

Lamotrigine + Anticonceptiva

M 742

LTG=lamotrigine EE=ethinylestradiol Nuvaring®: EE 2.7 mg/etonogestrel 11.7 mg

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Wegner I. Acta Neurol Scand 2014;129:393-8. doi: 10.1111/ane.12197. VPA valproaat CBZ carbamazepine OXC oxcarbazepine	lamotrigine + combinatiepil	klaring LTG 3.17 l/h (geschat voor studiepopulatie) klaring LTG tijdens pil vs stopweek: LTG-monotherapie 4.02 vs 3.03 l/h LTG-CBZ 4.95 vs 4.15 l/h. LTG-VPA 0.99 vs 0.90 l/h ('geen invloed'). Regime: epilepsiepatiënten op LTG icm VPA (n=7), CBZ (n=3) of OXC (n=1) gedurende 2 cycli van 28 dagen op combinatiepil, en vergeleken met patiënten op alleen LTG met de pil (n=12). Conclusie: pil verhoogt klaring LTG significant bij gebruik LTG alleen of LTG-CBZ; bij LTG-VPA was dit niet significant. →GIC: niet duidelijk welk oestrogeen in pil zat, maar waarschijnlijk EE.	3A
Reimers A. Epilepsia 2005;46:1414-7.	lamotrigine + EE icm progestageen	lagere ratio concentratie-dosis LTG bij gebruik pil (n=11) tov geen gebruik pil (n=18): 0.010 vs 0.017; geen sign. verschil in ratio concentratie-dosis LTG bij gebruik met (16) progestagene anticonceptiva of niets: 0.020 vs 0.017. Conclusie: EE veroorzaakt effect op LTG, niet het progestageen.	3A
Stodieck SRG. Epilepsia 2004; (Suppl. 7):187. Annual Meeting of the American Epilepsy Society, abstract B.06.	lamotrigine + EE icm progestageen / EE icm etonogestrel (Nuvaring®)	afname Cmin LTG met 25-70% (gem.>50%) tijdens pil en 15-50% tijdens Nuvaring; toename LTG spiegel in pilvrije week, tot 80-100% of baseline level. Regime: 26 vrouwen stabiel op LTG monotherapie (22) of LTG icm ander anti-epilepticum (4) krijgen pil (EE/desogestrel etc) of vaginale ring met EE/etono- gestrel (Nuvaring®) gedurende 3 cycli (1 cyclus: 3 weken pil of Nuvaring®, 1 week niets). Auteurs: the degree and time course of LTG level changes varied considerably between patients. Nuvaring® had a somewhat smaller but still relevant influence and therefore seems to be only minor improvement.	0A
Sabers A. Epilepsy Res 2001;47:151-4.	lamotrigine + EE icm progestageen	7 cases: afname LTG-spiegels met gem. 49%. Toename insulten na toevoegen OAC, of bijwerkingen lamotrigine na staken OAC.	2D
Sabers A. Neurology 2003;61:570-1.	lamotrigine + EE icm progestageen	retrospectieve analyse databank Deens epilepsie- centrum van 52 vrouwen met lamotrigine: - 22 vrouwen gebruikten OAC: spiegel lamo 13 µmol/l - 30 vrouwen zonder OAC: spiegel lamo 28 µmol/l Ratio lamo dosis/lich.gewicht/plasmaconcentratie 2.1 l/kg/dag met OAC vs 0.8 l/kg/dag zonder OAC	2A

Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking. Folia Pharmacotherapeutica 2004;31:108. www.bcfi.be/Folia/2004/F31N12H.cfm .	lamotrigine + EE icm etonogestrel (Nuvaring®)	casus van epilepsiepatiënte op fenytoïne en lamotrigine: toename aantal epileptische aanvallen na start Nuvaring® (EE 2.7 mg/etonogestrel 11.7 mg). "Het is mogelijk dat het anticonceptivum een daling van de plasmaconcentraties van lamotrigine heeft veroorzaakt. Er zijn literatuurgegevens (Sabers 2001) die suggereren dat orale anticonceptiva de plasmaconcentraties van lamotrigine kunnen doen dalen; voor de vaginale anticonceptiva zijn er, voor zover bekend, geen dergelijke publicaties. Bij starten of onderbreken van hormonale anticonceptie bij een patiënte op lamotrigine, dient de patiënte van dichterbij te worden gevolgd. Indien aanpassing van de dosis lamotrigine geen controle van de epilepsie toelaat, dient niet-hormonale anticonceptie te worden overwogen."	0D
SPC Lamictal	lamotrigine + EE icm LNG	toename klaring lamotrigine 2x, afname AUC met 52% en Cmax 39%; tijdens pilvrije week toename lamotriginespiegel waarbij de pre-dosisconcentraties aan het einde van de week van inactieve medicatie het 2-voudige bedroegen van de week met co-behandeling. Regime: lamotrigine + pil (30 µg ethinylestradiol/150 µg levonorgestrel), 16 vrijwilligsters	2A

