



09.10.2024

## **Medroxyprogesteronacetat: Meningeomrisiko und Maßnahmen zur Minimierung dieses Risikos**

Sehr geehrte Damen und Herren,

die Zulassungsinhaber von Medroxyprogesteronacetat-haltigen Arzneimitteln möchten Sie in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittel-Agentur (EMA) und dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über den folgenden Sachverhalt informieren:

### **Zusammenfassung**

- **Es besteht ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung eines Meningeoms bei hohen Dosen von Medroxyprogesteronacetat (alle injizierbaren Formulierungen und Darreichungsformen zum Einnehmen mit  $\geq 100$  mg), hauptsächlich nach längerer Anwendung (mehrere Jahre).**
- **Patientinnen, die mit hochdosiertem Medroxyprogesteronacetat behandelt werden, sollen entsprechend der klinischen Praxis auf Anzeichen und Symptome eines Meningeoms überwacht werden.**
- **Zur Empfängnisverhütung oder bei nicht-onkologischen Indikationen:**
  - **Arzneimittel, die hochdosiertes Medroxyprogesteronacetat enthalten, sind bei Patientinnen mit Meningeom oder einem Meningeom in der Vorgeschichte kontraindiziert.**
  - **Wenn bei einer Patientin, die mit hochdosiertem Medroxyprogesteronacetat behandelt wird, ein Meningeom diagnostiziert wird, muss die Behandlung abgebrochen werden.**
- **Bei onkologischen Indikationen:**
  - **Wenn bei einer Patientin, die mit hochdosiertem Medroxyprogesteronacetat behandelt wird, ein Meningeom diagnostiziert wird, sollte die Notwendigkeit einer Fortsetzung der Behandlung sorgfältig unter Berücksichtigung des individuellen Nutzens und Risikos abgewogen werden.**

## Hintergrund zu den Sicherheitsbedenken

Medroxyprogesteronacetat ist sowohl in injizierbaren als auch in Darreichungsformen zum Einnehmen für gynäkologische (einschließlich Empfängnisverhütung) und onkologische Indikationen erhältlich. Eine diesem Schreiben beigefügte Tabelle enthält detaillierte Informationen zu den in Deutschland zugelassenen Arzneimitteln mit Angaben zur Darreichungsform und Indikation.

Ein Meningeom ist ein seltener, meist gutartiger Tumor, der sich aus den Meningen bildet. Klinische Anzeichen und Symptome eines Meningeoms können unspezifisch sein und Sehveränderungen, Hörverlust oder Ohrensausen, Geruchsverlust, sich mit der Zeit verschlimmernde Kopfschmerzen, Gedächtnisverlust, Krampfanfälle oder Schwäche der Extremitäten umfassen. Während Meningeome in der Regel gutartig sind, kann ihre Lage zu schwerwiegenden Folgen führen und eine Operation erfordern.

Basierend auf den Ergebnissen einer französischen epidemiologischen Fall-Kontroll-Studie<sup>1</sup> wurde ein Zusammenhang zwischen Medroxyprogesteronacetat und Meningeomen beobachtet. Diese Studie basierte auf Daten des französischen nationalen Gesundheitssystems (SNDS - Système National des Données de Santé) und umfasste eine Population von 18.061 Frauen, die wegen eines Meningeoms intrakranial operiert wurden. Jedem Fall wurden fünf Kontrollen pro Geburtsjahr und Wohngebiet zum Vergleich zugeordnet (90.305 Kontrollen). Die Exposition gegenüber injizierbarem Medroxyprogesteronacetat 150 mg/3 ml wurde zwischen Frauen, die wegen eines Meningeoms operiert wurden, und Frauen ohne Meningeom verglichen. Die Analysen zeigten ein übermäßiges Meningeomrisiko bei Verwendung von Medroxyprogesteronacetat 150 mg/3 ml (9/18.061 Fälle (0,05%) vs. 11/90.305 Kontrollen (0,01%), Odds Ratio (OR) 5,55 (95% CI 2,27 bis 13,56)). Dieses übermäßige Risiko scheint durch eine längere Anwendung ( $\geq 3$  Jahre) von Medroxyprogesteronacetat 150 mg/3 ml bedingt zu sein. Obwohl das relative Risiko von Meningeomen bei der Anwendung von hochdosiertem Medroxyprogesteronacetat signifikant erhöht ist, sind die absoluten Risiken sehr gering.

Es wurden derzeit keine neuen Sicherheitsbedenken hinsichtlich eines Meningeomrisikos im Zusammenhang mit der Anwendung von niedrig dosiertem ( $< 100$  mg) Medroxyprogesteronacetat und Kombinationsprodukten, die Medroxyprogesteronacetat enthalten, festgestellt; daher gelten die Empfehlungen nicht für niedrig dosierte Medroxyprogesteronacetat-haltige Darreichungsformen zum Einnehmen.

Die Produktinformationen für alle relevanten Medroxyprogesteronacetat-haltigen Arzneimittel werden entsprechend aktualisiert und „Meningeom“ wird als Nebenwirkung mit einer Häufigkeit von "nicht bekannt" hinzugefügt.

