

Anticonceptiva + Anti-epileptica algemeen	MFB 371A
--	-----------------

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Back DJ. Br J Clin Pharmacol 1988;25:527-32.	pil + anti-epileptica	Evaluation of Committee on Safety of Medicines - analyse van meldingen pilfalen over 1968-84 bij combinatie met anti-epileptica* (vaak in combinatie gebuikt): - pil EE 50 ug/progestageen: 22 zwangerschappen - pil EE 30 ug/levonorgestrel: 15 zwangerschappen - 3-fasen pil/'pil': 2 zwangerschappen - progestageen alleen: 3 zwangerschappen * gebruik van fenobarbital 20, fenytoïne 25, primidon 7, carbamazepine 6, ethosuximide 4, valproïnezuur 1	1E

Overig	Stof	Effect	
SPC Microgynon, Marvelon, Cilest, Modicon mei 2014	pil + inductoren	Kortdurend gebruik inductor: aanvullend een barrièremiddel tijdens en nog 7 dagen nadat inductor is gestopt → GIC: 7 dagen is te kort. Langdurig gebruik inductor: kies een andere betrouwbare, niet-hormonale anticonceptiemethode	
SPC Ministat mei 2014	pil + inductoren	Langdurig gebruik inductor: verhoog de anticonceptieve steroïddosis. Als een hogere dosis niet gewenst is of onbevredigend of onbetrouwbaar lijkt, bijvoorbeeld als er doorbraakbloedingen optreden, moet een andere, niet-hormonale anticonceptieve methode worden aangeraden.	
SPC Drovelis CHC: gecombineerde hormonale anticonceptiva	estetrol/ drospirenon + inductoren	interacties kunnen voorkomen met inductoren, wat leidt tot toegenomen klaring van geslachtshormonen, wat kan leiden tot doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptie. Advies: - Kortetermijnbehandeling: gebruik tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode in aanvulling op het CHC. De barrièremethode gebruiken tot en met 28 dagen na staken van de inductor. - Langetermijnbehandeling: gebruik een andere betrouwbare, niet-hormonale, anticonceptiemethode.	

<p>World Health Organisation. Medical eligibility criteria for contraceptive use 5th edition 2015. Geraadpleegd via https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158 op 17-05-22.</p> <p>POC: progestogen-only contraceptive DMPA: depot medroxyprogesterone acetate (injectable) 'prikpil' LNG/ETG: levonorgestrel and etonogestrel (implants) NET-EN: norethisterone enanthate (injectable) POP: progestogen-only pill</p>	<p>pil alternatieven</p>	<p>effectiviteit prikpil neemt niet af door anticonvulsiva.</p> <p>Use of certain anticonvulsants (phenytoin, carbamazepine, barbiturates, primidone, topiramate, oxcarbazepine) with POCs: DMPA ('prikpil') = 1 NET-EN = 2 LNG/ETG = 2 POP = 3</p> <p>1: a condition for which there is no restriction for the use of the contraceptive method 2: a condition where the advantages of using the method generally outweigh the theoretical or proven risks 3: a condition where the theoretical or proven risks usually outweigh the advantages of using the method</p> <p>Although the interaction of certain anticonvulsants with POPs, NET-EN and LNG/ETG implants is not harmful to women, it is likely to reduce the effectiveness of POPs, NET-EN and LNG/ETG implants. Whether increasing the hormone dose of POPs alleviates this concern remains unclear. Use of other contraceptives should be encouraged for women who are long-term users of any of these drugs. Use of DMPA is Category 1 because its effectiveness is not decreased by the use of certain anticonvulsants. Evidence: Use of certain anticonvulsants may decrease the effectiveness of POCs.</p>
<p>NHG-Standaard Anticonceptie 2020. Geraadpleegd via https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/anticonceptie op 24-5-22</p>	<p>pil alternatieven</p>	<p>Anticonceptiva + inducerende anti-epileptica, muv lamotrigine: absolute contra-indicatie voor alle hormonale anticonceptiemethodes, met uitzondering van de hormoonspiraal. Voor de prikpil geldt een relatieve contra-indicatie.</p> <p>Bij anti-epilepticagebruik geldt de (laatste) mogelijkheid om in het geval dat de interactie niet te vermijden is, en de vrouw een sterke voorkeur heeft voor combinatiepreparaten, om een dubbele dosis te gebruiken, bijvoorbeeld twee pillen met 30 microg ethinylestradiol of een pil met 20 microg te combineren met een pil met 30 microg ethinylestradiol. Omdat ook dan geen volledige zekerheid te geven is over de betrouwbaarheid geldt de overweging om daarbij een condoom te gebruiken, en de methode zonder stopweek toe te passen. De veiligheid van dit beleid is echter niet bekend.</p>
<p>Richtlijn Epilepsie 2013. http://epilepsie.neurologie.nl. Geraadpleegd mei 2022.</p>	<p>pil alternatieven</p>	<p>Voorkeur: een levonorgestrelbevattend spiraaltje of een koperhoudend spiraaltje. Als toch gekozen wordt voor een oraal anticonceptivum, adviseer dan een gecombineerd oraal anticonceptivum met een hogere dosering progestageen (bijvoorbeeld twee tabletten ethinylestradiol 30 µg/levonorgestrel 150 µg per dag). Voor optimale betrouwbaarheid bij deze combinatie kan het continu gebruik van 'de pil' overwogen worden, bij voorkeur in combinatie met een barrièremethode.</p> <p>Niet aangeraden: - vaginale ring (Nuvaring®) en pilpleister (Evra®) - uitsluitend progestageen bevattende orale anticonceptie - de progestageen bevattende implantatiestift voor onderhuidse toediening (Implanon®)</p>

