

Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.

## **Information transmise sous l'autorité de l'AFMPS**

### **Communication directe aux professionnels de la santé**

Le 29 juillet 2016

#### **Contraception hormonale d'urgence contenant du lévonorgestrel (NorLevo): nouvelle recommandation pour les utilisatrices d'inducteurs enzymatiques hépatiques.**

Madame, Monsieur, Cher Docteur,

En accord avec l'Agence européenne des médicaments et l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmps), le Laboratoire HRA Pharma voudrait vous informer de ce qui suit :

#### ***Résumé***

- Pour les femmes cherchant à utiliser une contraception d'urgence et qui ont utilisé un médicament inducteur enzymatique au cours des 4 dernières semaines, il est préconisé d'utiliser une contraception d'urgence non hormonale, à savoir un dispositif intra-utérin au cuivre (DIU-Cu). Si elles se trouvent dans l'impossibilité d'utiliser ce dispositif, il leur est recommandé de doubler la dose standard de lévonorgestrel de 1,5 mg à 3 mg afin de compenser la réduction de la concentration plasmatique du lévonorgestrel (voir ci-dessous).
- Une exposition à certains médicaments inducteurs enzymatiques pendant la grossesse a été associée à des malformations congénitales. Il est donc primordial de s'assurer qu'une grossesse n'est plus en cours après l'utilisation de contraceptifs hormonaux d'urgence à base de lévonorgestrel et de préconiser une méthode de contraception régulière et fiable chez les femmes qui prennent ces médicaments.
- Le renforcement du métabolisme du lévonorgestrel par la prise concomitante d'inducteurs enzymatiques hépatiques, principalement des inducteurs des enzymes CYP3A4, est un phénomène notoire. De récentes découvertes ont démontré que l'administration concomitante de l'antirétroviral éfavirenz (un médicament utilisé dans le traitement du VIH) réduit la concentration plasmatique du lévonorgestrel (ASC [aire sous la courbe]) d'environ 50 %. D'autres médicaments inducteurs enzymatiques hépatiques peuvent provoquer des réductions similaires de concentrations plasmatiques. Cette réduction des taux plasmatiques de lévonorgestrel peut réduire l'efficacité des contraceptifs hormonaux d'urgence à base de lévonorgestrel.
- Une dose plus élevée du médicament ne devrait pas accroître le risque d'effets indésirables chez les femmes qui prennent une double dose de contraception d'urgence à base de lévonorgestrel dans ce contexte. Cependant, la combinaison particulière d'une double dose de lévonorgestrel avec l'utilisation concomitante d'un inducteur enzymatique n'a pas été étudiée ; de ce fait, il est rappelé aux utilisatrices et aux professionnels de la santé qu'il importe de notifier tout effet indésirable survenant lors de l'utilisation d'une double dose.
- Il est rappelé aux professionnels de la santé que le dispositif intra-utérin au cuivre (DIU-Cu) peut être utilisé comme contraception d'urgence non hormonale. Puisqu'il n'est pas affecté par les médicaments inducteurs enzymatiques, un DIU-Cu peut offrir une alternative appropriée pour certaines femmes, y compris celles qui utilisent un médicament inducteur enzymatique ou des produits à base de plantes.

### **Contexte des préoccupations de sécurité**

Les contraceptifs d'urgence à base de lévonorgestrel contiennent un comprimé à 1,5 mg de lévonorgestrel ou deux comprimés à 0,75 mg de lévonorgestrel, à administrer en une prise unique de 1,5 mg comme contraception d'urgence dans les 72 heures qui suivent un rapport sexuel non protégé ou en cas d'échec d'une méthode contraceptive. Pour obtenir une meilleure efficacité, il est recommandé de prendre le médicament le plus tôt possible après le rapport sexuel non protégé. Cette efficacité diminue à mesure que le temps passe (de 95 % dans les 24 premières heures à 58 % si le comprimé est pris dans les 48 à 72 heures).

Les taux plasmatiques de lévonorgestrel varient d'une femme à l'autre, mais les données issues d'études sur les associations de contraceptifs hormonaux ont montré que l'utilisation concomitante d'inducteurs enzymatiques hépatiques, principalement d'inducteurs des enzymes CYP3A4, réduisent substantiellement les taux plasmatiques de lévonorgestrel. Une récente étude portant sur la contraception d'urgence à base de lévonorgestrel (Carten *et al*, 2012) a montré que l'administration concomitante d'éfavirenz réduit les taux plasmatiques (ASC) de lévonorgestrel d'environ 50 %.

La dose minimale efficace de lévonorgestrel pour une contraception d'urgence n'a pas été établie, mais il est important de conserver des marges d'efficacité pour la contraception chez les utilisatrices d'inducteurs enzymatiques.

