

# Acetato de medroxiprogesterona: riesgo de meningioma y medidas para minimizarlo

Mariano Madurga Sanz

Consultor en Farmacovigilancia. Email: mmadurgasanz@gmail.com

El comité PRAC de la EMA ha concluido la revisión de informaciones sobre una asociación entre el uso del acetato de medroxiprogesterona y casos de meningiomas. En concreto, con dosis altas de acetato de medroxiprogesterona (todas las formulaciones

orales de  $\geq 100$  mg y las inyectables), y principalmente después de un uso prolongado de varios años, bien como anticonceptivo o en indicaciones oncológicas.

La Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) ha informado, junto con la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés) y el resto de agencias nacionales europeas, de las conclusiones de la evaluación llevada a cabo por el Comité para la Evaluación de Riesgos en Farmacovigilancia europeo (PRAC, por sus siglas en inglés), del riesgo de meningioma, un tipo de tumor cerebral, asociado al uso del acetato de medroxiprogesterona en dosis altas y durante periodos prolongados de tiempo. La revisión europea iniciada en marzo de 2024 ha concluido con las recomendaciones acordadas en la reunión del PRAC de septiembre de 2024 (EMA, 2024).

El PRAC ha acordado una comunicación directa a los profesionales sanitarios (DHPC, por sus siglas en inglés, *Dear Healthcare Professional Communication*) para informar a los profesionales sanitarios sobre el aumento del riesgo de desarrollar meningioma con dosis altas de acetato de medroxiprogesterona (todas las formulaciones inyectables y orales  $\geq 100$  mg), principalmente después de un uso prolongado (varios años). La información acordada se ha comuni-

cado directamente a los profesionales sanitarios, a través de una DHPC remitida por el laboratorio titular (Pfizer) directamente a los profesionales (AEMPS, 2024).

El acetato de medroxiprogesterona está disponible en España en formulaciones inyectables para indicaciones ginecológicas (anticoncepción) y oncológicas. Estas son todas las presentaciones y formas farmacéuticas disponibles en España: Depo-Progevera<sup>®</sup> 150 mg/ml suspensión inyectable, Progevera<sup>®</sup> comprimidos de 5 mg y de 10 mg por comprimido. También existe Perifem<sup>®</sup> 2 mg/10 mg 21 comprimidos, para Terapia Hormonal Sustitutiva (THS) en asociación con un estrógeno, estradiol valerato. Los primeros 11 comprimidos solo con estrógeno y los 10 comprimidos restantes con el estrógeno y el progestágeno, medroxiprogesterona. Estas recomendaciones solo afectan al medicamento inyectable, Depo-Progevera<sup>®</sup>.

El meningioma es un tumor poco frecuente y normalmente benigno que se origina en las meninges. Sus signos y síntomas clínicos pueden ser inespecíficos e incluyen cambios en la visión, pérdida de la audición o acúfenos,

anosmia, cefalea progresiva, pérdida de memoria, convulsiones o debilidad en las extremidades. Si bien los meningiomas suelen ser benignos, su ubicación puede tener consecuencias graves y pueden requerir cirugía.

Las conclusiones del PRAC han sido las siguientes (EMA, 2024):

- Existe un mayor riesgo de desarrollar meningioma con dosis altas de acetato de medroxiprogesterona (todas las formulaciones orales de  $\geq 100$  mg y las inyectables), principalmente después de un uso prolongado de varios años.
- Para anticonceptivos o indicaciones no oncológicas:
  - Los medicamentos que contienen altas dosis de acetato de medroxiprogesterona están contraindicados en pacientes con meningioma o antecedentes de meningioma.
  - Si se diagnostica meningioma en una paciente tratada con altas dosis de acetato de medroxiprogesterona, se debe suspender el tratamiento.

- Para indicaciones oncológicas:
  - Si se diagnostica meningioma en una paciente tratada con altas dosis de acetato de medroxiprogesterona, debe reconsiderarse cuidadosamente la necesidad de continuar el tratamiento, evaluando caso por caso los beneficios y riesgos individuales.
- Los pacientes tratados con altas dosis de acetato de medroxiprogesterona deben ser supervisados para detectar signos y síntomas de meningioma, siguiendo la práctica clínica habitual.

