

# Bollettino di Farmacovigilanza

N. 10/2024

O  
T  
O  
B  
R  
E  
  
2  
0  
2  
4

Gentile Dottore,

il Bollettino di Farmacovigilanza che riceve ha lo scopo di fornirle alcune delle più importanti novità sulla sicurezza dei medicinali provenienti dalla letteratura scientifica.

Le ricordiamo, a tal proposito, che la sorveglianza post-marketing rimane fondamentale per una definizione completa del rapporto beneficio/rischio di tutti i medicinali.

La segnalazione può essere effettuata direttamente on-line sul sito AIFA al link <https://www.aifa.gov.it/web/guest/content/segnalazioni-reazioni-avverse> (scelta preferenziale) o in alternativa in modalità cartacea compilando la scheda di segnalazione da inviare al seguente indirizzo email [farmacovigilanza@policlinico.unict.it](mailto:farmacovigilanza@policlinico.unict.it)

## In questo numero...

### Novità dalla letteratura

- Severe Acute Liver Injury After Hepatotoxic Medication Initiation in Real-World Data.....3
- Safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors in people with HIV infection and cancer: insights from the national prospective real-world OncoVIHAC ANRS CO24 cohort study.....5
- Risk of Rhabdomyolysis Associated with Dexmedetomidine Use over the Past 10 Years: Insights from the EudraVigilance Database.....7

### Novità dalle Autorità Regolatorie

- EMA ha avviato una revisione della sicurezza dei medicinali contenenti finasteride e dutasteride.....9
- EMA raccomanda misure per minimizzare il rischio di effetti avversi gravi da metamizolo.....10
- Sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea di Oxbryta® (voxelotor). ....11
- Comunicazione FDA sul rischio di epatotossicità grave di Veoza® .....12
- Nota Informativa Importante su medrossiprogesterone acetato.....13

### Andamento della segnalazioni

Aggiornamento ottobre 2024.....14



# Bollettino di Farmacovigilanza

N. 10/2024

O  
T  
O  
B  
R  
E  
  
2  
0  
2  
4

## Newsletter mensile di Farmacovigilanza

<https://www.policlinicorodolicosanmarco.it/professionista/centro-di-farmacovigilanza/bollettini-di-farmacovigilanza/>

### Direttore responsabile

Filippo Drago

Direttore P.I. di Farmacologia Clinica/Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania

### Redazione

Lucia Gozzo

Dirigente Medico Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania

Laura Longo

Dirigente Farmacista Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania

Daniela C. Vitale

Dirigente Farmacista Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania

### Hanno contribuito a questo numero:

Rosy Ruscica

Borsista Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania

Umberto Signorelli

Specializzando Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania

Giulia Spinelli

Borsista Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania

Adriana Tardibuono

Borsista Centro Regionale di Farmacovigilanza,  
AOU Policlinico "G. Rodolico - San Marco", Catania



### Novità dalla letteratura

#### *Severe Acute Liver Injury After Hepatotoxic Medication Initiation in Real-World Data*

Torgersen J, Mezochow AK, Newcomb CW, Carbonari DM, Hennessy S, Rentsch CT, Park LS, Tate JP, Bräu N, Bhattacharya D, Lim JK, Mezzacappa C, Njei B, Roy JA, Taddei TH, Justice AC, Lo Re V 3rd.

JAMA Intern Med. 2024 Aug 1

Il danno epatico acuto (*acute liver injury*, ALI) indotto da farmaci è la causa più comune di insufficienza epatica acuta negli Stati Uniti e in Europa e storicamente è stato motivo frequente di ritiro dei medicinali. Tuttavia, nonostante l'importanza clinica, non esiste un approccio sistematico per classificare l'epatotossicità farmaco. L'approccio attuale si basa su *case report*, non considerando la dimensione della popolazione esposta, pertanto non permette di valutarne accuratamente l'incidenza. Inoltre, le evidenze sui tassi di incidenza di ALI grave dopo la somministrazione di farmaci sono scarse.

