



*Agenzia Italiana del Farmaco*

**AIFA**

*I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2011 (II° semestre)*

## **PROGESTINICI E PARESTESIA**

### **Introduzione**

I progestinici sono ormoni sessuali che stimolano la secrezione dell'endometrio, favorendo così le condizioni adatte alla fecondazione dell'uovo e al suo annidamento nella mucosa uterina. Essi sono indicati, quindi, in caso di minaccia di aborti o prevenzione di aborti da insufficienza luteinica, ma anche per il trattamento di menorragia, metrorragia, amenorrea primaria e secondaria, endometriosi, mastopatia benigna o alterazioni del ciclo da insufficienza progestinica.

Il levonorgestrel è un progestinico con un meccanismo d'azione poco conosciuto: sembra prevenire l'ovulazione e la fecondazione in caso di rapporti sessuali non protetti avvenuti nella fase pre-ovulatoria ispessendo il muco cervicale, alterando il trasporto dell'ovulo e inibendone l'impianto.

Gli effetti indesiderati dei progestinici interessano per lo più il sistema circolatorio (tromboembolismo venoso, ictus emorragico/ischemico), il fegato (ittero colestatico), l'apparato riproduttivo, la mammella (emorragia uterina/vaginale) e la cute (cloasma), mentre determinano meno frequentemente lo sviluppo di tumori (cancro mammario/cervicale).

### **I dati della segnalazione**

Al 31 dicembre 2011, nella banca dati della segnalazione italiana sono presenti 7 casi di parestesia da progestinici [1 da levonorgestrel (L), 1 da progesterone (P), 1 da nomegestrolo (NOM) e 4 da noretisterone (NOR)], di cui 2 inseriti nel secondo semestre 2011 (1 da NOM e 1 da NOR).

Tutti i casi riguardano donne, di età media pari a 42 anni, che hanno assunto i farmaci sospetti per la contraccezione (n=1), trattamento di patologie quali metrorragia (n=2), menorragia (n=1) ed endometriosi (n=1). In due schede di segnalazione non è stata riportata l'indicazione d'uso.

In 4 segnalazioni la reazione è indicata come non grave e nelle restanti l'entità della reazione è stata definita grave.

In 2 casi (NOR e P) è stato segnalato un miglioramento della reazione dopo la sospensione del farmaco, in altri 2 il dechallenge è stato negativo (NOR e NOM). Infine, seppure nelle schede non siano fornite informazioni sul dechallenge, per tre pazienti

l'esito della reazione viene indicato in miglioramento (n=2, NOR) e come risoluzione completa (n=1, L).

Una reazione è insorta lo stesso giorno della somministrazione delle prime due dosi di P, in quattro casi dopo 1 giorno (n=2 con NOR, n=1 con L e n=1 con NOM), mentre in un'altra scheda da NOR dopo 7 giorni. In un unico caso la reazione si è verificata dopo 30 giorni dall'inizio del trattamento con NOR.

Soltanto nella scheda del L vi è un farmaco concomitante per il quale la parestesia non è un evento noto.

### **Altre fonti di informazioni**

Nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto dei quattro progestinici sospettati di aver causato l'ADR, tra le patologie del sistema nervoso, sono citati mal di testa, emicrania, insonnia o sonnolenza, nervosismo e vertigini, ma non è riportato alcun caso di parestesia o altra reazione ad essa riconducibile (ad es. formicolio, neuropatia periferica, alterazione sensibilità) <sup>1</sup>.

Nella banca dati Micromedex® gli eventi avversi neurologici da progestinici descritti riguardano vertigini, mal di testa e disturbi del sonno <sup>2</sup>.

Dalla ricerca condotta in letteratura non emerge alcun riferimento a casi di parestesia associati all'assunzione dei progestinici. Addirittura, secondo alcuni autori l'uso dei progestinici in associazione a estrogeni dovrebbe determinare una diminuzione dei sintomi tipici della menopausa come vampate di calore e parestesia <sup>3, 4</sup>.

La banca dati dell'OMS contiene 546 segnalazioni di parestesia da L, 48 da P, 2 da NOM e 46 da NOR. Queste riguardano pazienti con età media di 37,5 anni.

### **Perché accade**

I progestinici hanno dimostrato di provocare frequentemente emicrania, i cui sintomi focali includono: disturbi visivi omonimi, parestesia e/o intorpidimento unilaterale, debolezza monolaterale, afasia o disordini del linguaggio non classificabili. Ci sono evidenze circa la cefalea da progestinici, ma la patogenesi della parestesia non è documentata. Non è da escludere che i progestinici possano causare parestesia attraverso meccanismi di tossicità indiretti (neurotossicità secondaria) o diretti (neurotossicità primaria). Infatti, i progestinici, essendo lipofili, potrebbero attraversare le barriere anatomiche (in particolare quella ematoencefalica) danneggiando i neuroni con insorgenza di deficit neurologici <sup>5</sup>.

### **Commento**

L'insorgenza di parestesia (o formicolio), condizione che può verificarsi come conseguenza della menopausa, sembra essere difficilmente imputabile ad essa considerando sia l'età delle donne coinvolte sia le indicazioni per le quali i progestinici sono stati assunti.

La conoscenza della potenziale neurotossicità da progestinici è di particolare importanza visto il loro largo impiego. Infatti, sebbene il consumo territoriale<sup>a</sup> sia diminuito negli ultimi anni ( $\Delta\%$  DDD 2004 - 2011: L -100%, P -36%, NOM -69% e NOR -47%) così come

---

<sup>a</sup> Consumo territoriale 2011: gennaio-settembre.

quello ospedaliero<sup>b</sup>, ad eccezione del L ( $\Delta\%$  DDD 2007 - 2011: L +8%, P -37%, NOM -47% e NOR -28%), questi farmaci vengono impiegati per disturbi la cui gravità è tale da far considerare la neuropatia un rischio poco accettabile.

### **Come comportarsi**

Poiché i dati disponibili fanno ritenere la parestesia da progestinici una ADR reversibile, è opportuno interrompere tempestivamente il trattamento qualora tale ADR compaia per consentirne una rapida risoluzione. Pur in assenza di riferimenti bibliografici a supporto, i progestinici sono farmaci di ampio utilizzo per cui sarebbe opportuno informare gli operatori sanitari circa la potenziale comparsa di parestesia nelle pazienti in terapia con tali molecole.

### **Per saperne di più**

1. Compendio Farmaceutico Farmadati – aggiornato al n.55 del 17.05.2012.
2. Micromedex® Healthcare Series [Internet database]. Greenwood Village, Colo: Thomson Reuters (Healthcare) Inc. Updated periodically.
3. Bassol S, et al. The impact of a monophasic continuous estrogen-progestogenic treatment on Latin American menopausal women. *Maturitas*. 2005 Mar 14;50(3):189-95.
4. Hagen C, et al. Effects of two years' estrogen-gestagen replacement on climacteric symptoms and gonadotropins in the early postmenopausal period. *Acta Obstet Gynecol Scand*. 1982;61(3):237-41.
5. Caputi A.P. et al. *Reazioni avverse a farmaci – Sospetto e diagnosi*. 2009; 191-214.

---

<sup>b</sup> Consumo ospedaliero 2011: gennaio-ottobre.