

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.

## Informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG

### Rechtstreekse mededeling aan de gezondheidszorgbeoefenaars

29 juli 2016

#### **Levonorgestrelbevattende hormonale noodanticonceptie (NorLevo): nieuw advies voor gebruikers van leverenzyminducerende stoffen.**

Geachte gezondheidszorgbeoefenaar,

In overeenstemming met het Europees Geneesmiddelenbureau (European Medicines Agency, EMA) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg), wenst Laboratoire HRA Pharma u over het volgende informeren:

#### ***Samenvatting***

- Vrouwen die noodanticonceptie nodig hebben, maar die in de voorbije 4 weken enzyminducerende geneesmiddelen hebben gebruikt, krijgen het advies om een niet-hormonaal noodanticonceptivum te gebruiken, d.w.z. een koperspiraaltje (copper intrauterine device, Cu-IUD). Indien dit geen optie is, moeten ze het advies krijgen om de gebruikelijke dosis levonorgestrel te verdubbelen van 1,5 mg naar 3 mg om te compenseren voor de verlaging van de levonorgestrelwaarden in het plasma (zie onderstaand).
- Blootstelling tijdens de zwangerschap aan sommige enzyminducerende geneesmiddelen werd geassocieerd met aangeboren afwijkingen. Het is derhalve belangrijk om zwangerschap uit te sluiten na gebruik van levonorgestrelbevattende noodanticonceptie en om advies te verstrekken over betrouwbare vormen van vaak gebruikte anticonceptie bij vrouwen die deze medicatie nemen.
- Het is geweten dat het metabolisme van levonorgestrel wordt verhoogd door het gelijktijdig gebruik van leverenzyminducerende middelen, vooral inductoren van CYP3A4-enzymen. Recente gegevens hebben aangetoond dat gelijktijdig gebruik van het antiretrovirale middel efavirenz (een geneesmiddel dat wordt gebruikt voor de behandeling van HIV) de plasmawaarden van levonorgestrel verlaagt (AUC) met ongeveer 50%. Andere leverenzyminducerende geneesmiddelen kunnen leiden tot een gelijkaardige verlaging van de plasmawaarden. Deze verlaging van plasmawaarden van levonorgestrel kunnen de contraceptieve doeltreffendheid van levonorgestrelbevattende hormonale noodanticonceptie verminderen.
- Er wordt geen verhoogd risico van bijwerkingen verwacht voor vrouwen die, onder deze omstandigheden, een dubbele dosis levonorgestrelbevattende noodanticonceptie nemen. Echter, de specifieke combinatie van een dubbele dosis levonorgestrel tijdens het gelijktijdige gebruik van een enzyminducerend middel werd nog niet onderzocht. Daarom worden gebruikers of gezondheidszorgbeoefenaars aangemaand om elke bijwerking die zich tijdens het gebruik van een dubbele dosis voordoet, te melden.
- Gezondheidszorgbeoefenaars worden eraan herinnerd dat koperspiraaltjes (Cu-IUD) kunnen gebruikt worden als niet-hormonale noodanticonceptie. Aangezien deze geen invloed ondervinden van enzyminducerende geneesmiddelen, kan een Cu-IUD een geschikt alternatief zijn voor sommige vrouwen, waaronder ook vrouwen die enzyminducerende geneesmiddelen of kruidenmiddelen gebruiken.

### ***Achtergrond van het veiligheidsprobleem***

Levonorgestrelbevattende noodanticonceptie bestaat uit één tablet van 1,5 mg levonorgestrel, of 2 tabletten van 0,75mg levonorgestrel ingenomen als één enkele dosis van 1,5 mg voor noodanticonceptie binnen de 72 uur na onbeschermd geslachtsgemeenschap of het falen van een anticonceptiemethode. De doeltreffendheid is het hoogst wanneer de levonorgestrelbevattende noodanticonceptie wordt ingenomen kort na de onbeschermd geslachtsgemeenschap en verlaagt bij later gebruik (van 95% binnen de 24 uur tot 58% indien gestart tussen 48 en 72 uur later).

Plasmawaarden bij blootstelling van levonorgestrel kunnen bij alle vrouwen variëren, maar gegevens uit studies met gecombineerde hormonale anticonceptie hebben aangetoond dat plasmawaarden van levonorgestrel consequent verlaagd zijn bij gelijktijdig gebruik van leverenzyminducerende middelen, vooral inductoren van CYP3A4-enzymen. Een recente studie met levonorgestrelbevattende noodanticonceptie (Carten *et al*, 2012) toonde aan dat gelijktijdige toediening van efavirenz de plasmawaarden van levonorgestrel (AUC) verlaagt met ongeveer 50%.

De minimum doeltreffende dosis van levonorgestrel voor noodanticonceptie werd nog niet vastgesteld, maar het is belangrijk om de doeltreffendheidsmarges voor anticonceptie bij gebruikers van enzyminducerende middelen te behouden.