L'obiettivo di questo studio è stato quello di identificare i farmaci potenzialmente epatotossici valutando i tassi di incidenza di ALI grave.

Sono stati analizzati i dati delle cartelle cliniche elettroniche dell'*US Department of Veterans Affairs* relativi a soggetti senza malattie epatiche o biliari preesistenti che hanno iniziato, tra il 1° ottobre 2000 e il 30 settembre 2021, un farmaco sospetto epatotossico in regime ambulatoriale.

Nello specifico è stata valutata l'esposizione ad uno dei 194 farmaci con almeno 4 segnalazioni pubblicate di epatotossicità.

L'outcome primario era l'ospitalizzazione per ALI grave, definita da livelli di alanina aminotransferasi > 120 U/l e livelli di bilirubina totale > 2,0 mg/dl oppure da un rapporto internazionale normalizzato (INR) ≥ 1,5 e livelli di bilirubina totale > 2,0 mg/dl entro i primi 2 giorni di ricovero.

Lo studio ha incluso 7.899.888 di pazienti in 194 coorti di farmaci, di età media pari a  $64.4 \pm 16.4$  anni, di cui il 92.5% di genere maschile, e per il 55.1% in politerapia.

I tassi di incidenza di ALI grave variavano da 0 eventi per 10.000 anni-persona per candesartan e minociclina a 86.4 eventi per 10.000 anni-persona per stavudina. Sette farmaci (stavudina, erlotinib, lenalidomide o talidomide, clorpromazina, metronidazolo, proclorperazina e isoniazide) hanno mostrato tassi di 10.0 o più eventi per 10.000 anni-persona, e 10 (moxifloxacina, azatioprina, levofloxacina, claritromicina, ketoconazolo, fluconazolo, captopril, amoxicillina-clavulanato, sulfametossazolo-trimetoprim e ciprofloxacina) tassi tra 5.0 e 9.9 eventi per 10.000 anni-persona.

Tra i 17 farmaci con il rischio più alto di epatotossicità grave, 11 (64%) non risultavano classificati come altamente epatotossici sulla base dei *case report* pubblicati. Allo stesso modo, sebbene alcune statine siano state classificate tra i farmaci più epatotossici sulla base dei casi segnalati, in questo studio i tassi di ALI grave per questi farmaci erano bassi (< 1,0 evento per 10.000 anni-persona).

Il numero dei *case report* pubblicati, dunque, non riflette accuratamente i tassi osservati di ALI grave.

In conclusione, in questo studio, i tassi di ospedalizzazione provenienti dai dati del mondo reale hanno permesso di identificare i farmaci più a rischio di epatotossicità grave, con importanti implicazioni per la pratica clinica. Infatti, in caso di utilizzo di farmaci ad alto rischio di ALI grave è raccomandabile un monitoraggio più attento della funzionalità epatica al fine di individuare precocemente un eventuale danno epatico, migliorando la prognosi del paziente. Questo approccio può rappresentare, inoltre, uno strumento accurato per valutare i segnali di sicurezza di epatotossicità ottenuti da *case report*.

### *Safety and tolerability of immune checkpoint inhibitors in people with HIV infection and cancer: insights from the national prospective real-world OncoVIHAC ANRS CO24 cohort study*

Assoumou L, Baldé R, Katlama C, Abbar B, Delobel P, Allegre T, Lavole A, Makinson A, Zaegel-Faucher O, Greillier L, Soulie C, Veyri M, Bertheau M, Algarte Genin M, Gibowski S, Marcelin AG, Bihann K, Baron M, Costagliola D, Lambotte O, Spano JP.

*J Immunother Cancer.* 2024 Aug

Gli inibitori dei checkpoint immunitari (ICI) sono anticorpi monoclonali contro l'antigene dei linfociti T citotossici 4 (CTLA-4), il recettore 1 della morte cellulare programmata (PD-1) e il suo ligando (PDL1), e rappresentano un importante progresso nella terapia oncologica.

Tuttavia, l'uso nei pazienti con inffezione da HIV, che oggi può essere controllata grazie ai progressi della terapia antiretrovirale (ART), non è stato valutato con studi prospettici di *real-world*.

