

EE=ethinylestradiol

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Giersbergen PLM ea. Int J Clin Pharmacol Ther 2006;44:113-8.	EE/ norethisteron	19 vrijwilligers kregen bosentan 125 mg 2dd of placebo gedurende 7 dagen, met op dag 7 een éénmalige gift van hormonaal anticonceptivum (ethinylestradiol 35 µg/ norethisteron 1 mg). - afname AUC ethinylestradiol van 758 (zonder) naar 523 (met) pg.h/ml, 31.0% (n=17); bij 1 persoon zelfs 66%. - afname AUC norethisteron van 72.9 (zonder) naar 62.9 (met) ng.h/ml, 13.7% (n=19); bij 1 persoon zelfs 66%. Auteurs: de klinische relevantie werd niet onderzocht in deze studie. Uit andere studies is wel bekend dat lagere spiegels van hormonale anticonceptiva potentieel meer risico geven op doorbraakbloedingen en falen van de anticonceptie. GIC: dit onderzoek is ook weergegeven in de productinformatie.	3A
SPC Tracleer	EE/ norethisteron	Combinatie laat afname AUC norethisteron en ethinylestradiol zien met 14% resp. 31%. Bij enkele vrijwilligers nam blootstelling af met zelfs 56% resp. 66%. Daarom kunnen hormonale anticonceptiva, waaronder orale, injecteerbare, transdermale en implanteerbare niet betrouwbaar zijn bij gelijktijdige toediening van bosentan. Aanvullende of alternatieve betrouwbare contraceptiemethode is nodig. Bosentan wordt via CYP3A4 en CYP2C9 gemetaboliseerd en induceert deze ook (en induceert mogelijk ook 2C19).	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Microgynon, Marvelon, Cilest, Modicon mei 2014		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		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.

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):

- 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;
- condooms nog wel noemen als uitwijk.

Geraadpleegd: NHG-Standaard Anticonceptie 2011.

WFG 24-6-08: in advies bij Pil+inductoren accent niet meer zo uitgebreid op dosisverhoging pil, ook niet-hormonale anticonceptie is van belang. Niet-hormonale anticonceptie wordt genoemd in de Richtlijn tuberculose (2005) en in de SPC's van onder andere Marvelon, Mercilon en Gracial. Dosisverhoging is bij de interactie met bosentan niet aan de orde.

WFG 12-9-06: discussie over het feit dat in deze situatie de studie gegevens bij gezonde vrijwilligers niet te extrapoleren zijn naar patiënten met pulmonale arteriële hypertensie. De vraag is of bij deze patiënten (vooral die in het eindstadium) het enzymstelsel verstoord is. Het is geen optie om een sub-50 pil te vervangen door een pil met een hogere sterkte.

WFG 23-3-04: van bosentan is bekend dat het inductie geeft. De interactie is opgenomen vanwege de ernst van de gevolgen. Bosentan is teratogeen. Bovendien is de patiënte met pulmonale arteriële hypertensie lichamelijk niet in staat een zwangerschap en bevalling te doorstaan. Zwangerschap moet dus voorkomen worden. Dit wordt bevestigd in NTvG 2004;148:1227-31, 'PPH betekent altijd een ernstig risico en indien de systolische pulmonaaldruk meer dan tweederde van de systolische systeemdruk bedraagt is er een absolute contra-indicatie voor zwangerschap'.

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

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	ja	ja	19 mei 2022