

Levonorgestrel (m. after) + CYP3A4-inductoren MFB

619

LNG = levonorgestrel pil = combinatiepil met EE EE = ethinylestradiol

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Carten ML. Infect Dis Obstet Gynecol 2012;2012:137192. doi: 10.1155/2012/137192.	LNG ma-pil + efavirenz	afname LNG AUC met 56% (43→18 ng*hr/mL) en Cmax met 41% (8.4→4.6 ng/mL) door efavirenz Regime: LNG 1.5 mg 1x (gegeven als 0.75 mg 2x met 12h interval), alleen en na 14 dagen efavirenz 600 mg 1dd; 21 HIV-negatieve vrouwen. Auteurs: higher LNG doses may be required with EFV.	3A
Crawford P. Br J Clin Pharmacol 1990;30:892-6.	pil + fenytoïne + carbamazepine	afname AUC levonorgestrel (33.6→19.5 ng/ml*h); tevens afname AUC EE afname AUC levonorgestrel (22.9→13.8 ng/ml*h); tevens afname AUC EE Regime: Eugynon 50 (EE 50 ug + LNG 250 ug) + fenytoïne 200-300 mg/dag (n=6)/carbamazepine 300- 600 mg/dag (n=4), alles eenmalig	3A 3A
Klostervskov Jensen P. Epilepsia 1992;33:1149-52.	pil + oxcarbazepine	afname AUC levonorgestrel (297.3→189.5 u*nM); tevens afname AUC EE. Regime: 2 menstruatiecycli: Trikvalar (dag 1-6 50 ug LNG + 30 ug EE, dag 7-11 75 ug LNG + 40 ug EE, dag 12-21 125 ug LNG + 30 ug EE, dag 22-28 niks) + oxcarbazepine 300 mg 1dd op dag 16 cyclus 1, 300 mg 2dd op dag 17 cyclus 2, 300 mg 3 dd dag 18 cyclus 1 tot dag 18 cyclus 2 (n=10).	3A
Fattore C. Epilepsia 1999;40:783-7.	pil + oxcarbazepine	afname AUC levonorgestrel (137→73 ng*u/ml), Cmax (10,2→7,7 ng/ml) en t/12 (29→16 u). Tevens afname AUC, Cmax EE. Regime: Evanor-D (EE 50 ug + LNG 250 ug) op dag 1-21 + placebo/oxcarbazepine 600 mg op dag 1-2, 900 mg op dag 3-4, 1200 mg op dag 5-22, op 600 mg dag 23-24, 300 mg op dag 25-26 (n=16). Geheel is 2x gedaan (1 cyclus wel, 1 cyclus niet, 1 cyclus wel).	3A
Meyer B. Clin Pharmacol Ther 1990;47:671-4.	pil + rifampicine	toename fysiologische progesteronspiegels bij 11 van 21 patiënten (indicatie van ovulatie). Regime: dag 1-6 50 ug LNG + 30 ug EE, dag 7-11 50 ug LNG + 30 ug EE, dag 12-16 75 ug LNG + 40 ug EE, dag 17-27 125 ug LNG + 30 ug EE, dag 28-34 placebo + dagelijks 300 mg rifampicine. Stockley: de fysiologische progesteronspiegel kan alleen zijn toegenomen als toegediend LNG zijn werk niet goed heeft gedaan, dus indirect bewijs dat rifampicine de LNG-spiegel verlaagt.	3A

Overig	Stof	Effect
Outcome of a procedure under Article 13 of Regulation (EC) 1234/2008. 27 May 2016 EMA/353887/2016 EMA/H/A-13/1427 www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Levonelle_13/WC500207294.pdf www.cbg-meb.nl/actueel/nieuws/2016/08/09/aangepast-advies-voor-gebruiksters-morning-afterpil-die-ook-andere-medicatie-gebruiken	LNG ma-pil + inductoren	De CHMP heeft besloten de afname met 50% te melden in de productinformatie, met een advies voor gebruiksters van inducerende geneesmiddelen: het laten plaatsen van een, niet-hormonaal noodanticonceptivum, d.w.z. een koper-spiraaltje tot 5 dagen na onbeschermd gemeenschap. Als dit voor de vrouw geen optie is: verdubbel de dosis LNG van 1,5 naar 3 mg, ter compensatie van de verlaagde LNG-spiegel. NB. De Nederlandse tekst is op dit moment (eind juli 2016) nog niet vastgesteld en dus ook nog niet gepubliceerd; CHMP beslissing moet nog bekrachtigd worden door de Europese Commissie. A study showed that blood levels of LNG were reduced by around 50% by efavirenz. → GIC: dit is Carten 2012. The CHMP noted that the reductions in blood levels of LNG seen with efavirenz were similar to those seen with other inducers that interact with LNG. Based on data on interactions with these inducers, as well as data on combined hormonal contraceptives, the CHMP concluded combination may prevent Levonelle from working effectively and could lead to contraceptive failure.
SPC NorLevo (nieuw)	levonorgestrel + inductoren	Het metabolisme van levonorgestrel wordt versterkt door gelijktijdig gebruik van leverenzyminducerende stoffen en vooral van CYP3A4-enzym inducers. Het is gebleken dat gelijktijdige toediening van efavirenz de plasmaconcentraties van levonorgestrel (AUC) met ongeveer 50% verlaagt. Geneesmiddelen die vermoedelijk de plasmaspiegels van levonorgestrel op een soortgelijke manier kunnen verlagen zijn onder meer barbituraten, fenytoïne, carbamazepine, hypericum, rifampicine, rifabutine, en griseofulvine. Voor vrouwen die in de afgelopen 4 weken enzyminducerende geneesmiddelen hebben gebruikt én noodanticonceptie nodig hebben, moet het gebruik van niet-hormonale noodanticonceptie (i.e. een Cu-IUD) overwogen worden. Voor vrouwen die geen Cu-IUD willen of kunnen gebruiken, is inname van een dubbele dosis van levonorgestrel (=3000 µg binnen 72 uur na de onbeschermd betrekkingen) een optie, hoewel die specifieke combinatie (een dubbele dosis van levonorgestrel bij gelijktijdig gebruik van een enzyminducer) niet onderzocht is.
Faculty of Sexual & Reproductive Healthcare Clinical Guidance. Emergency Contraception Clinical Effectiveness Unit August 2011 (Updated January 2012). https://www.fsrh.org/documents/ceu-emergency-contraception-jan-2012/ Geraadpleegd 8-8-2016.	MA-pil + ind	p.7: drugs that induce enzymes have the potential to decrease the contraceptive efficacy of LNG whilst using them and for 28 days afterwards. Women on liver enzyme-inducing drugs or who have stopped using them (≤28 days ago) who require EC should be offered a Cu-IUD as the efficacy is not affected by drugs. However, in women who are ineligible or who do not wish an intrauterine method a single 3 mg dose of LNG (two Levonelle® tablets) may be administered (outside product licence),⁶⁵ although there is no empirical evidence to support this. In certain circumstances HIV post-exposure prophylaxis after sexual exposure (PEPSE) and EC may be required simultaneously. Although it can take several days for liver enzyme-inducing drugs to take effect, the exact mechanisms of LNG's action are unknown and there have been no interaction studies looking at the impact of dual administration of LNG and PEPSE. Therefore, the CEU recommends 3 mg LNG (two tablets) if a Cu-IUD is not available or not acceptable (Table 2).

