

Anticonceptiepil + Modafinil

M 721A

EE=ethinylestradiol

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Robertston P Jr. Clin Pharmacol Ther 2002;71:46-56.	EE/norgestimaat + modafinil	- 16 vrijwilligers op 35 µg ethinylestradiol (EE) + norgestimaat, krijgen 4 weken modafinil: afname AUC EE: 18% en Cmax 11% - 18 andere vrijwilligers op 35 µg EE + norgestimaat krijgen 4 weken placebo: afname AUC EE 4% en Cmax 5% Mechanisme: inductie CYP3A4/5	3A

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.
SPC Modiodal	pil + modafinil	modafinil heeft enzyminducerende eigenschappen. Hierdoor risico verminderde betrouwbaarheid laaggedoseerde hormonale anticonceptiva. Na staken behandeling houdt dit nog één cyclus aan. Advies: anticonceptiva met hoog oestrogeengehalte (≥ 50 µg), danwel andere anticonceptieve methode.
World Health Organisation. Medical eligibility criteria for contraceptive use 5th edition 2015. https://www.who.int/publications/i/item/9789241549158 . Geraadpleegd 17-05-22.	pil alternatieven	effectiviteit prikpil neemt niet af door inductor (rifampicine/rifabutine of inducerend anti-epilepticum).
NHG-Standaard Anticonceptie 2020. https://richtlijnen.nhg.org/standaarden/anticonceptie . Geraadpleegd 24-5-22.	pil alternatieven	inducerende medicatie: absolute contra-indicatie voor alle hormonale anticonceptiemethodes, met uitzondering van de hormoonspiraal. Voor de prikpil geldt een relatieve contra-indicatie.
Richtlijn Epilepsie 2013. http://epilepsie.neurologie.nl . Geraadpleegd mei 2022.	pil alternatieven	voorkeur: een levonorgestrelbevattend spiraaltje of een koperhoudend spiraaltje (bij gebruik inducerend anti-epilepticum).

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 12-12-17: standaardlijst CYP3A4-inductoren herzien.

idem 1-7-2014: wijziging advies, is vooraf voorgelegd aan NHG en 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;

- 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. Zowel niet-hormonale anticonceptie als dosisverhoging van de pil worden genoemd in verschillende richtlijnen en registratiedossiers. Niet-hormonale anticonceptie wordt genoemd in de Richtlijn tuberculose (2005) en in de registratiedossier van onder andere Marvelon, Mercilon en Gracial. Dosisverhoging wordt genoemd in de Richtlijn Epilepsie (2e versie, januari 2006) en in de registratiedossier van onder andere Microgynon, Cilest, Ministat en Modicon.

Stockley: modafinil zou inductor zijn, maar dit is gebaseerd op in vitro studies met humane levermicrosomen waaruit bleek dat modafinil wat inducerende activiteit heeft.

Pubmed: alleen bovenstaande studie.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	19 mei 2022

Anticonceptiepil + Apalutamide/Enzalutamide/ Mitotaan

B

EE=ethinylestradiol

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
--			

Overig	Stof	Effect
SPC Microgynon, WHO, NHG-Standaard Anticonceptie, Richtlijn Epilepsie	pil + inductoren	Als A
FDA. www.fda.gov/drugs/drug-interactions-labeling/healthcare-professionals-fdas-examples-drugs-interact-cyp-enzymes-and-transporter-systems 22-6-23	apalutamide	apalutamide in lijst sterke 3A4-inductoren (gedefinieerd als middel dat de AUC van het 3A4-substraat met $\geq 80\%$ verlaagt).

Opmerkingen

Werkgroep Interacties Oncologische middelen (per mail 14-7-23): + apalutamide, is nu toegevoegd aan standaardlijst 3A4-inductoren.

WFG 12-12-17: standaardlijst CYP3A4-inductoren herzien, deze is uitgebreid met enzalutamide en mitotaan; deze 2 stoffen toegevoegd aan deze interactie.

