07/2019 su richiesta della Francia, ai sensi [dell'articolo 31 della Direttiva 2001/83/EC](#).

La revisione è stata condotta dal Comitato per la Valutazione dei Rischi per la Farmacovigilanza dell'EMA (PRAC) responsabile della valutazione di problemi di sicurezza per i medicinali ad uso umano, che ha emanato una serie di raccomandazioni.

La raccomandazione del PRAC è stata inviata al Gruppo di Coordinamento per le Procedure Decentralizzate e di Mutuo Riconoscimento - Medicinali ad uso umano (CMDh), che l'ha adottata all'unanimità il 26 marzo 2020.

Il CMDh è un organismo che rappresenta gli Stati Membri dell'Unione europea. L'Islanda, il Lichtenstein e la Norvegia. Il CMDh è responsabile della garanzia di standard di sicurezza armonizzati per i medicinali autorizzati tramite procedure nazionali nell'UE.

Le raccomandazioni del PRAC saranno ora implementate dagli Stati Membri dell'UE, Islanda, Lichtenstein, Norvegia e Regno Unito².

¹In Italia il medicinale Androcur 50 mg compresse è autorizzato per la riduzione delle deviazioni dell'istinto sessuale negli uomini e per il trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile; Androcur 100 mg compresse - trattamento antiandrogeno del carcinoma prostatico inoperabile; Androcur 300 mg/3 ml soluzione iniettabile a rilascio prolungato per uso intramuscolare - trattamento antiandrogeno nel carcinoma prostatico inoperabile. L'uso non è indicato nelle donne. Il medicinale Diane (ciproterone/etinilestradiolo) è autorizzato nel trattamento dell'acne da moderata a grave correlata a sensibilità agli androgeni (con o senza seborrea) e/o irsutismo nelle donne in età fertile. Per l'acne, deve essere utilizzato esclusivamente dopo che la terapia topica od il trattamento antibiotico sistemico siano falliti

² Dal 1^o febbraio 2020 Il Regno Unito non è più uno stato membro. Tuttavia, si applica la normativa dell'UE durante il periodo di transizione.