

Anticonceptiva progestageen + inductoren

Etonogestrel implantaat (Implanon®)

568A

Implanon

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Bacon L. Contraception 2006;73:111-2.	etonogestrel imp + rifampicine	zwangerschap bij vrouw (29), 2.5 jaar na plaatsing Implanon en 6 maanden na start rifampicine 300 mg 2dd. Aanvulling op artikel Harrison-Woolrych 2005.	1E
Patni S. J Fam PlannReprod Health Care 2006;32:115.	etonogestrel imp + rifampicine	ectopische zwangerschap bij vrouw (27), 7 maanden na plaatsing Implanon en 4 maanden na start rifampicine. Vaginaal bloedverlies en gewichtstoename leidden tot verwijdering implantaat, toen bleek de vrouw zwanger. Auteurs: tot nu toe geen zwangerschappen gemeld bij Implanon na 70000 cycli, pearl index 0; wel zwangerschappen bij verkeerde implantatie.	1E
Medicines Safety Update. Aust Prescriber 2010;33:185.	etonogestrel imp + carbamazepine	retrospectief, 32 meldingen van falen Implanon bij combinatie met carbamazepine. Geen details. Verwijst ook naar Aust Adverse Drug React Bull 2007;26:14-5 (hieronder).	1E
Anoniem. Aust Adverse Drug React Bull 2007;26:14-5.	etonogestrel imp + carbamazepine, fenytoïne, Me-fenobarbital, rifampicine	case series Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee: 32 zwangerschappen, waarvan in verband gebracht met carbamazepine 26, fenytoïne 4, methylfenobarbital 1 en rifampicine 1. Geen details. GIC: deels doublure met Harrison-Woolrych 2005	1E
Harrison-Woolrych M. Contraception 2005;71:306-8.	etonogestrel imp + carbamazepine / anti-epilepticum	case series, 3 jaar na introductie Implanon, bij Australian Adverse Drug Reactions Advisory Committee: van 127 zwangerschappen zijn er 7 in verband gebracht met carbamazepine en 1 met 'een inducerend anti-epilepticum'. Geen details.	1E
Back DJ. Br J ClinPharmacol 1988;25:527-32.	progestageen alleen + 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): - progestageen alleen: 3 zwangerschappen - pil EE 50 ug/progestageen: 22 zwangerschappen - pil EE 30 ug/levonorgestrel: 15 zwangerschappen - 3-fasen pil/'pil': 2 zwangerschappen * gebruik van fenobarbital 20, fenytoïne 25, primidon 7, carbamazepine 6, ethosuximide 4, valproïnezuur 1	1E

Etonogestrel 150 µg in combinatiepil

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Will-Shahab L. Eur J Clin Pharmacol 2009;65:287-94. doi: 10.1007/s00228-008-0587-2. Erratum: 2009;65:541.	etonogestrel in comb.pil + hypericum etonogestrel = 3-ketodesogestrel	kleine toename AUC etonogestrel van 36.37 naar 41.12 pg.h/ml. Regime: EE 0.02 mg + etonogestrel 0.15 mg ('Lovellet') op dag 1-21, hypericine 1 mg/dag op dag 7-21; 16 vrouwen. The recommended dose of the hypericum extract Ze117, which has a low hyperforin content, does not interact with the pharmacokinetics of the hormonal components of the low-dose oral contraceptive. WFG: kinetische onderbouwing combinatiepil telt mee bij implantaat.	3A