Coulam CB. Epilepsia 1979;20:519-25.	pil + anti-epileptica	Of 82 patients taking oral contraceptives, 41 had used both anticonvulsants and oral contraceptives for a total of 955 months. Three documented oral contraceptive (pill) failures occurred during this period, whereas the expected number was 0.12 (relative risk, 25; 95% confidence interval, 5 to 73). No pill failures were observed in 2,278 months among women with epilepsy who were taking oral contraceptives but who were not taking anticonvulsants at this time. Thus our data support the suggestion that there is an increased rate of pill failure among women taking anticonvulsants.
---	--------------------------	---

Opmerkingen

Werkgroep Interacties & MFB's 2022: estetrol/drospirenon (Drovelis®) koppelen aan bestaande interacties van anticonceptiva met inductoren (vanuit pragmatisch oogpunt).

Er zijn alleen studies met drospirenon (+ rifampicine; rifampicine verlaagt de AUC drospirenon met 86%) gedaan, en niet met estetrol.

De metabole route van estetrol lijkt op die van ethinylestradiol (EE: hydroxylering en methylering via CYP3A4, metabolieten in vrije vorm of als glucuronide- of sulfaat-conjugaten), en drospirenon is substraat voor CYP3A4.

WFG 1-7-2014: wijziging advies, is vooraf voorgelegd aan NHG en prof. Frans Helmerhorst (gynaecoloog LUMC):

- vervang inductor
- het advies wordt uitgebreid met de pilalternatieven levenorgestrelbevattend spiraaltje en prikpil;
- de optie 'dosisverhoging' wordt niet meer geadviseerd; toelichting in de Achtergrondinformatie van de interactie;
- condoms nog wel noemen als uitwijk;
- geen interactiefolder meer

Geraadpleegd:

NHG-Standaard Anticonceptie 2011.

Richtlijn Epilepsie 2013. <http://epilepsie.neurologie.nl>. Geraadpleegd mei 2014.

Richtlijn medicamenteuze behandeling van tuberculose 2005. www.nvalt.nl. Geraadpleegd mei 2014.

WFG 25-3-2014: score E voor 'zwangerschap', geen onderscheid meer maken naar wel/niet risicofactoren kind (igv teratogene eigenschappen).

WFG 24-6-08: in advies accent niet meer zo uitgebreid op dosisverhoging pil, ook niet-hormonale anticonceptie is van belang. Zowel niet-hormonale anticonceptie als dosisverhoging van de pil worden genoemd in richtlijnen en SPC's. Niet-hormonale anticonceptie wordt genoemd in de Richtlijn tuberculose (2005) en in de SPC's van onder andere Marvelon, Mercilon en Gracial. Dosisverhoging wordt genoemd in de Richtlijn Epilepsie (2e versie, januari 2006) en in de SPC's van onder andere Microgynon, Cilest, Ministat en Modicon.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	
Incidentie	3 ongewenste zwangerschappen per 100 vrouwjaren (Stockley) en 7% (Hansten)