Overig	Stof	Effect
Hussein Z. Br J ClinPharmacol 1997;43:457-65.	lamotrigine + combinatiepil	retrospectieve analyse van epilepsiepatiënten: niet gevonden dat de klaring van LTG significant beïnvloed wordt door het gebruik van orale anticonceptiva. Sowieso 21% variatie in spiegels LTG. →GIC: niet duidelijk welk oestrogeen in pil zat, maar waarschijnlijk EE.
SPC Lamictal	lamotrigine + pil vaginale ring/pleister	er zouden geen aanpassingen van de aanbevolen dosistitratierichtlijnen voor LTG nodig moeten zijn wanneer alleen gekeken wordt naar het gebruik van hormonale anticonceptiva. De onderhoudsdosering moet echter in de meeste gevallen worden verhoogd of verlaagd als wordt gestart of gestopt met het gebruik van hormonale anticonceptiva. Overweeg een anticonceptiemethode zonder pilvrije week, bijvoorbeeld via continue hormonale anticonceptie of via niet-hormonale methodes. Vaginale ring/pleister niet genoemd.
SPC Nuvaring	lamotrigine + EE icm etonogestrel (vag. ring)	hormonale anticonceptiva kunnen het metabolisme van andere middelen beïnvloeden. Hierdoor kunnen de concentraties in plasma/weefsel dalen (bv. lamotrigine).
SPC Evra	EE icm norelgestromine (pleister)	van combinatie OAC's is aangetoond dat deze een significante daling van de lamotriginespiegel veroorzaken, waarschijnlijk als gevolg van inductie van lamotrigine-glucuronidatie.
Nederlandse Vereniging voor Neurologie en de Nederlandse Liga tegen Epilepsie. Richtlijn Epilepsie 2013. http://epilepsie.neurologie.nl . Geraadpleegd juni 2016.	anti-epileptica + pil	houd bij het starten of staken van orale anticonceptie rekening met een wijziging in de serumspiegel lamotrigine. Het is aannemelijk dat door gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptie de serumspiegel LTG wordt verlaagd. Gebaseerd op: Gaffield ME ea. The use of hormonal contraception among women taking anticonvulsant therapy. Contraception 2011;83,16-29.

Brand AK. Huisarts Wet 2011;54:652-76. www.nhg.org/standaarden/vo lledig/nhg-standaard-anticonceptie	lamotrigine + pil	NHG-Standaard Anticonceptie: de combinatiepil leidt bij gebruik van lamotrigine tot wisselende spiegels lamotrigine, waardoor epilepsie niet goed met lamotrigine behandeld kan worden. Adviseer een vrouw die anti-epileptica slikt bij voorkeur een hormoon-spiraal, koperspiraal of prikpil. Alleen bij lamotrigine kan de pil met progestageen worden gebruikt.
Christensen J. Epilepsia 2007;48:484-9.	lamotrigine + EE 35 ug icm norgestimaat 250 ug	Deens dubbelblind en placebogecontroleerd onderzoek met 13 patiënten op lamotrigine als monotherapie. Beide groepen startten met orale anticonceptie, daarna kreeg groep 1 placebo en groep 2 orale anticonceptie, daarna weer beiden orale anticonceptie en daarna groep 1 orale anticonceptie en groep 2 placebo. De 4 periodes omvatten elk 21 dagen behandeling en een stopweek van 7 dagen. Om diverse redenen vielen 6 deelnemers af. De overige 7 vrouwen maakten het hele traject af. De plasmaspiegel van lamotrigine tijdens placebogebruik was ongeveer 84% hoger dan tijdens gebruik van orale anticonceptie. Na het stoppen van orale anticonceptie was binnen een week een sterke verhoging van de plasmaspiegel [Christensen 2007].
SPC + EPAR Drovelis	lamotrigine + estetrol / drospirenon	orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde stoffen beïnvloeden. Bijgevolg kunnen plasma-concentraties verminderen (bijv. lamotrigine). Advies: - EPAR: E4 is unlikely to induce UGT1A9, UGT2B7. →GIC: niks bekend over invloed op andere UGT's
Prescribing Information Nextstellis	lamotrigine + estetrol / drospirenon	Estrogens are known to decrease plasma concentrations of lamotrigine. No in vitro or in vivo data are available to determine the impact of E4 on lamotrigine exposure. Advies: adjust lamotrigine dosage as recommended in its Prescribing Information based on Nextstellis initiation or discontinuation.

Opmerkingen

Stockley: EE vergroot glucuronidering lamotrigine en daarmee de klaring.

WG IA: estetrol/drospirenon niet koppelen, geen bewijs dat estetrol UGT induceert of de lamotriginespiegel verlaagt.

WFG september 2016: bij advies sowieso terug verwijzen naar de voorschrijver, en uitbreiden met de mogelijke alternatieven voor de combinatiepil: levonorgestrelbevattend spiraaltje, prikpil, minipil, implantaat en koperhoudend spiraaltje. Huisartsen: continue hormonale anticonceptie lijkt geen goed alternatief (wordt genoemd in SPC Lamictal); het lukt het merendeel van de vrouwen niet om langer dan enkele maanden door te slikken, daarna is een stopweek nodig. Bij een alternatief geldt sowieso wat de vrouw wil, de overweging hoort thuis in de spreekkamer.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	18 november 2024