Se han considerado las evidencias disponibles en EudraVigilance (base de datos europea de farmacovigilancia), las revisiones acumuladas remitidas por los laboratorios titulares de la autorización (TAC, o MAH por sus siglas en inglés) y la literatura a partir de los resultados de un estudio epidemiológico francés de casos y controles (Roland *et al.*, 2024), donde se ha observado una asociación entre el acetato de medroxiprogesterona y el meningioma. Esta investigación se basó en datos del sistema francés de datos de salud (SNDS, por sus siglas en francés) e incluyó una población de 18 061 mujeres, que se habían sometido a una cirugía intracraneal de meningioma. Cada caso se emparejó con cinco controles por año de nacimiento y área de residencia (90 305 controles). Se comparó la exposición a acetato de medroxiprogesterona inyectable 150 mg/3 ml en mujeres que se sometieron a cirugía intracraneal para el meningioma frente a

mujeres sin meningioma. Los análisis indicaron un aumento en el riesgo de desarrollar meningioma en personas que usan acetato de medroxiprogesterona 150 mg/3 ml. En el grupo de casos (personas con meningioma), 9 de 18 061 (0,05 %) habían utilizado este medicamento, mientras que en el grupo de controles (personas sin meningioma), solo 11 de 90 305 (0,01 %) lo habían hecho. Esto significa que las personas que usaron acetato de medroxiprogesterona tenían 5,55 veces más probabilidades de desarrollar un meningioma que aquellas que no lo usaron (intervalo de confianza del 95 %: 2,27 a 13,56). Este aumento en el riesgo se observó principalmente en personas que utilizaron el medicamento durante un periodo prolongado ( $\geq 3$  años). Aunque el riesgo de meningioma es mayor con el uso de acetato de medroxiprogesterona a dosis altas, el número total de personas afectadas sigue siendo muy bajo (AEMPS, 2024).

Actualmente no se ha identificado ningún problema de seguridad nuevo relacionado con el riesgo de meningioma y el uso de medroxiprogesterona a dosis bajas ( $< 100$  mg) ni con combinaciones de medroxiprogesterona con otros principios activos. Por lo tanto, las recomendaciones no son aplicables a formulaciones orales con dosis menores.

La información del producto para los medicamentos pertinentes que contengan acetato de medroxipro-

gesterona se actualizará en consecuencia y se añadirá «meningioma» como reacción adversa con una frecuencia «no conocida». En España esta decisión corresponde solo a Depo-Progevera® 150 mg/ml suspensión inyectable.

## RECOMENDACIONES PARA LOS PROFESIONALES SANITARIOS

Si se diagnostica un meningioma en un paciente oncológico tratado con dosis altas de acetato de medroxiprogesterona, se debe reconsiderar cuidadosamente la necesidad de continuar el tratamiento, caso por caso, teniendo en cuenta los beneficios y riesgos individuales.

Los pacientes tratados con dosis altas de acetato de medroxiprogesterona deben ser monitoreados para detectar signos y síntomas de meningioma de acuerdo con la práctica clínica. Los signos y síntomas clínicos pueden ser inespecíficos e incluyen cambios en la visión, pérdida de la audición o acúfenos, anosmia, cefalea progresiva, pérdida de memoria, convulsiones o debilidad en las extremidades.

## Referencias

### Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS).

Acetato de medroxiprogesterona: riesgo de meningioma y medidas para minimizarlo. Comunicación dirigida a profesionales sanitarios. 2024.

Disponible en: <https://docswebaemps.aemps.es/PDF/DHPC-DEPO-PROGEVERA-2024-10.pdf>. (Consultado 04 de diciembre de 2024).

**European Medicines Agency (EMA).** New recommendations to minimise the risk of meningioma with medicines containing medroxiprogesterone acetate. Meeting highlights from the Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) 2-5 September 2024. 2024.

Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-2-5-september-2024>. (Consultado el 04 de diciembre de 2024).

**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. Disponible en: <https://www.bmj.com/content/384/bmj-2023-078078>. (Consultado 04 de diciembre de 2024).