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	19 mei 2022

Anticonceptiva + Fenytoïne/fenobarbital/ oxcarbazepine	B
---	---

EE = ethinylestradiol

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Graaf van der WTA. Ned Tijdschr Geneeskd 1992;136:2236-8.	pil sub50+ fenytoïne	- zwangerschap bij vrouw met hersenmetastasen op sub50-pil en fenytoïne; gezonde baby - zwangerschap bij vrouw met hersenmetastasen op 2-fasenpil met 50 µg EE; zwangerschap beëindigd. Niet gespecificeerd welke pil/progestageen.	1E
Crawford P. Br J Clin Pharmacol 1990;30:892-6.	EE 50 µg/ levonorgestrel 250 µg + fenytoïne	na 8-12 weken fenytoïne: - afname AUC EE van 806 naar 411 pg/ml*h (49%) - afname AUC levonorgestrel van 33.6 naar 19.5 ng/ml*h (40%) Regime: pil (EE 50 µg/levonorgestrel 250 µg) 1x vóór en 1x na 8-12 weken fenytoïne 200-300 mg/dag; 6 vrouwen.	3A
Kenyon IE. Br Med J 1972;1:686-7.	EE 50 µg/ norethisteron 3 mg + fenytoïne	zwangerschap bij gebruik fenytoïne 100 mg 2dd en pil (50 µg EE/3 mg norethisteron); gezond kind geboren.	1E
Janz D. Lancet 1974;1:1113.	EE 50 µg/ norgestrel of megestrol + fenobarbital/ fenytoïne/ primidon	3 zwangerschappen - pil (EE 50 ug/norgestrel 0.25 mg 'Neogynon') + fenobarbital+fenytoïne - pil (EE 50 ug/norgestrel 0.5 mg 'Euynon') + fenobarbital+fenytoïne - pil (EE 100 ug/megestrol 'Tri-Ervonum') + primidon	1E
Laenger H. Lancet 1974;2:600		Reactie: de WHO heeft voor het eerst in 1968 over de mogelijke interactie tussen pil en anti-epileptica gesproken.	
Fattore C. Epilepsia 1999;40:783-7.	EE 50 µg/ levonorgestrel 250 µg + oxcarbazepine	afname AUC EE/LN met 47%; Cmax EE van 180 naar 117 pg/ml en Cmax LN van 10.2 naar 7.7 ng/ml; t1/2 EE van 13.6 naar 7.9 h en LN van 28.8 naar 15.8 h. Regime: pil (50 µg EE+ 250 µg levonorgestrel, 'Evanor-D') + placebo of oxcarbazepine 1200 mg/dag gedurende 26 dagen, wash-out ten minste 1 cyclus. 16 gezonde vrouwen.	3A
Klosterskov Jensen P. Epilepsia 1992;33:1149-52. + Sonnen AEH. Acta Neurol Scand 1990;82 (supp 133):37.	EE/ levonorgestrel + oxcarbazepine	AUC EE en levonorgestrel verlaagd + verhoogde incidentie doorbraakbloedingen verhoogde incidentie doorbraakbloedingen	3C
Kovacs GT. Med J Aust 1989;150:549-51.	EE 30 µg/ progestageen + carbamazepine	analyse van 202 zwangerschappen bij pilgebruik; - 1 zwangerschap op pil met EE 50 µg + fenytoïne progestageen niet gespecificeerd	1E
Sparrow MJ. N Z Med J 1987;100:102-5.	pil 'not specified' + fenytoïne en fenobarbital	analyse over 4 jaar van 163 meldingen van pilfalen; bij 36% geen predisponerende factoren, bij 35% diarree en/of braken, bij 23% antibiotic use - 1 melding bij gebruik fenytoïne+fenobarbital	1E

Overig	Stof	Effect
Cagnaire JC. Nouv Presse Med 1975;4:3008.	EE/norethisteron + fenobarbital	zwangerschap, geen details

Opmerkingen

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	
Incidentie	3 ongewenste zwangerschappen per 100 vrouwjaren (Stockley) en 7% (Hansten)

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Anticonceptiva + Carbamazepine