Stockley ed 8;1002-6/6: Committee on safety of medicines. Personal communication, feb 15th, 2002.	MA-pil + hypericum	twee casereports bij Engelse Lareb, ongepubliceerd. Volgens Stockley twee meldingen van zwangerschap bij gelijktijdig gebruik hypericum; een vrouw gebruikte tevens een oraal anticonceptivum.
Scarsi KK. Clin Infect Dis 2016;62:675- 82. doi: 10.1093/cid/civ1001. Scarsi K. J Int AIDS Soc 2014;17(4 Suppl 3):19484.	implantaat LNG + efavirenz	ongewenste zwangerschappen GIC: niet uitgewerkt want Norplant niet in Nederland. afname LNG-spiegel met 40-54% bij EFV-based cART. GIC: niet uitgewerkt want Norplant niet in Nederland.

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. Alsmede etravirine, oxcarbazepine en griseofulvine (zie bij WFG 8-8-16).

WFG 27-9-16: Advies: 1. koperhoudend spiraaltje. Hiervan is bewezen dat het effectief is. 2. Als dat niet mogelijk is, eventueel alternatief: verdubbelen van de dosis. Vermelden dat de effectiviteit hiervan niet duidelijk is. Toevoegen dat het onwaarschijnlijk is dat verdubbeling van de dosis toereikend is bij gebruik van rifampicine. Het CBG heeft overleg gehad met CBD (Centraal Bureau Drogisterijbedrijven). De drogisten werken met een systeem waarin bepaalde interacties zijn opgenomen. In geval van een interactie moet worden doorverwezen naar de huisarts.

GIC 8-8-2016: actie Ja (was actie Nee), nav studie Carten 2012 en herbeoordeling door CHMP. Nederlandse SPC's worden bijgewerkt.

Pragmatisch dezelfde inductoren gekoppeld als bij de combinatiepil (met ethinylestradiol) zijn gekoppeld, op 3 na omdat daarmee geen bewijs is voor levonorgestrel (modafinil, topiramaat, aprepitant zijn niet gekoppeld). Griseofulvine is dubieus maar toch meegenomen, er is bewijs voor 'de pil' zonder specificatie van het progestageen).

In overleg met prof. DM. Burger zijn nevirapine en etravirine ook als inductor gekoppeld, en niet ritonavir. Ritonavir: de EMA/CBG noemt wel ritonavir als CYP3A4-inductor maar dat klopt niet; ritonavir is een CYP3A-remmer (krachtig) en een UGT-inductor. Als CYP3A de primaire route van levonorgestrel is, geldt de interactie niet voor ritonavir. Volgens het Informatorium wordt levonorgestrel vrijwel volledig gemetaboliseerd, met name door CYP3A4 en in mindere mate door CYP2E1, CYP2C19 en CYP2C9. De belangrijkste metabole routes zijn reductie van de $\Delta 4$ -3-oxo-groep en hydroxylering op posities 2 α , 1 β en 16 β , gevolgd door conjugatie.

WFG 2010: referenties mbt combinatiepil zijn wel te gebruiken/scoren voor het effect 'verlaging van de levonorgestrelspiegels' door inductoren voor de morning after pil, maar de waargenomen spotting niet; score A.

Stockley: the efficacy of the progestogen-only emergency hormonal contraceptive is likely to be reduced by enzyme inducers such as rifampicin and some antiepileptics.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WFG	Ja	Ja	12 december 2017