Questi pazienti sono stati, infatti, esclusi inizialmente da tutti gli studi che valutavano l'efficacia e il profilo di sicurezza degli ICI, che si pensa possano aumentare in questa popolazione il rischio di eventi avversi immuno-correlati (irAE). Di recente, sono emersi dati rassicuranti sul loro utilizzo in questa popolazione. In particolare, una revisione dei dati di 176 pazienti HIV+ trattati con ICI, principalmente provenienti da studi retrospettivi, ha riportato un tasso di eventi avversi (AE) gravi del 12,1%, paragonabile a quello della popolazione generale. Questi risultati sono stati confermati da tre studi di Fase I/II che hanno valutato l'uso di durvalumab, nivolumab e pembrolizumab in pazienti con HIV, rivelando tassi di AE gravi rispettivamente dello 0%, 6,3% e 23,3%.

Lo studio di coorte prospettico ANRS CO24 OncoVIHAC ha valutato l'incidenza di irAEs di grado  $\geq 3$  in pazienti oncologici affetti da HIV trattati con ICI.

Tra gennaio 2018 e dicembre 2023, sono stati reclutati 150 pazienti di cui 140 sono stati inclusi nell'analisi. L'età mediana era di 59 anni (IQR: 54-64) e 111 (79,3%) erano uomini, seguiti per un *follow-up* mediano di 9,2 mesi (IQR: 3,9-18,3).

I regimi ICI includevano anti-PD-1 (79,3%), anti-PDL1 (17,9%), una combinazione di anti-PD-1 e anti-CTLA4 (2,1%) e anti-PD-1 insieme ad anti-VEGF (0,7%), utilizzati per una durata media di 5,4 mesi (IQR: 2,1-12,7). La maggior parte dei pazienti era affetto da tumore al polmone (n=65), tumore testa/collo (n=15), melanoma (n=12), tumore al fegato (n=11) e linfoma di Hodgkin (n=9).

Durante il *follow-up* sono stati registrati 81 decessi (58%) e 9 interruzioni precoci del trattamento (6%). Dei 50 pazienti rimanenti, 28 erano in trattamento alla data di *cut-off*, 22 avevano interrotto per progressione di malattia (n=1), reazioni avverse gravi (n=6), miglioramento (n=1) e decisione clinica (n=14).

Sono stati registrati un totale di 34 irAE di grado  $\geq 3$  in 20 pazienti (tasso di incidenza di 26,9 per 100 persona/anno), tra cui incremento degli enzimi epatici, citopenia, anemia, polmonite, incremento delle lipasi, miocardite e epatite acuta. Nella maggior parte dei casi gli eventi si sono verificati entro i primi 6 mesi di trattamento, in linea con quanto riscontrato nei pazienti HIV-, ed erano in genere reversibili con la somministrazione di corticosteroidi. Tuttavia, 15 dei 20 soggetti hanno interrotto il trattamento a causa di irAE e un caso di miocardite ha determinato il decesso.

L'analisi multivariabile dell'incidenza cumulativa ha mostrato una incidenza maggiore di irAE di grado  $\geq 3$  nei soggetti con un tempo alla diagnosi di HIV  $> 17$  anni [*incidence rate ratio* (IRR) = 4,66; p = 0,002], con CD4 < 200 cellule/ $\mu$ L (IRR = 4,39, p < 0,0001), con sierologia positiva per citomegalovirus (IRR = 2,76; p = 0,034), sottoposti a chirurgia oncologica (IRR = 3,44; p = 0,001). Al contrario, nei pazienti in trattamento con nivolumab il rischio di insorgenza di irAE di grado  $\geq 3$  è risultato ridotto del 62%. Per quanto riguarda la sopravvivenza, il valore di CD4 e il rapporto CD4:CD8 sono stati associati con una prognosi migliore.

In conclusione, questo studio di *real-world* ha permesso di ampliare le attuali conoscenze sull'incidenza e i fattori di rischio di irAE gravi, nonché sulla sopravvivenza dei pazienti HIV+ sottoposti a ICI. Questi dati suggeriscono che gli ICI non hanno alcun impatto sul controllo dell'HIV e possono essere utilizzati nella gestione dei pazienti oncologici HIV+.