C

EE = ethinyloestradiol

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Doose DR. Epilepsia 2003;44:540-9.	EE / norethisteron + carbamazepine	- EE: afname AUC van 1062 naar 616 pg*h/ml (42%), Cmax van 117 naar 95.5 pg/ml (19%), toename klaring van 37.2 naar 84.3 l/h (127%); - norethisteron: afname AUC van 126 naar 53.1 ng*h/ml (58%), Camx van 17.2 naar 10.8 ng/ml (37%), toename klaring van 14.9 naar 25.1 l/h (69%). Regime: pil (EE 35 µg/norethisteron 1 mg, 'Ortho-Novum') 1 cyclus, vervolgens 1 cyclus met carbamazepine 600 mg/dag; 10 vrouwen.	3A
Crawford P. Br J Clin Pharmacol 1990;30:892-6.	EE / levonorgestrel + carbamazepine	na 8-12 weken carbamazepine: - afname AUC EE van 1163 naar 672 pg/ml*h (42%) - afname AUC levonorgestrel van 22.9 naar 13.8 ng/ml*h (40%) Regime: pil (EE 50 ug/levonorgestrel 250 ug) 1x vóór en 1x na 8-12 weken carbamazepine 300-600 mg/dag; 4 vrouwen.	3A
Kovacs GT. Med J Aust 1989;150:549-51.	EE 30 µg/ progestageen + carbamazepine	analyse van 202 zwangerschappen bij pilgebruik; - 1 zwangerschap op pil met EE 30 µg + carbamazepine, progestageen niet gespecificeerd	1E
Rapport DJ. Psychosomatics 1989;30:462-4.	pil 'low dose'+ carbamazepine	zwangerschap, 6 weken na start carbamazepine 200 mg, verhoogd naar 600 mg/dag; gezonde baby 'low dose pill, not specified'	1E
Sparrow MJ. N Z Med J 1987;100:102-5.	pil 'not specified' + carbamazepine	analyse over 4 jaar van 163 meldingen van pilfalen; bij 36% geen predisponerende factoren, bij 35% diarree en/of braken, bij 23% antibiotic use - 1 melding na switch van fenytoïne naar carbamazepine	1E

Overig	Stof	Effect
Hempel E. Drugs 1976;12:442-8. <i>niet in bezit GIC</i>	EE/norethisteron + carbamazepine	spotting en doorbraakbloeding bij 6 van 12 vrouwen op pil (EE+norethisteron) (vlg Stockley)

Opmerkingen

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Anticonceptiva + Topiramaat

D

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Rosenfeld WE. Epilepsia 1997;38:317-23.	EE 35 µg/ norethisteron 1 mg + topiramaat	↓ AUC EE met 14.7% (-32.6, +10.2), 18.0% (-47.8, +28.8) resp. 29.4% (-51.9, +11.2) bij topiramaat 200, 400 resp. 800 mg/dag tov basiscyclus waarin geen topiramaat werd gebruikt; ↓ Cmax EE met 8.6%, 10.3% resp 18.7% en toename CL 1.15x, 1.18x resp 1.33x. Geen invloed op norethisteronspiegels. Geen toename van progesteronspiegels, duidend op uitblijven ovulatie. Regime: 11 patiënten op valproïnezuur monotherapie en pil (EE 35 µg/norethisteron 1 mg 'OrthoNovum') kregen topiramaat 100, 200 en 400 mg 2dd, elke sterkte steeds gedurende één pilcyclus. → GIC: kleine studie, grote spreiding.	2A

Overig	Stof	Effect
Doose DR. Epilepsia 2003;44:540-9. TPM = topiramaat	EE 35 µg/ norethisteron 1 mg + topiramaat	geen invloed op AUC EE en norethisteron door topiramaat 50-200 mg/dag. Regime: groep 1 TPM 50 mg/dag (n=11); groep 2 TPM 100 mg/dag (n=10); groep 3 TPM 200 mg/dag (n=12); groep 4 TPM 200 mg/dag (n=12, obese vrouwen), EE 35 µg/norethisteron 1 mg gedurende dag 1 t/m 21 van de pilcyclus, eerste cyclus zonder TPM en tweede cyclus icm TPM. →GIC: tijdens tweede cyclus werd TPM opgebouwd t/m dag 12, vrouwen hadden op moment van analyse 10 dagen de geteste sterkte gebruikt. Enzyminductie was op dat moment mogelijk nog niet optimaal.
SPC Topamax	EE 35 µg/ norethisteron 1 mg + topiramaat	in interactiestudie bij gezonde personen had topiramaat 50-200 mg/dag geen effect op AUC OAC (EE 35 µg/norethisteron 1 mg). → getallen Doose 2003 (?) In andere studie met 200, 400 en 800 mg/dag daling AUC EE met 18, 21 resp 30%. Geen invloed op norethisteron. Klinische relevantie is niet bekend. Rekening houden met verminderde contraceptieve werking en met frequentere en/of heviger doorbraakbloedingen.
Nederlandse Vereniging voor Neurologie, Richtlijn Epilepsie https://epilepsie.neurologie.nl/cmssite7/index.php?pageid=563&tabid=20110408162549 Geraadpleegd 21-9-2021.	anticonceptiva + topiramaat	Topiramaat geeft een milde enzyminductie. Er zijn aanwijzingen dat topiramaatdoseringen onder de 200 mg per dag geen invloed hebben op hormonale anticonceptie. GIC mei 2022: na overleg met NVN wordt hier in de nabije toekomst de volgende zin aan toegevoegd: 'Er is echter te weinig onderzoek gedaan om dit met zekerheid te stellen'