Overig	Stof	Effect
SPC Implanon Implanon Prescribing Information USA.	etonogestrel impl + inductoren	in de literatuur gerapporteerd (voornamelijk meldingen met de combinatiepil, maar er zijn ook meldingen met anti-conceptiva die alleen progestageen bevatten): via inductie oa. fenytoïne, fenobarbital, primidon, carbamazepine, rifampicine, mogelijk ook oxcarbazepine, topiramaat, felbamaat, griseofulvine en hypericum. Advies: naast Implanon een niet-hormonale anticonceptie-methode te gebruiken gedurende de periode van gelijktijdig gebruik en gedurende 28 dagen na staken ervan. GIC: onduidelijk of er zwangerschappen zijn gemeld. Metabolisme omvat hydroxylatie en reductie; de metabolieten worden geconjugeerd tot sulfaten en glucuroniden; noemt wel CYP3A4 bij interactie met ketoconazol. Etonogestrel is substraat voor CYP3A4.
Gaffield ME. Contraception 2011;83:16-29. doi: 10.1016/j.	etonogestrel impl + inducerende anti-epileptica	review: hormonal contraceptive methods among women taking anticonvulsant therapy from 1966 through 3 May 2010. Noemt de casus uit Schindlbeck 2006.
Anoniem. Prescrire Int 2008;17:67.	etonogestrel impl + inductoren	verwijst naar Aust Adverse Drug React Bull 2007:14-5.
Lange J. J Med Case Rep 2014;8:43. [Epub ahead of print]	etonogestrel impl + carbamazepine	zwangerschap bij vrouw (22), 25 maanden na plaatsing implantaat, de vrouw gebruikte al 9 jaar carbamazepine 200 mg 4dd. Vaginale bevalling op 39 weken, gezonde baby. → GIC: niet geteld als onderbouwend; je weet hier niet of falen implantaat komt door gewoon 'falen' of door gebruik van de inductor.
Schindlbeck C. Arch Gynecol Obstet 2006;273:255-6.	etonogestrel imp + carbamazepine	zwangerschap bij vrouw (24), al jaren op carbamazepine 600 mg/dag, bij wie Implanon 1.5 jaar geleden is geïnjecteerd. Het implantaat was correct aangebracht en intact. Auteurs: tot nu toe geen zwangerschappen gemeld 70000 cycli Implanon, pearl index 0; wel zwangerschappen bij verkeerde implantatie. → GIC: niet geteld als onderbouwend; je weet hier niet of falen implantaat komt door gewoon 'falen' of door gebruik van de inductor.
Leticee N. Contraception 2012;85:425-7. McCarty EJ. Int J STD AIDS 2011;22:413-4. Matiluko AA. J Fam Plann Reprod Health Care 2007;33:277-8.	etonogestrel imp + efavirenz	Totaal 4 casus van zwangerschap bij combinatie: - zwangerschap, 23 maanden na plaatsing Implanon bij vrouw op oa efavirenz - zwangerschap, 6 maanden na start efavirenz bij vrouw met Implanon sinds 2 jaar - ectopische zwangerschap, 2.5 jaar na plaatsing Implanon bij vrouw sinds 3 jaar op oa efavirenz - ectopische zwangerschap, 1.5 jaar na start oa efavirenz bij vrouw met Implanon sinds 2.5 jaar.
Committee on Adolescent Health Care Long-Acting Reversible Contraception Working Group, The American College of Obstetricians and Gynecologists. Obstet Gynecol 2012;120:983-8.	implantaten, iud	opinie no. 539 - long-acting reversible contraception (LARC): implants and intrauterine devices are safe and appropriate contraceptive methods for most women and adolescents. The LARC methods are top-tier contraceptives based on effectiveness, with pregnancy rates <1%/year for perfect use and typical use. These contraceptives have the highest rates of satisfaction and continuation of all reversible contraceptives. Adolescents are at high risk of unintended pregnancy and may benefit from increased access to LARC methods.

Richtlijn Epilepsie 2013. http://epilepsie.neurologie.nl . Geraadpleegd mei 2014.	etonogestrel imp + anti-epileptica	ontraad het gebruik van de progestageen bevattende implantatiestift (Implanon®) of van uitsluitend progestageen bevattende orale anticonceptie; overweeg andere methodes van anticonceptie zoals levenorgestrel bevattend spiraaltje (Mirena®).
World Health Organization. www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888 . Geraadpleegd mei 2014.	progestageenalleen + inductoren	Medical Eligibility for Contraceptive Use: bij progestageenalleen: zoek alternatieve anticonceptie De effectiviteit van de prikpil wordt niet beïnvloed door inductoren.
World Health Organization. www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888 . Geraadpleegd mei 2014.	pilalternatieven, prikpil	Medical Eligibility for Contraceptive Use: de effectiviteit van de prikpil wordt niet beïnvloed door inductoren
NHG-Standaard Anticonceptie 2011.	pilalternatieven	noot 36: adviseer prikpil, hormoonspiraal of koperspiraal bij gebruik pil + anti-epileptica
Richtlijn Epilepsie 2013. http://epilepsie.neurologie.nl . Geraadpleegd mei 2014.	pilalternatieven	hormoonspiraal