### *Risk of Rhabdomyolysis Associated with Dexmedetomidine Use over the Past 10 Years: Insights from the EudraVigilance Database*

Nunzia Balzano, Annamaria Mascolo, Raffaella Di Napoli, Federica Colapietra, Marina Di Domenico, Annalisa Capuano, Francesca Gargano

J Pers Med, 2024 Sep

La dexmedetomidina è un agonista selettivo dei recettori alfa-2 adrenergici con effetti sedativi, molto utilizzato in terapia intensiva per i pazienti che non necessitano di sedazione profonda, per l'effetto minimo sulla funzione respiratoria rispetto a propofol e midazolam. Per quanto riguarda il profilo di sicurezza, il farmaco è associato all'insorgenza di bradicardia e ipotensione ma non ci sono evidenze di aumento del rischio di rhabdomiolisi, sebbene in pazienti critici tale rischio non può essere escluso.

Scopo di questo studio è stato quello di valutare la frequenza di segnalazione di rhabdomiolisi indotta da dexmedetomidina rispetto a midazolam e propofol utilizzando il database europeo di farmacovigilanza Eudravigilance. Nello specifico, è stata condotta un'analisi retrospettiva degli *Individual Case Safety Report* (ICSR) dal 1° gennaio 2013 al 31 dicembre 2023.

Nel periodo di riferimento sono stati individuati 19.268 ICSR, di cui 364 riportavano casi di rhabdomiolisi associata a dexmedetomidina ( $N=14$ ; 3,8%), midazolam ( $N = 37$ ; 10,2%), propofol ( $N = 280$ ; 76,9%) o una combinazione di questi farmaci ( $N = 33$ ; 9,1%), in particolare midazolam/propofol ( $N = 21$ ; 5,8%). Più della metà dei casi riportavano altri farmaci come sospetti, oltre a dexmedetomidina, midazolam o propofol, e farmaci concomitanti.

Nel 99% dei casi ( $N=361$ ) si trattava di eventi gravi, tra cui ospedalizzazione/prolungamento dell'ospedalizzazione con propofol ( $N = 82$ ; 29,3%), pericolo di vita con dexmedetomidina ( $N = 8$ ; 57,1%), decesso con midazolam ( $N = 12$ ; 32,4%) e altri eventi clinicamente rilevanti con combinazioni di sedativi ( $N = 12$ ; 36,4%). La maggior parte degli eventi ha avuto un esito positivo, nello specifico risoluzione completa nel 32% dei casi e in miglioramento nel 20% dei casi.

La dexmedetomidina ha mostrato una frequenza di segnalazione di rhabdomiolisi significativamente più bassa rispetto al propofol (ROR, 0,32; 95% CI, 0,19-0,55) e alla combinazione dexmedetomidina/propofol (ROR, 0,20; 95% CI, 0,09-0,46) ma non rispetto al midazolam (ROR, 1,48; 95% CI, 0,80-2,73) o all'associazione midazolam/propofol (ROR, 0,81; 95% CI, 0,41-1,60).

# Bollettino di Farmacovigilanza

## N. 10/2024

O  
T  
T  
O  
B  
R  
E

2  
0  
2  
4

In conclusione, i risultati di questo studio suggeriscono un minore rischio di rabdomiolisi associata all'utilizzo della dexmedetomidina rispetto al propofol, supportando la sicurezza del suo uso anche per la sedazione in pazienti ad elevato rischio. Ad ogni modo, è raccomandato un monitoraggio continuo per l'eventuale insorgenza di eventi avversi ed un aggiustamento del trattamento sulla base delle necessità del singolo paziente. Ulteriori studi sono necessari per confermare questi dati e avere una comprensione più approfondita del profilo di sicurezza del farmaco.

