

Drospirenon + CYP3A4-remmers

M 8491

EE = ethinylestradiol

Onderbouwend	Stof	Effect	Code
Wiesinger H. Br J Clin Pharmacol 2015;80:1399-410. doi: 10.1111/bcp.12745.	drospirenon/EE + ketoconazol drospirenon/estradiol + ketoconazol	↑AUC drospirenon 2.7x en ↑Cmax 1.97x door ketoconazol; ↑AUC EE 1.4x; ↑AUC drospirenon 2.3x en ↑Cmax 1.97x door ketoconazol; ↑AUC estron (metaboliet van estradiol) 1.4x; Regime: drospirenon 3 mg / EE 0.02 mg 1 dd ged. 21-28 dagen, daarna 10 dagen combinatie met ketoconazol 200 mg 2 dd; studie met 20 gezonde vrouwen. Idem met drospirenon 3 mg / E2 (estradiol) 1.5 mg 1 dd.	3A
Majeed SR. Antivir Ther 2019;24:557–66.	drospirenon + atazanavir/cobicistat drospirenon + darunavir/cobicistat	↑AUC drospirenon 2.3x door atazanavir/cobicistat, geen invloed op Cmax drospirenon en op AUC EE. Regime: studie met 14 gezonde vrouwen. Atazanavir/cobicistat 300/150 mg 1 dd op dag 5 t/m 14, drospirenon 3 mg / EE 0.02 mg eenmalig op dag 1 en 15. ↑AUC drospirenon 1.6x door darunavir/cobicistat, geen invloed op Cmax, ↓AUC EE met 30%. Regime: studie met 15 gezonde vrouwen. Darunavir/cobicistat 800/150 mg 1 dd op dag 5 t/m 16, drospirenon 3 mg / EE 0.02 mg eenmalig op dag 1 en 17. →Auteurs: clinical monitoring for drospirenone-associated hyperkalaemia is recommended with darunavir/cobicistat and atazanavir/cobicistat should not be used with drospirenone. →GIC: zowel cobicistat als atazanavir en darunavir remmen CYP3A4, individuele effecten van deze remmers onbekend.	3A
SPC Drovelis	drospirenon + ketoconazol	resultaten uit Wiesinger 2015. ↑AUC(0-24 u) drospirenon 2.7x en EE 1.4x bij combinatie met ketoconazol gedurende 10 dagen.	2A
SPC Tybost (cobicistat)	drospirenon + atazanavir/cobicistat drospirenon + darunavir/cobicistat	resultaten uit Majeed 2019. ↑AUC drospirenon 2.3x, geen wijziging AUC en Cmax EE na combinatie met atazanavir/cobicistat. ↑AUC drospirenon 1.6x, ↓AUC EE met 30% na combinatie met darunavir/cobicistat.	2A

Overig	Stof	Effect
SPC Drovelis	estetrol/drospirenon + CYP3A4-remmers drospirenon	de klinische relevantie van potentiële interacties met enzymremmers is nog onbekend. Drospirenon is een aldosteron-antagonist met kalium-sparende eigenschappen. Rubriek Bijwerkingen: zelden hyperkaliëmie (<1/1.000, ≥1/10.000).
FDA Prescribing Information Nextstellis	drospirenon + CYP3A4-remmers	drospirenone is a CYP3A4 substrate. Concomitant use with a strong CYP3A inhibitor may increase drospirenone exposure, which may increase the risk of adverse reactions of Nextstellis, including hyperglycemia.

		Advies: consider monitoring serum potassium concentration in patients who take a strong CYP3A4 inhibitor long-term and concomitantly with Nextstellis.
SPC Tybost (cobicistat)	drospirenon + cobicistat	de plasmaconcentraties van drospirenon zijn verhoogd na gelijktijdige toediening van drospirenon/EE met atazanavir/cobicistat en darunavir/cobicistat. Als drospirenon/EE gelijktijdig wordt toegediend met atazanavir/cobicistat of darunavir/cobicistat, wordt klinische controle aanbevolen vanwege het risico op hyperkaliëmie.
Lee A. Drugs 2022;82:1117-25.	estetrol/drospirenon	review: cases of hyperkalaemia were rarely reported during the phase III trials.
Kimble T. Contracept X 2020;2:100020.	drospirenon	the frequency of hyperkalemia was 0.5% in 350 women on drospirenone 4 mg 24/4-day.
Bird ST. BMC Clin Pharmacol 2011;11:23.	drospirenon	a clinically significant signal for hyperkalemia with drospirenone was not demonstrated in the current study . Despite the bolded warning for hyperkalemia with joint drospirenone and spironolactone administration, physicians are actually using them together preferentially, and are not following the recommended potassium monitoring requirements in the package insert.
Palacios S. Acta Obstet Gynecol Scand 2019;98:1549-57.	drospirenon	only one case of hyperkalemia was reported. Additional information such as laboratory parameters showed no statistically significant changes due to the treatment.

Opmerkingen

Werkgroep IA: actie Ja, door de hogere spiegel is er een groter risico op bijwerkingen en veel gebruikers verdragen anticonceptiva al slecht. Je kunt pillen met drospirenon gemakkelijk vervangen door een andere pil die de interactie niet geeft.

Stockley: noemt Wiesinger 2015. The moderate increase in drospirenone exposure from an oral combined hormonal contraceptive seen in combination with ketoconazole is likely to be clinically relevant. Drospirenone is an aldosterone antagonist and therefore the increased exposure seen might increase the risk of adverse effects, especially hyperkalemia. It would therefore seem prudent to monitor potassium concentrations during the first cycle, and in those at high risk of developing hyperkalemia, such as those taking potassium-sparing diuretics, or in patients with conditions that predispose them to hyperkalemia [such as renal impairment]. It might be prudent to extend this advice to the concurrent use of drospirenone and other potent CYP3A4 inhibitors.

Risicofactoren	
Mitigerende factoren	

	Interactie	Actie	Datum
Beslissing WG IA	Ja	Ja	18 november 2024