La nouvelle recommandation pour les femmes qui ont recours à une contraception d'urgence à base de lévonorgestrel et qui ont utilisé des médicaments inducteurs enzymatiques ou des médicaments à base de plantes au cours des 4 dernières semaines consiste à utiliser une contraception d'urgence non hormonale, à savoir un DIU-Cu. Si elles se trouvent dans l'impossibilité d'utiliser ce dispositif ou de consulter rapidement leur médecin, il est préconisé de doubler la dose de lévonorgestrel de 1,5 mg à 3 mg, afin de compenser la réduction des taux plasmatiques de lévonorgestrel. La période de 4 semaines représente le temps nécessaire pour que les enzymes CYP3A4 reviennent à leurs taux normaux après l'interruption du médicament inducteur enzymatique.

Une exposition à certains médicaments inducteurs enzymatiques pendant la grossesse a été associée à des malformations congénitales. Il est donc primordial pour les femmes qui prennent ces médicaments, de s'assurer qu'une grossesse n'est plus en cours après l'utilisation de contraceptifs d'urgence à base de lévonorgestrel, même après la prise d'une double dose. Il est également rappelé aux prescripteurs l'importance de préconiser des méthodes de contraception régulières fiables chez les femmes qui prennent ces médicaments.

Le dispositif intra-utérin au cuivre (DIU-Cu) constitue une contraception d'urgence non hormonale efficace et il n'est pas affecté par les médicaments inducteurs enzymatiques. Un DIU-Cu peut être placé jusqu'à 5 jours après le rapport sexuel non protégé et, il peut, le cas échéant, constituer une méthode de contraception alternative appropriée chez certaines femmes, y compris chez les femmes qui utilisent des médicaments inducteurs enzymatiques ou des médicaments à base de plantes.

Le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice doivent être revus pour mettre en exergue les nouvelles instructions posologiques pour cette catégorie de femmes. Les modifications à apporter comprennent des informations sur l'emballage extérieur pour mettre en exergue les cas où il est préconisé de prendre une double dose, ainsi qu'une présentation plus claire, dans la notice, des interactions pertinentes avec d'autres médicaments..

Une dose plus élevée du médicament ne devrait pas accroître le risque d'effets indésirables chez les femmes qui prennent une double dose de contraception d'urgence à base de lévonorgestrel dans ce contexte. Cependant, la combinaison particulière d'une double dose de lévonorgestrel avec l'utilisation concomitante d'un inducteur enzymatique n'a pas été étudiée ; de ce fait, il est rappelé aux utilisatrices et

aux professionnels de la santé qu'il importe de notifier tout effet indésirable survenant lors de l'utilisation d'une double dose.

Il est rappelé aux professionnels de la santé que le lévonorgestrel peut inhiber le métabolisme de la cyclosporine et accroître le risque d'effets indésirables induits par cette dernière. Il est donc impératif de prendre des dispositions particulières chez les femmes qui prennent à la fois de la cyclosporine et un médicament inducteur enzymatique.

### ***Médicaments qui affectent les taux de lévonorgestrel***

- Certains médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (comme les barbituriques, la primidone, la phénytoïne ou la carbamazépine)
- Certains médicaments utilisés pour traiter la tuberculose (comme la rifampicine et la rifabutine)
- Certains médicaments utilisés pour traiter le VIH (comme le ritonavir, l'éfavirenz)
- Certains médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques (comme la griséofulvine)
- des remèdes à base de plantes contenant du millepertuis (*Hypericum perforatum*)

### ***Notification des effets indésirables***

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de contraceptifs d'urgence hormonaux à base de lévonorgestrel à la division Vigilance de l'AFMPS. La notification peut se faire en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la « fiche jaune papier » disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS - Division Vigilance - Eurostation II- Place Victor Horta 40/40- 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528 40 01, ou encore par email à [adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.be).

Les effets indésirables peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de HRA Pharma Benelux par téléphone au 0800 24935 ou par email à [info-benelux@hra-pharma.com](mailto:info-benelux@hra-pharma.com)

### ***Références***

Carten ML, *et al*, (2012) Pharmacokinetic Interactions between the Hormonal Emergency Contraception, Levonorgestrel (Plan B), and Efavirenz. *Infectious Diseases in Obstetrics and Gynecology*, numéro d'article : 137192

### ***Demande d'informations complémentaires***

Il s'agit d'information transmise sous l'autorité de l'AFMPS en collaboration avec le Laboratoire HRA Pharma. Pour toutes questions ou informations complémentaires, vous pouvez contacter HRA Pharma Benelux par téléphone au 0800 24935 ou par email à [info-benelux@hra-pharma.com](mailto:info-benelux@hra-pharma.com).

Cordialement,



Emilie Prevosto, EU QPPV  
Laboratoire HRA Pharma



Edwin Hoet, Country Manager  
HRA Pharma Benelux