O  
T  
T  
O  
R  
E  
  
2  
0  
2  
4

### Novità dalle Autorità Regolatorie

**EMA ha avviato una revisione della sicurezza dei medicinali contenenti finasteride e dutasteride**

Su richiesta dell'Agenzia dei medicinali francese (ANSM), il Comitato di valutazione dei rischi per la farmacovigilanza (PRAC) dell'EMA ha avviato una revisione dei medicinali contenenti finasteride e dutasteride a seguito di preoccupazioni riguardanti l'ideazione suicidaria (pensieri suicidari) e comportamenti suicidari. I medicinali contenenti finasteride e dutasteride assunti per via orale presentano un rischio noto di effetti collaterali psichiatrici, inclusa la depressione. Tra l'altro, l'ideazione suicidaria è stata recentemente aggiunta come possibile effetto indesiderato con frequenza non nota nel Riassunto delle Caratteristiche del prodotto (RCP) delle specialità medicinali Propecia® e Proscar®. Durante la revisione, il PRAC valuterà tutti i dati disponibili che collegano la finasteride e la dutasteride all'ideazione e ai comportamenti suicidari rivalutando, al contempo, il rapporto beneficio-rischio di questi medicinali anche sulla base delle patologie per le quali risultano autorizzati. Infatti, i medicinali contenenti finasteride al dosaggio di 1 mg o in formulazione spray sono autorizzati in vari Stati membri dell'UE per prevenire la caduta dei capelli e stimolarne la crescita negli uomini di età compresa tra 18 e 41 anni con alopecia androgenetica in fase iniziale, mentre quelli contenenti finasteride 5 mg e dutasteride 0,5 mg sono autorizzati per il trattamento dell'iperplasia prostatica benigna (IPB).

Al fine di minimizzare i rischi derivanti dall'uso di tali medicinali, saranno inserite nella scheda tecnica del prodotto avvertenze per gli operatori sanitari relative alla sospensione del trattamento e raccomandazioni per il paziente circa la necessità di consultare un medico nel caso in cui dovessero manifestarsi sintomi psichiatrici. Al termine della revisione dei dati, l'EMA esaminerà tutte le informazioni disponibili sull'ideazione e i comportamenti suicidari dovuti a finasteride e dutasteride ed emetterà una raccomandazione sull'opportunità di mantenere, modificare, sospendere o ritirare le autorizzazioni all'immissione in commercio per questi medicinali in tutta l'UE.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2209305/2024.10.04\\_com-EMA\\_finasteride-dutasteride\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2209305/2024.10.04_com-EMA_finasteride-dutasteride_IT.pdf)

<https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/finasteride-dutasteride-containing-medicinal-products>

### **EMA raccomanda misure per minimizzare il rischio di effetti avversi gravi da metamizolo**

Il Gruppo di Coordinamento per il Mutuo Riconoscimento e le Procedure Decentrate Umane (CMDh) ha approvato le misure raccomandate dal *Pharmacovigilance Risk Assessment Committee* (PRAC) dell'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA), per ridurre il rischio di agranulocitosi legata all'uso del metamizolo. Le raccomandazioni fanno seguito a una revisione di tutte le prove disponibili, compresi i dati della letteratura scientifica, i dati sulla sicurezza post-marketing e le informazioni presentate dalle parti interessate, come pazienti e operatori sanitari.

L'agranulocitosi può insorgere in qualsiasi momento del trattamento, anche alla sospensione, e non è dose-dipendente. I pazienti che dovessero manifestare sintomi di agranulocitosi tra cui febbre, mal di gola, piaghe della mucose devono interrompere immediatamente l'assunzione del farmaco e consultare un medico che dovrà eseguire tempestivamente un esame emocromocitometrico e interrompere il trattamento prima che siano disponibili i risultati del test. Il metamizolo non deve essere utilizzato nei pazienti ad aumentato rischio o suscettibili di agranulocitosi, inclusi quelli che hanno precedentemente manifestato l'evento con l'uso del farmaco o di medicinali simili, come pirazoloni o pirazolidine, o in pazienti con compromissione della funzionalità midollare o malattie del sistema emopoietico.

