

Direkte meddelelse til sundhedsprofessionelle (DHPC)

Offentliggjort på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside

5. august 2016

Hormonale nødpræventionsmidler, der indeholder levonorgestrel (Norlevo, Levodonna): nye råd til brugere af leverenzyminducerende midler.

Kære sundhedspersonale

Lægemiddelstyrelsen vil i samarbejde med Det Europæiske Lægemiddelagentur gerne informere dig om følgende:

Resumé

- Kvinder, der har behov for akut svangerskabsforebyggelse, og som har indtaget et enzyminducerende lægemiddel inden for de seneste 4 uger, rådes til at bruge et ikke-hormonalt nødpræventionsmiddel, dvs. en kobberspiral. Hvis dette ikke er muligt, anbefales kvinderne at fordoble den almindelige dosis levonorgestrel fra 1,5 mg til 3 mg for at kompensere for reduktionen i plasmakoncentrationen af levonorgestrel (se nedenfor).
- Eksponering for visse enzyminducerende lægemidler under graviditet er blevet forbundet med fosterskader. Derfor er det vigtigt at udelukke en evt. graviditet efter brug af Norlevo eller Levodonna samt rådgive kvinder, der bruger disse lægemidler, om prævention.
- Metaboliseringen af levonorgestrel kan øges ved samtidig brug af lægemidler eller naturlægemidler, der kan inducere leverenzym, primært CYP3A4-enzym. De seneste undersøgelser viser, at samtidig administration af det antiretrovirale efavirenz (et lægemiddel til behandling af HIV) reducerer plasmaniveauerne af levonorgestrel (AUC) med ca. 50 %. Andre leverenzyminducerende lægemidler kan fremkalde lignende reduktioner i plasmaniveauerne. Reduktionen i plasmaniveauerne af levonorgestrel kan nedsætte den svangerskabsforebyggende virkning af hormonelle nødpræventionsmidler, der indeholder levonorgestrel.
- Der forventes ikke at være en øget risiko for bivirkninger på grund af den højere dosis for kvinder, der indtager en dobbeltdosis af Norlevo eller Levodonna i disse tilfælde. Men kombinationen af en dobbeltdosis af levonorgestrel og samtidig brug af et enzyminducerende middel er ikke undersøgt. Brugere og sundhedspersonale opfordres til at indberette eventuelle bivirkninger opstået i forbindelse med en dobbeltdosis.
- Sundhedspersonale gøres opmærksom på, at kobberspiraler (Cu-IUD) kan bruges som et ikke-hormonalt nødpræventionsmiddel. Da kobberspiraler ikke påvirkes af enzyminducerende lægemidler, kan de være et godt alternativ for nogle kvinder, herunder kvinder, som bruger enzyminducerende lægemidler eller naturlægemidler.

Baggrund for sikkerhedsproblematikken

Nødpræventionsmidler, der indeholder levonorgestrel, omfatter <en tablet indeholdende 1,5 mg eller to tabletter indeholdende 0,75 mg> levonorgestrel, der indtages som en enkeltdosis på 1,5 mg som nødprævention inden for 72 timer efter ubeskyttet samleje eller efter svigt af anden svangerskabsforebyggende metode. Virkningen er størst, hvis tabletten indtages umiddelbart efter ubeskyttet samleje, og falder ved senere indtagelse (fra 95 % inden for 24 timer til 58 %, hvis den indtages inden for 48 til 72 timer).

Plasmaniveauerne af levonorgestrel varierer fra kvinde til kvinde, men data fra undersøgelser af hormonale kontraktiva, kombinationspræparater, viser, at plasmaniveauerne af levonorgestrel konsekvent reduceres ved samtidig brug af leverenzyminducerende midler, primært CYP3A4-enzymet. En nylig undersøgelse af nødpræventionslægemidler, der indeholder levonorgestrel (Carten *et al*, 2012), viste, at samtidig administration af efavirenz reducerer plasmaniveauerne af levonorgestrel (AUC) med ca. 50 %.