Opmerkingen

WFG 12-12-17: standaardlijst CYP3A4-inductoren herzien. De herziene standaardlijst CYP3A4-inductoren bestaat uit: carbamazepine, efavirenz, enzalutamide, fenobarbital, fenytoïne, hypericum, mitotaan, nevirapine, primidon, rifabutine, rifampicine.

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;
- condoms nog wel noemen als uitwijk.

Geraadpleegd:

Brand AK ea. NHG-Standaard Anticonceptie. Huisarts Wet 2011;54:652-76.

Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Richtlijn Epilepsie 2013.
<http://epilepsie.neurologie.nl>. Geraadpleegd mei 2014.

Nederlandse Vereniging van Artsen voor Longziekten en Tuberculose. 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). Kinetische onderbouwing combinatiepil telt mee bij implantaat (score A); 'spotting of zwangerschap' tgv falen combinatiepil telt niet mee qua effectscore.

Alleen inductoren koppelen waar bewijs voor is, en per progestageen beoordelen. De oude beoordeling uit 2001 was vooral geënt op bewijs voor levonorgestrelimplantatie (Norplant), dit is uit de handel.

Inductoren waar geen bewijs voor is ontkoppelen.

Stockley (progestagenonly): falen is mogelijk door potente inductor, maar progestagene implantaten zijn zeer effectief (meer dan combinatiepil). De FSRH* adviseert aanvullende maatregelen (condoms, injectie medroxyprogesteron):

- bij gebruik inductor < 2 maanden tijdens en tot ten minste 28 dagen na staken inductor;
- bij gebruik inductor > 2 maanden wordt een alternatieve vorm van anticonceptie geadviseerd.

*Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare - Clinical Guidance. Drug Interactions with Hormonal Contraception. Clinical Effectiveness Unit. January 2011 (updated september 2011).

www.fsrh.org/pdfs/CEUGuidanceDrugInteractionsHormonal.pdf. Geraadpleegd mei 2013.

PubMed maart 2014: etonogestrel implant + di + inductoren: --.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	12 december 2017

Anticonceptiva progestageen + inductoren

Desogestrel minipil (Cerazette)

B
Desogestrel minipil 75 µg

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--	desogestrel + inductoren		--

Desogestrel 150µg in combinatiepil

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Pfrunder A. Br J Clin Pharmacol 2003;56:683-90.	desogestrel/ EE 20 µg + hypericum	Controlecyclus vs A (2dd) vs B (3dd) 3-ketodesogestrel - AUC (ng*h/ml) 31.2 vs 17.7 (-44%) vs 18.4 (-42%) - Cmax* (ng/ml) 3.6 vs 3.0 (-18%) vs 2.9 (-23%) EE AUC en Cmax niet significant veranderd. Regime: pil (20 µg EE, 150 µg desogestrel, Mercilon) alleen (controle cyclus), of met hypericum 300 mg 2dd (cyclus A) of 3dd (cyclus B); 18 vrouwen. → WFG: kinetische onderbouwing combinatiepil telt mee bij minipil	3A