Il PRAC ha confermato, comunque, che i benefici del metamizolo superano i rischi, purché vengano prese in considerazione le nuove raccomandazione dell'Autorità Regolatoria. Le informazioni sul prodotto verranno aggiornate per aumentare la consapevolezza del rischio noto di agranulocitosi e facilitarne la diagnosi precoce.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/-/ema-raccomanda-misure-su-metamizolo-agranulocitosi>

**Sospensione dell'autorizzazione all'immissione in commercio nell'Unione Europea di Oxbryta® (voxelotor)**

Oxbryta® (voxelotor) è stato autorizzato nella UE per il trattamento dell'anemia emolitica dovuta a malattia a cellule falciformi (SCD – *Sickle Cell Disease*) nei pazienti adulti e pediatrici di età pari o superiore a 12 anni, in monoterapia o in associazione a idrossicarbamide.

Nel mese di luglio 2024, l'EMA ha avviato una revisione del medicinale in tutta l'UE a seguito dei dati emersi da sperimentazioni cliniche in corso, che hanno mostrato sia un maggior numero di decessi con Oxbryta® rispetto al placebo che un numero totale di decessi superiore rispetto all'atteso.

A questi risultati si sono aggiunti anche i dati provenienti da due studi basati su registri che hanno mostrato uno squilibrio tra il numero di crisi vaso-occlusive osservate prima e dopo l'inizio del trattamento con voxelotor e gli eventi fatali documentati in pazienti trattati con voxelotor negli studi clinici. I risultati sopra riportati hanno, pertanto, determinato la sospensione, come misura precauzionale, dell'autorizzazione all'immissione in commercio di Oxbryta® e il ritiro di tutti i lotti del medicinale nell'UE nonché la sospensione di tutte le sperimentazioni cliniche e i programmi di accesso controllato al trattamento attualmente in corso. Questa sospensione rimarrà in vigore fino a quando tutte le informazioni disponibili non saranno esaminate attentamente nell'ambito della revisione in corso.

Al fine di monitorare l'insorgenza di eventuali eventi avversi anche dopo l'interruzione improvvisa del trattamento, i pazienti continueranno ad essere monitorati con adeguato follow-up.

Ulteriori indicazioni verranno fornite al termine della revisione dei dati da parte dell'EMA.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024.10.07\\_NII\\_Oxbryta-voxelotor\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024.10.07_NII_Oxbryta-voxelotor_IT.pdf)

<https://www.ema.europa.eu/en/news/ema-recommends-suspension-sickle-cell-disease-medicine-oxbryta#related-medicines>

# Bollettino di Farmacovigilanza

N. 10/2024

O  
T  
T  
O  
B  
R  
E  
  
2  
0  
2  
4

## Comunicazione FDA sul rischio di epatotossicità grave di Veoza®

La Food and Drug Administration (FDA) ha emesso un warning relativo al rischio di danno epatico grave del medicinale Veoza® (fezolinetant), autorizzato per il trattamento dei sintomi vasomotori da moderati a gravi associati alla menopausa.

La decisione deriva dall'analisi di una segnalazione presente sul database *FDA Adverse Event Reporting System* (FAERS) relativa ad una caso di danno epatico grave in un paziente che ha manifestato sintomi di affaticamento, nausea, prurito, ittero, fuci chiare e urine scure entro 40 giorni dall'inizio del farmaco. Il paziente mostrava, inoltre, aumento di alanina aminotransferasi (ALT), aspartato aminotransferasi (AST), fosfatasi alcalina (ALP) e bilirubina totale. Alla sospensione del medicinale, i sintomi sono gradualmente scomparsi e i valori degli esami ematici sono lentamente tornati nel range di normalità.

Pertanto, gli operatori sanitari devono monitorare la funzionalità epatica del paziente prima della prescrizione del farmaco ed eseguire un monitoraggio mensile mediante specifici esami di laboratorio per i primi 3 mesi e successivamente a 6 e 9 mesi dall'avvio del trattamento. Inoltre, devono raccomandare ai pazienti di contattare il proprio medico in caso di comparsa di segni e sintomi di possibile danno epatico.

Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

<https://www.fda.gov/drugs/drug-safety-and-availability/fda-adds-warning-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-veozah-fezolinetant-hot-flashes-due>

O  
T  
T  
O  
B  
R  
E  
  
2  
0  
2  
4***Nota Informativa Importante su medrossiprogesterone acetato***

Uno studio osservazionale caso-controllo francese che includeva una popolazione di 18.061 donne sottoposte ad intervento chirurgico intracranico per meningioma, ha permesso di osservare un'associazione tra medrossiprogesterone acetato e meningioma. In particolare, 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 ( $\geq 3$  anni) di medrossiprogesterone acetato 150mg/3ml.

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. Nello specifico, 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  $\geq 100$  mg), prevalentemente dopo un uso prolungato (alcuni anni). Per l'uso di medrossiprogesterone a basse dosi ( $< 100$  mg) e delle formulazioni contenenti medrossiprogesterone in associazione, al momento non è stato identificato alcun problema di sicurezza relativo al rischio di meningioma.

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" e, i pazienti in trattamento con dosi elevate di medrossiprogesterone acetato, devono essere monitorati per segni e sintomi di meningioma in accordo alla pratica clinica.

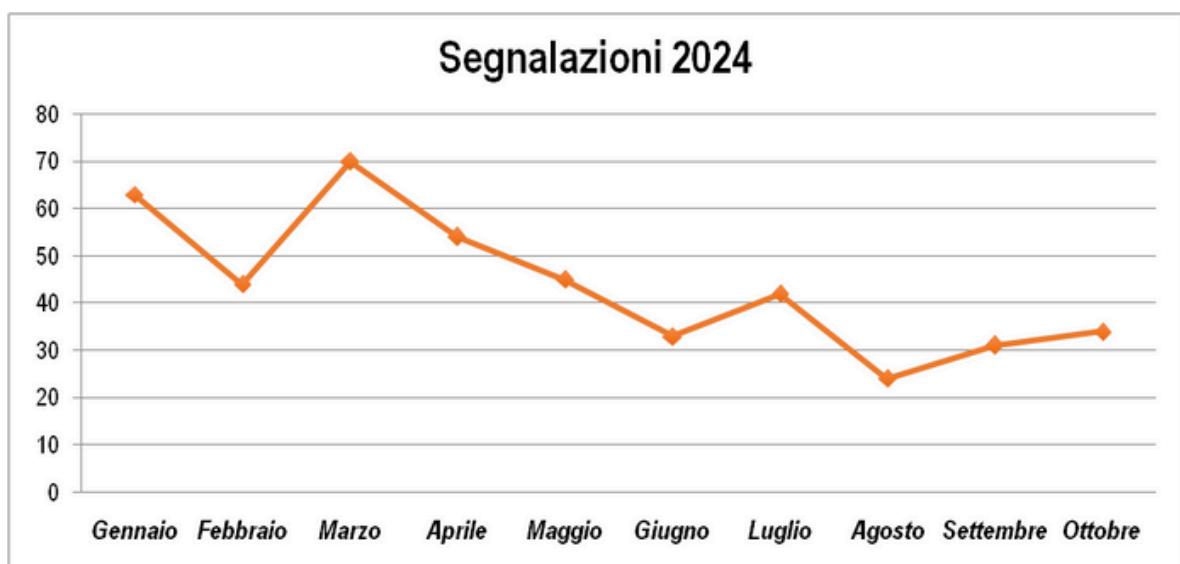
Maggiori informazioni sono disponibili al seguente link:

[https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024.10.10\\_NII\\_MEDROSSIPROGESTERONE\\_ACETATO\\_IT.pdf](https://www.aifa.gov.it/documents/20142/2254729/2024.10.10_NII_MEDROSSIPROGESTERONE_ACETATO_IT.pdf)

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

*Andamento della segnalazioni*

Aggiornamento ottobre 2024



Numero di segnalazioni mensili di sospette reazioni avverse inviate dagli operatori sanitari dei reparti dell'AOU Policlinico G.Rodolico-San Marco di Catania (dato al 25/10/2024).