Opmerkingen

WFG 22-6-04: waar grens leggen? (bv alleen met laaggedoseerde pillen en niet met hoog gedoseerde) en actie? Alleen effect op oestrogeenspiegel en niet op progestageenspiegel, vraag is in hoeverre de werking van de pil dan verminderd wordt. Zelfde afhandeling als bij andere anti-epileptica, of stel je de vrouw dan onnodig bloot aan hoog gedoseerde pillen? Voorgelegd aan een epilepsiecentrum. Hoe gaan artsen en apothekers van epilepsiecentra in Nederland om met de interactie tussen topiramaat en de pil? En wat is hun deskundig advies bij deze interactie?

Epilepsiecentrum: neurologen uit het Epilepsiecentrum zijn gewend om een pil met 50 microg ethinylestradiol te adviseren bij een patient die topiramaat gebruikt. Zij gaven geen harde wetenschappelijke onderbouwing voor deze handelwijze. De fabrikant heeft altijd gewezen op een interactie tussen topiramaat en de pil en dit heeft kennelijk geresulteerd in een voorzichtig voorschrijfgedrag.

Stockley: interaction appears to be established. The very small changes in the pharmacokinetics of the oral combined hormonal contraceptive with lower doses of topiramaat (50-100 mg daily) are much smaller than those seen with other more potent enzyme-inducing anti-epileptics, and would generally not be considered

clinically relevant. However, with higher doses of topiramate, the possibility that an interaction would be sufficient to cause contraceptive failure can not be excluded.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Anticonceptiva + Rufinamide

E

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Svendsen KD. Epilepsia 1998;39 (Suppl. 6):59 <i>abstract</i>	EE 35 µg/ norethisteron 1 mg + rufinamide	afname AUC + Cmax ethinylestradiol met 22% resp. 33% en afname AUC + Cmax norethisteron met 14% resp. 18% na combinatie met rufinamide. Regime: pil (EE 35 µg/norethisteron 1 mg) 1dd op dag 1 t/m 56, rufinamide 800 mg 2 dd op dag 22 t/m 35. Studie onder 18 gezonde vrouwen. Auteurs: because markers of ovulation were not measured, the clinical significance of this decrease is unknown.	0A
SPC Inovelon	ethinylestradiol /norethisteron + rufinamide	afname AUC ethinylestradiol 22% en afname AUC norethisteron 14% na combinatie met rufinamide. → GIC: resultaten hetzelfde als in Svendsen 1998.	1A

Overig	Stof	Effect
SPC Inovelon	EE/norethisteron + rufinamide	vrouwen die kinderen kunnen krijgen en hormonale anticonceptiva gebruiken wordt geadviseerd een aanvullende veilige en effectieve anticonceptiemethode te gebruiken.

Opmerkingen

Stockley: these small reductions in plasma levels of the contraceptive hormones are similar to those seen with high dose topiramate and less than those seen with carbamazepine and their clinical relevance is unknown. However, low-dose contraceptives (ethinylestradiol 20 micrograms) should probably be considered unsuitable for use with rufinamide.

Hansten, Pubmed, EPAR, MM: geen aanvullende informatie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		

Anticonceptiepil + Perampanel

F

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
SPC + EPAR Fycompa	levonorgestrel + perampanel	afname gemiddelde Cmax en AUC levonorgestrel met 40% na combinatie met 12 mg perampanel (EPAR geeft afname Cmax met 58% en afname AUC _{0-24h} 60%). Afname Cmax ethinylestradiol (EE) met 18%, geen afname AUC EE. Regime: perampanel 12 mg/dag gedurende 21 dagen gelijktijdig met oraal levonorgestrel/EE, studie onder gezonde vrouwen. Studies met 4 en 8 mg perampanel lieten geen afname AUC en Cmax levonorgestrel en EE zien.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Fycompa	perampanel	overweeg mogelijkheid verminderde werkzaamheid orale anticonceptiva bij gebruik perampanel 12 mg/dag en gebruik aanvullende, betrouwbare methode.

Opmerkingen

WFG 1-7-2014: + perampanel (ook koppelen aan interactie met vaginale ring/pleister). In advies melden dat de interactie alleen geldt voor perampanel 12 mg/dag.

Stockley: the advice of the manufacturers is in line with the advice given for other drugs known to reduce the concentrations of contraceptive steroids and seems prudent.

Risicogroep	
-------------	--

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	als A		