Desogestrel minipil 75 µg

Overig	Stof	Effect
SPC Cerazatte (minipil)	desogestrel 75 µg + inductoren	gemeld in de literatuur (voornamelijk met combinatiepil): inductie door oafenytoïne, carbamazepine, rifampicine; en vermoed voor oxcarbazepine, topiramaat, rifabutine, hypericum. Advies: tijdelijk naast Cerazette een barrièremiddel gebruiken tijdens en gedurende 28 dagen na staken inductor. Overweeg niet-hormonale anticonceptie bij langdurig gebruik inductor. GIC: onduidelijk of er zwangerschappen zijn gemeld.
Richtlijn Epilepsie 2013. http://epilepsie.neurologie.nl . World Health Organization. www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888 . Geraadpleegd mei 2014.	progestageen alleen + anti-epileptica/ inductoren	als bij 3425a, etonogestrel

Desogestrel 150µg in combinatiepil

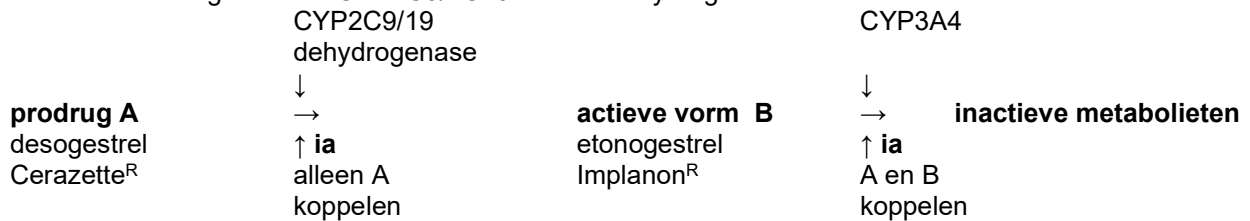
Overig	Stof	Effect
Pfrunder A. Br J Clin Pharmacol 2003;56:683-90.	EE 20 µg/ desogestrel + hypericum	Controlecyclus vs A (2dd) vs B (3dd): bloeding bij 6/17 (35%) vs 13/17 (77%) vs 15/17 (88%). Geen verschil in follikelrijping of in serumspiegels van estradiol of progesteron. Geen ovulatie gezien. Regime: zie bij tabel Onderbouwend. WFG: dit effect combinatiepil telt niet mee bij minipil

Opmerkingen

WFG 1-7-2014: wijziging advies, als bij A, etonogestrel.

WFG maart 2014: kinetische onderbouwing combinatiepil telt mee bij minipil (score A); 'spotting of zwangerschap' tgv falen combinatiepil telt niet mee qua effectscore.

Zelfde inductoren koppelen als bij etonogestrel. De prodrug desogestrel wordt volledig omgezet in de actieve metaboliet etonogestrel via CYP2C9/2C19 en een dehydrogenase.



WFG-afpraak: zowel A als B koppelen als de verdere omzetting van B wordt beïnvloed door een interactie. [en alleen A koppelen als omzetting A naar B wordt beïnvloed door interactie, en B verder niet].

Stockley: information on possible interaction between enzyme inducers and oral progestagen-only contraceptives very limited, and there do not appear to have been any clinical pharmacokinetic studies with any of these progestogens. Nevertheless, based on pharmacokinetic considerations and data from oral combined hormonal contraceptives it can be assumed that there is also a risk of contraceptive failure.

PubMed juli 2013: desogestrel + di + inductoren: --

Desogestrel is prodrug, wordt volledig omgezet in actieve metaboliet 3-ketodesogestrel (= etonogestrel) via CYP2C9/2C19 en een dehydrogenase.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		

Anticonceptiva progestageen + inductoren

Lynestrenol minipil (Exluton)

3425c
Lynestrenol minipil 0,5 mg

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--	lynestrenol 0.5 mg + inductoren		--

Lynestrenol 0.75 mg in combinatiepil

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--	lynestrenol 0.75 mg/EE 37.5 µg Ministat		--

Lynestrenol minipil 0,5 mg

Overig	Stof	Effect
SPC Exluton	lynestrenol 0.5 mg + inductoren	geen specifieke interactie-studies uitgevoerd. Gemeld in de literatuur (voornamelijk gebaseerd op meldingen met combinatie-OAC's, soms echter ook op meldingen met Exluton): fenytoïne, barbituraten, primidon, carbamazepine, rifampicine en worden vermoed voor oxcarbazepine, topiramaat, rifabutine, felbamaat, ritonavir en griseofulvine.
Richtlijn Epilepsie 2013. http://epilepsie.neurologie.nl . World Health Organization. www.who.int/reproductivehealth/publications/family_planning/9789241563888 . Geraadpleegd mei 2014.	progestageen alleen + anti-epileptica/ inductoren	als bij 3425a, etonogestrel

Opmerkingen

WFG 1-7-2014: wijziging advies, als bij A, etonogestrel.