Den laveste effektive dosis af levonorgestrel i nødpræventionsmidler er ikke fastsat, men for personer, der tager enzyminducerende midler, er det vigtigt at sikre, at kontraceptionen er sufficient.

Til kvinder, der bruger nødpræventionsmidler med levonorgestrel (Norlevo eller Levodonna) og har indtaget enzyminducerende lægemidler eller naturlægemidler i løbet af de seneste 4 uger, er rådet at bruge en ikke-hormonel nødprævention, dvs. en kobberspiral. Hvis dette ikke er en mulighed, anbefales det at fordoble den almindelige dosis levonorgestrel fra 1,5 mg til 3 mg for at kompensere for reduktionen i plasmakoncentrationen af levonorgestrel. Perioden på 4 uger udgør det tidsrum, der er nødvendigt for, at CYP3A4-enzymet kan vende tilbage til det normale niveau efter ophør af behandling med det enzyminducerende lægemiddel.

Eksposering for visse enzyminducerende lægemidler under graviditet er blevet forbundet med fosterskader, så det er meget vigtigt for kvinder, der indtager disse lægemidler, at udelukke graviditet efter brug af Norlevo eller Levodonna, også når der er taget en dobbeltdosis. Det er også vigtigt at rådgive om at anvende sikker prævention. En kobberspiral (Cu-IUD) er et effektivt ikke-hormonelt nødpræventionsmiddel, der ikke påvirkes af enzyminducerende lægemidler. En kobberspiral (Cu-IUD) kan sættes op i livmoderen op til 5 dage efter ubeskyttet samleje og kan være et godt alternativ for nogle kvinder, herunder kvinder, som bruger enzyminducerende lægemidler eller naturlægemidler.

Produktresuméet og indlægsseddel skal revideres for at fremhæve den nye doseringsanvisning for denne gruppe kvinder. Der er ændret i informationen på yderemballagen for at fremhæve, hvornår en dobbeltdosis anbefales, og indlægssedlen beskriver mere detaljeret de relevante interaktioner med andre lægemidler.

Der forventes ikke at være en øget risiko for bivirkninger på grund af den højere dosis for kvinder, der indtager en dobbeltdosis af Norlevo eller Levodonna i disse tilfælde. Men den særlige kombination af en dobbeltdosis af levonorgestrel og samtidig brug af et enzyminducerende middel er ikke undersøgt. Brugere og sundhedspersonale opfordres til at indberette bivirkninger, der opstår som følge af en dobbeltdosis.

Sundhedspersonale gøres opmærksom på, at levonorgestrel kan hæmme metaboliseringen af ciclosporin og øge risikoen for ciclosporin-inducerede bivirkninger, så der kan være behov for at tage særligt hensyn til kvinder, der både indtager ciclosporin og et enzyminducerende lægemiddel.

Lægemidler, der påvirker niveauet af levonorgestrel

- Visse lægemidler til behandling af epilepsi (fx barbiturater, primidon, fenytoin eller carbamazepin)
- Visse lægemidler til behandling af tuberkulose (fx rifampicin, rifabutin)
- Visse lægemidler til behandling af HIV (fx ritonavir, efavirenz)
- Visse lægemidler til behandling af svampeinfektioner (fx griseofulvin)
- Naturlægemidler, der indeholder perikon (*Hypericum perforatum*)

Opfordring til indberetning

En påmindelse om behovet for at indberette og hvordan man indberetter bivirkninger i henhold til de nationale indberetningssystemer for spontane bivirkninger, herunder oplysninger om, hvordan man får adgang til de nationale indberetningssystemer for spontane bivirkninger, se:

Lægemiddelstyrelsen Axel Heides Gade 1
DK-2300 København S
Websted: www.meldenbivirkning.dk
E-mail: dkma@dkma.dk

Litteraturhenvisninger:

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