Het nieuwe advies voor vrouwen die levonorgestrelbevattende noodanticonceptie nodig hebben en die enzyminducerende geneesmiddelen of kruidengeneesmiddelen hebben gebruikt in de voorafgaande 4 weken, is om een niet-hormonaal anticonceptiemiddel te gebruiken, d.w.z. een Cu-IUD. Indien dit geen optie is voor haar, of indien ze niet in staat is om onmiddellijk haar arts te raadplegen, wordt verdubbeling van de gebruikelijke dosis levonorgestrel van 1,5 mg tot 3 mg aanbevolen om te compenseren voor de daling in de plasmawaarden van levonorgestrel. De periode van 4 weken vertegenwoordigt de tijd die nodig is voor CYP3A4-enzymen om terug te keren naar hun normale waarden na het stopzetten van de enzyminducerende geneesmiddelen.

Blootstelling tijdens zwangerschap aan sommige enzyminducerende geneesmiddelen werd geassocieerd met aangeboren afwijkingen. Derhalve is het erg belangrijk dat vrouwen die deze geneesmiddelen nemen, een zwangerschap uitsluiten na gebruik van levonorgestrelbevattende noodanticonceptie, zelfs bij het nemen van een dubbele dosis. Voorschrijvers worden ook herinnerd aan het belang van het geven van advies over betrouwbare vormen van vaak gebruikte anticonceptie voor vrouwen die deze geneesmiddelen nemen.

Koperspiraaltjes (Cu-IUD) zijn doeltreffend als niet-hormonale noodanticonceptie en ondervinden geen invloed door enzyminducerende geneesmiddelen. Een Cu-IUD kan geplaatst worden tot 5 dagen na onbeschermd geslachtsgemeenschap en kan, indien beschikbaar, voor sommige vrouwen een geschikt alternatief zijn, waaronder ook vrouwen die enzyminducerende geneesmiddelen of kruidenmiddelen gebruiken.

De informatie voor voorschrijvers en de bijsluiter zullen worden herzien om de nieuwe doseringsinstructies voor deze categorie vrouwen te benadrukken. De veranderingen omvatten informatie op de buitenverpakking om de aandacht te vestigen op wanneer de dosisverdubbeling is aanbevolen en een duidelijkere voorstelling van de relevante inwerkende geneesmiddelen in de bijsluiter.

Er wordt geen verhoogd risico van bijwerkingen verwacht door de hogere dosis voor vrouwen die een dubbele dosis levonorgestrelbevattende noodanticonceptie nemen onder deze omstandigheden. Echter, de specifieke combinatie van een dubbele dosis levonorgestrel tijdens het gelijktijdige gebruik van een enzyminducerend middel werd nog niet onderzocht. Daarom worden gebruikers of gezondheidszorgbeoefenaars aangemaand om elke bijwerking die zich tijdens het gebruik van een dubbele dosis voordoet, te melden.

Gezondheidszorgbeoefenaars worden eraan herinnerd dat levonorgestrel het metabolisme van cyclosporine kan remmen en het risico van cyclosporine-geïnduceerde bijwerkingen kan verhogen. Daarom is bijzondere waakzaamheid vereist bij vrouwen die zowel cyclosporine als enzyminducerende geneesmiddelen nemen.

### ***Geneesmiddelen die levonorgestrelwaarden beïnvloeden***

- Sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van epilepsie (bijv. barbituraten, primidone, fenytoïne of carbamazepine)
- Sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van tuberculose (bijv. rifampicine, rifabutine)
- Sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van HIV (bijv. ritonavir, efavirenz)
- Sommige geneesmiddelen die worden gebruikt voor de behandeling van schimmelinfecties (bijv. griseofulvine)
- Kruidenmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten

### ***Melden van bijwerkingen***

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van levonorgestrelbevattende hormonale noodanticonceptie te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG. Het melden kan online gebeuren via [www.gelefiche.be](http://www.gelefiche.be) of via de “papierene gele fiche” beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres FAGG - Afdeling Vigilantie – Eurostation II - Victor Hortaplein 40/40 - 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/528.40.01, of per e-mail naar [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be).

Bijwerkingen kunnen ook worden gemeld aan de dienst voor Geneesmiddelenbewaking van HRA Pharma Benelux op het telefoonnummer 0800 24935 of per e-mail naar [info-benelux@hra-pharma.com](mailto:info-benelux@hra-pharma.com)

### ***Referenties***

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

### ***Vraag voor bijkomende informatie***

Dit betreft informatie verstrekt onder het gezag van het FAGG in samenwerking met Laboratoire HRA Pharma. Indien u verdere vragen hebt of informatie nodig heeft, kunt u contact opnemen met HRA-Pharma Benelux, op het telefoonnummer 0800 24935 of per e-mail naar [info-benelux@hra-pharma.com](mailto:info-benelux@hra-pharma.com).

Hoogachtend,



Emilie Prevosto, EU QPPV  
Laboratoire HRA Pharma



Edwin Hoet, Country Manager  
HRA Pharma Benelux