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

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Als A		

Anticonceptiva + Lumacaftor (icm Ivacaftor) / Metamizol	C
--	---

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
-			

Overig	Stof	Effect	
Casus praktijk niet gepubliceerd	Microgynon 50® + lumacaftor	ongewenste zwangerschap ondanks correct gebruik anticonceptiepil bij meisje van 15 op Orkambi® (ivacaftor + lumacaftor) en Microgynon 50®. aanvullende informatie: "Orkambi was 3 jaar in gebruik toen patiënte zwanger werd, nadat ze ongeveer een maand Microgynon 50 had gebruikt." → GIC: weinig informatie, patiënte gebruikte nog maar kort Microgynon, maar die zou na 1 maand correct gebruik wel betrouwbaar moeten zijn.	
Keßler C. Eur Respir J 2019;54: Suppl. 63, PA4517.	Lumacaftor/ivacaftor	Casus 1: vrouw (29) op lumacaftor/ivacaftor en onregelmatig gebruik hormonale anticonceptiva raakte zwanger. Verergering ziektebeeld gedurende zwangerschap, na 35 weken bevallen van gezond kind. GIC: geen bewijs voor interactie, vrouw gebruikte anticonceptivum onregelmatig, dus was niet betrouwbaar. Casus 2: vrouw (29) op lumacaftor/ivacaftor en geen voorbehoedsmiddelen, raakte zwanger. Continuering lumacaftor/ivacaftor gedurende zwangerschap. Na 37 weken bevallen van gezond kind. GIC: geen bewijs voor interactie, geen gebruik anticonceptivum.	
SPC Orkambi (combinatie ivacaftor + lumacaftor)	Anticonceptiva + lumacaftor	↓ EE, norethisteron en andere progestagenen, door de inductie van CYP3A/UGT door lumacaftor. Advies: hormonale anticonceptiva, zijn niet betrouwbaar als effectieve anticonceptiemethode bij combinatie.	
SPC Microgynon, SPC Marvelon	Anticonceptiva + inductoren	Als bij A. Lumacaftor wordt niet specifiek genoemd.	
EPAR Orkambi	Ivacaftor + lumacaftor	↓ AUC ivacaftor 80-87% door lumacaftor. → GIC: indirect af te leiden dat inductie-effect lumacaftor vergelijkbaar lijkt met dat van rifampicine, zie hieronder.	
SPC Kalydeco (ivacaftor)	Ivacaftor + rifampicine	↓ ivacaftor 89% door rifampicine.	
List inducers University of Washington	Lumacaftor	lumacaftor staat onder sterke inductoren, ↓ ivacaftor 80%.	
SPC Dolamizol tablet	substraten + metamizol	metamizol kan oa CYP2B6 en CYP3A4 induceren; voorzichtigheid geboden bij combinatie met substraten; controleer zo nodig klinische respons en/of geneesmiddelspiegels.	
Bachmann F. Clin Pharmacol Ther 2021;109:1505-16.	metamizol	studie in HepaRG cellen toont dat inductie loopt via CAR (Constitutive Androstane Receptor) en niet via de pregnaan X receptor (PXR). Hoofdmetaboliet 4-MAA induceert de mRNA expressie van CYP2B6, 2C9, 2C19, and 3A4. In HepaRG cells with a stable knockout of PXR or CAR, we could demonstrate that CYP induction by 4-MAA depends on CAR and not on PXR.	

Opmerkingen

Wergroep Interacties & MFB's 27-6-24: we komen terug op het besluit van 8-4-24, dus metamizol (weer) verwijderen van standaardlijst 3A4-inductoren. Geen actie nodig bij 1-malig metamizol.

GIC achteraf: in Wergroep niet specifiek over de anticonceptiepil gehad, hiervoor is geen bewijs voor de inductor metamizol. Maar aangezien in het verleden vaker inductoren aan de pil zijn gekoppeld, hier metamizol gehandhaafd.

Werkgroep Interacties & MFB's 8-4-24: + metamizol, is nu toegevoegd aan standaardlijst 3A4-inductoren (gezien het effect op CYP3A4-substraat midazolam).

Werkgroep Interacties & MFB's 16-2-2023: ondanks gebrek aan 'harde' onderbouwing deze bewaken, lumacaftor is 'krachtige' 3A4-inductor.

Stockley: waarschuwt voor de combinatie, gebaseerd op de productinformatie.

Pubmed: geen aanvullingen.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	27 juni 2024