WFG maart 2014: kinetische onderbouwing combinatiepil telt mee bij minipil (score A); 'spotting of zwangerschap' tgv falen combinatiepil telt niet mee qua effectscore.

Standaardlijst inductoren koppelen.

Lynestrenol wordt omgezet in norethisteron, daar is bewijs voor, zie hieronder.

Stockley: information on possible interaction between enzyme inducers and oral progestagen-only contraceptives very limited, and there do not appear to have been any clinical pharmacokinetic studies with any of these progestogens. Nevertheless, based on pharmacokinetic considerations and data from oral combined hormonal contraceptives it can be assumed that there is also a risk of contraceptive failure.

PubMed maart 2014: lynestrenol + di + inductoren: --

Norethisteron in combinatiepil (lynestrenol wordt omgezet in norethisteron)

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
diverse bronnen	norethisteron/EE + inductor	afname norethisteron 20-60% door rifabutine/ rifampicine/carbamazepine → WFG: kinetische onderbouwing combinatiepil telt mee bij minipil	3A
Barditch-Crovo P. ClinPharmacolTher 1999;65:428-38.	norethisteron 1 mg/ EE 35 µg ('Ortho-Novum') + rifampicine/ + rifabutine	Rifampicine: norethisteron afname AUC 51% en Cmin 89%, afname Cmax n.s.; EE afname AUC 79% en Cmax 43%. Rifabutine: norethisteron afname Cmin 32%; EE afname AUC 35%, Cmax n.s. Regime: pil (EE 35 µg/norethisteron 1 mg) + rifampicine 600 mg/dag of rifabutine 300 mg/dag op dag 7-21 van de cyclus; cross over na 1 maand washout periode (met alleen de pil); 12 vrouwen.	3A
LeBel M. J ClinPharmacol 1998;38:1042-50.	norethisteron 1 mg/ EE 35 µg ('Ortho-Novum') + rifampicine + rifabutine	Rifampicine (tov controlecyclus): norethindron afname AUC 60%; EE afname AUC 64% en Cmax 42%. Rifabutine (tov controlecyclus): norethindron afname AUC 20%; EE afname AUC 35% en Cmax 20%; Regime: pil (EE 35 µg/norethisteron 1 mg, 'Ortho-Novum') 1 cyclus, dan + rifampicine 300 mg/dag of rifabutine 300 mg/dag gedurende 10 dagen van 2e cyclus; daarna cross over; 22 vrouwen.	3A
Joshi JV. Contraception 1980;21:617-29.	norethisteron 1 mg/EE 30 µg/ + rifampicine	norethisteron afname 24h-spiegel van 1.7 naar 0.6 ng/ml en AUC van 127 naar 89 ng/mlxh; EE afname AUC gemiddeld n.s. maar bij sommige 25%. Regime: pil (EE 30 µg/norethisteronacetaat 1 mg) 1 cyclus, dan + rifampicine 8-10 mg/kg/dag; 9 vrouwen.	3A
Doose DR. Epilepsia 2003;44:540-9.	norethisteron 1 mg/ EE 35 µg ('Ortho-Novum') + carbamazepine	norethisteron: afname AUC 58%, Cmax 37%, toename klaring 69%; EE: afname AUC 42%, Cmax 19%, toename klaring 127%. Regime: pil (EE 35 µg/norethisteron 1 mg, 'Ortho-Novum') 1 cyclus, vervolgens 1 cyclus met carbamazepine 600 mg/dag; 10 vrouwen.	3A

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	als A		