



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

01/08/2016
EMA/353887/2016
EMA/H/A-13/1427

Questions et réponses sur Levonelle et noms associés (lévonorgestrel, comprimés 1 500 microgrammes)

Résultat d'une procédure au titre de l'article 13 du règlement (CE)
n° 1234/2008

Le 26 mai 2016, l'Agence européenne des médicaments a terminé un examen du contraceptif d'urgence Levonelle (lévonorgestrel, comprimés 1 500 microgrammes) et noms associés. Le comité des médicaments à usage humain (CHMP) de l'Agence a recommandé que lorsque Levonelle est pris simultanément avec certains médicaments interagissant avec le produit (notamment les médicaments anti-VIH éfavirenz et ritonavir, certains médicaments destinés au traitement de la tuberculose et de l'épilepsie, et les médicaments à base de plantes contenant du millepertuis), la dose de Levonelle doit être doublée. Toutefois, Levonelle ne doit être utilisé en association avec ces médicaments que lorsque la mise en place d'une contraception d'urgence non hormonale (à savoir, un dispositif intra-utérin au cuivre) n'est pas une option de prise en charge. Pour s'assurer de la bonne utilisation de Levonelle, le CHMP a recommandé d'ajouter un conseil relatif à la prise d'une double dose sur l'emballage extérieur du médicament ainsi que dans la notice.

Qu'est-ce que Levonelle?

Levonelle est une contraception d'urgence utilisée pour éviter une grossesse non désirée lorsqu'il est pris dans les 72 heures (3 jours) après un rapport sexuel non protégé ou l'échec d'une méthode de contraception. Levonelle contient du lévonorgestrel, qui agit principalement en empêchant ou en retardant l'ovulation. Plus il est pris rapidement après un rapport non protégé, plus il sera efficace. Il est disponible sous la forme d'un seul comprimé contenant 1 500 microgrammes de lévonorgestrel ou sous la forme de deux comprimés contenant chacun 750 microgrammes de lévonorgestrel. Cet examen n'a porté que sur les comprimés de 1 500 microgrammes.

Dans la plupart des États membres de l'UE, Levonelle et noms associés est délivré sans ordonnance. La société qui commercialise ces médicaments est Gedeon Richter Plc.

Quelles étaient les raisons de l'examen de Levonelle?

Levonelle a été autorisé dans l'UE dans le cadre d'une procédure de reconnaissance mutuelle basée sur une autorisation initiale octroyée par le Royaume-Uni le 15 juin 2004. Le 17 septembre 2014, la



société qui commercialise Levonelle a déposé une demande de modification de l'autorisation de mise sur le marché afin d'ajouter le médicament anti-VIH éfavirenz en tant que médicament interagissant avec Levonelle dans les informations sur le produit. La société souhaitait que cette modification soit reconnue dans les pays suivants: Allemagne, Autriche, Belgique, Danemark, Estonie, Espagne, France, Grèce, Irlande, Italie, Lettonie, Luxembourg, Norvège, Pays-Bas, Pologne, Portugal, République tchèque et Suède. La demande était basée sur une étude qui montrait que les taux sanguins de lévonorgestrel étaient réduits d'environ 50 % chez les femmes prenant de l'éfavirenz, qui est connu pour augmenter l'activité d'une enzyme hépatique particulière (CYP3A4) impliquée dans la dégradation du lévonorgestrel. Ce résultat pouvait signifier que les effets contraceptifs de Levonelle sont réduits.

Bien que les États membres aient convenu que l'éfavirenz interagit avec le lévonorgestrel et que cette information doit être ajoutée dans les informations sur le produit, les États membres n'ont pas pu parvenir à un accord sur la manière de gérer cette interaction et sur la nécessité ou non de formuler des recommandations spécifiques telles qu'un ajustement de la dose pour les femmes prenant Levonelle pendant qu'elles sont traitées par l'éfavirenz ou d'autres médicaments qui réduisent également les taux de lévonorgestrel. Le 1^{er} octobre 2015, le Royaume-Uni a saisi le CHMP pour arbitrage.

La saisine avait pour motif des inquiétudes exprimées par l'Italie sur le fait que les données cliniques sont insuffisantes pour appuyer l'administration d'une double dose de Levonelle dans les cas où la patiente prend également un médicament qui interagit avec Levonelle. De plus, des inquiétudes ont été soulevées sur le fait qu'en raison de la délivrance de Levonelle sans ordonnance dans beaucoup d'États membres de l'UE, tout nouveau conseil pourrait entraîner des erreurs médicamenteuses dans la mesure où la prise du médicament n'est pas toujours précédée d'une consultation avec un professionnel des soins de santé.

Quelles sont les conclusions du CHMP?

Le CHMP a noté que les diminutions des taux sanguins de lévonorgestrel observées avec l'éfavirenz étaient similaires à celles observées avec d'autres médicaments (appelés inducteurs d'enzymes hépatiques) qui interagissent avec le lévonorgestrel (notamment certains médicaments destinés au traitement de la tuberculose et de l'épilepsie, et des médicaments à base de plantes contenant du millepertuis). À partir des données sur les interactions avec ces médicaments, qui augmentent tous l'activité de l'enzyme hépatique CYP3A4, et des données sur les contraceptifs hormonaux combinés, le CHMP a conclu que les interactions entre ces médicaments et Levonelle peuvent empêcher Levonelle d'agir efficacement et pourraient entraîner un échec contraceptif. Le CHMP a recommandé que les femmes traitées par inducteurs d'enzymes hépatiques utilisent plutôt une contraception d'urgence non hormonale (à savoir, un dispositif intra-utérin au cuivre) sur laquelle les médicaments inducteurs d'enzymes hépatiques n'ont pas d'effet. Cependant, lorsque cette option n'est pas envisageable, le CHMP a estimé que l'administration d'une double dose de Levonelle, passant de 1 500 à 3 000 microgrammes, est recommandée pour compenser la diminution des taux sanguins de lévonorgestrel. Cette dose plus forte n'est pas censée entraîner un risque accru d'effets indésirables. Pour s'assurer de la bonne utilisation de Levonelle, le CHMP a également recommandé d'ajouter un conseil relatif à la prise d'une double dose sur l'emballage extérieur du médicament ainsi que dans la notice. Les commentaires de patientes et de professionnels des soins de santé ont été recueillis pour s'assurer que les femmes sont en mesure de déterminer à quel moment prendre une double dose plutôt qu'une dose unique, à partir des informations fournies.

Bien que l'examen n'ait pas couvert les comprimés de 750 microgrammes de Levonelle, le CHMP a recommandé que des modifications similaires soient envisagées pour ces médicaments.

Le 01/08/2016, la Commission européenne a adopté une décision juridiquement contraignante valable dans l'ensemble de l'UE pour la mise en application des recommandations émises par le CHMP sur Levonelle.