<sup>1</sup> 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.

**In Deutschland zugelassene Arzneimittel, die hochdosierte ( $\geq 100$  mg) Medroxyprogesteronacetat enthalten**

<b>Unternehmen</b>	<b>Bezeichnung der Arzneimittel und Darreichungsform</b>	<b>Indikation</b>
Pfizer Pharma GmbH	Depo-Clinovir 150 mg Injektionssuspension;	Empfängnisverhütung
	SAYANA 104 mg/0,65 ml Injektionssuspension	Empfängnisverhütung
axicorp Pharma GmbH	Depo-Clinovir 150 mg Injektionssuspension;	Empfängnisverhütung
	SAYANA 104 mg/0,65 ml Injektionssuspension	Empfängnisverhütung
kohlpharma GmbH	Depo-Clinovir 150 mg Injektionssuspension;	Empfängnisverhütung
	SAYANA 104 mg/0,65 ml Injektionssuspension	Empfängnisverhütung
EMRA-Med Arzneimittel GmbH	Depo-Clinovir 150 mg Injektionssuspension;	Empfängnisverhütung
	SAYANA 104 mg/0,65 ml Injektionssuspension	Empfängnisverhütung
Hexal AG	MPA 250 mg HEXAL Tabletten MPA 500 mg HEXAL Tabletten	Onkologie Palliative Behandlung bei folgenden hormonabhängigen Tumoren: <ul style="list-style-type: none"> <li>• metastasierendes Mammakarzinom</li> <li>• fortgeschrittenes Endometriumkarzinom</li> </ul>
EurimPharm Arzneimittel GmbH	Depo-Clinovir 150 mg/ml Fertigspritze mit Injektionssuspension	Empfängnisverhütung
	Depo-Clinovir 150 mg/ml Injektionssuspension	Empfängnisverhütung
Pharma Gerke	Depo- Provera 150 mg Injektionssuspension i.e. Fertigspritze	Empfängnisverhütung
Abascus Medicine	Depo- Clinovir 150 mg Injektionssuspension i.e. Fertigspritze	Empfängnisverhütung
European Pharma B.V.	Sayana 104 mg/ 0,65 ml Injekt.-Suspension i.e. Fertigspritze	Empfängnisverhütung

**In Deutschland zugelassene Arzneimittel, die niedrigdosierte (2,5 und 5 mg) Medroxyprogesteronacetat enthalten**

<b>Unternehmen</b>	<b>Bezeichnung der Arzneimittel und Darreichungsform</b>	<b>Indikation</b>
Orion Pharma GmbH	Indivina 1 mg/2,5 mg Tabletten 1 mg/ 5 mg Tabletten 2 mg/5 mg Tabletten (Estradiolvalerat/Medroxyprogesteron)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• HRT</li> <li>• Prävention einer Osteoporose bei postmenopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko, die eine Unverträglichkeit oder Kontraindikation gegenüber anderen, zur Osteoporoseprävention zugelassenen Arzneimitteln aufweisen</li> </ul>

Hexal AG	MPA GYN 5 mg Tabletten	<ul style="list-style-type: none"> <li>• zur Behandlung von Zyklusstörungen als Folge hormonaler Störungen (Gestagenmangel) ohne organische Erkrankung</li> <li>• zur Ergänzung einer Estrogenbehandlung in den Wechseljahren</li> </ul>
----------	------------------------	--

## Aufforderung zur Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung an den örtlichen Vertreter des Zulassungsinhabers zu melden.

Alternativ können Verdachtsfälle von Nebenwirkungen auch dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM)  
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3  
53175 Bonn  
Fax an 0228/207 5207

schriftlich oder elektronisch über das Internet (www.bfarm.de – Arzneimittel – Pharmakovigilanz – Risiken)

oder gemäß Berufsrecht an die jeweilige Arzneimittelkommission gemeldet werden.

Dieser Rote-Hand-Brief betrifft **alle medroxyprogesteronacetathaltigen Arzneimittel** und ist von den unten aufgeführten Firmen mit Zulassungen für hochdosiertes ( $\geq 100$  mg) Medroxyprogesteronacetat erstellt worden.

- axicorp Pharma GmbH, Marie-Curie-Str. 11, 61381 Friedrichsdorf, [www.axicorp.de](http://www.axicorp.de)
- EMRA-MED Arzneimittel GmbH, Otto-Hahn-Str. 11, 22946 Trittau, [www.emramed.de](http://www.emramed.de)
- EurimPharm Arzneimittel GmbH, Eurim Park 8, 83416 Saaldorf-Surheim, [www.eurimpharm.com](http://www.eurimpharm.com)
- HEXAL AG, Industriestraße 25, 83607 Holzkirchen, [www.hexal.de](http://www.hexal.de)
- kohlpharma GmbH, Im Holzhau 8, 66663 Merzig, [www.kohlpharma.com](http://www.kohlpharma.com)
- Pfizer Pharma GmbH, Friedrichstr. 110, 10117 Berlin, [www.Pfizer.de](http://www.Pfizer.de)