



HAUTE AUTORITÉ DE SANTÉ

## COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis

1<sup>er</sup> juillet 2015

### TRIELLA, comprimé

Boîte de 1 plaquette de 21 comprimés (CIP : 34009 325 491 3 9)

Boîte de 3 plaquette de 21 comprimés (CIP : 34009 325 493 6 8)

Laboratoire JANSSEN-CILAG

|                      |                                                      |
|----------------------|------------------------------------------------------|
| DCI                  | éthinyloestradiol noréthistérone                     |
| Code ATC (2013)      | G03AA05 (contraceptifs hormonaux à usage systémique) |
| Motif de l'examen    | <b>Renouvellement de l'inscription</b>               |
| Liste concernée      | <b>Sécurité Sociale</b> (CSS L.162-17)               |
| Indication concernée | <b>« Contraception orale ».</b>                      |

## 01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

---

|                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|---------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AMM                                         | 10/05/1982 (procédure nationale)<br><br>07/08/2008 : réduction de la durée de conservation (passage de 3 à 2 ans)<br>18/02/2010 : changement de nom du titulaire d'AMM (passage de Janssen-Cilag SA à Janssen-Cilag)<br>20/08/2010 : changement d'exploitant (passage des laboratoires Codépharma à Janssen-Cilag) |
| Conditions de prescription et de délivrance | Liste I                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Classement ATC                              | G : Système génito-urinaire et hormones sexuelles<br>G03 : Hormones sexuelles et modulateurs de la fonction génitale<br>G03A : Contraceptifs hormonaux à usage systemique<br>G03AA : Progestatifs et estrogènes en association fixe<br>G03AA05 : noréthistérone et ethinylestradiol                                |

## 02 CONTEXTE

---

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 31/12/2008 (JO du 12/05/2009).

Dans son dernier avis de renouvellement du 1er octobre 2008, la Commission a considéré que le Service Médical Rendu de TRIELLA restait important dans l'indication de l'AMM.

## 03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

---

### 03.1 Indication thérapeutique

« Contraception orale ».

### 03.2 Posologie

Cf. RCP

## 04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

---

### 04.1 Efficacité

Le laboratoire a fourni une étude de cohorte<sup>1</sup> qui n'a pas été prise en compte : aucune donnée d'efficacité n'était spécifique à la spécialité TRIELLA dont les résultats étaient inclus dans un groupe « autres contraceptifs oraux ».

Ces données ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

### 04.2 Tolérance

► Le laboratoire a fourni des nouvelles données de tolérance (PSUR couvrant la période du 7 août 2007 et le 6 août 2012).

► Le laboratoire a fourni deux études de cohorte concernant le risque thrombo-embolique veineux sous contraception orale combinée :

Une étude de cohorte danoise<sup>2</sup> a évalué le risque thromboembolique sous contraception hormonale. L'étude s'est déroulée de janvier 1995 à décembre 2005. La population de l'étude comprenait les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans, hors période de grossesse, sans antécédent de cancer ni de maladie cardiovasculaire.

Les événements pris en compte étaient la survenue, pendant l'étude, d'une première thrombose veineuse profonde, d'une thrombose portale, de la veine cave, d'une veine rénale, d'une thrombose veineuse profonde de localisation non précisée ou d'une embolie pulmonaire. Les données recueillies sur la contraception comprenaient la période d'utilisation (en cours, passée ou aucune), le moyen utilisé (contraception orale combinée, orale progestative uniquement, ou stérilet libérant un progestatif), la dose d'estrogène (50 µg, 30-40 µg ou 20 µg), le type de progestatif (noréthistérone, lévonorgestrel, norgestimate, désogestrel, gestodène, drospirénone ou cyprotérone) et la durée d'utilisation de la contraception orale combinée pour l'utilisation en cours (< 1 an, 1-4 ans ou > 4 ans). L'analyse a porté sur 3,4 millions d'années-femmes pour l'utilisation en cours. Au total, 4213 premiers épisodes thrombotiques ont été enregistrés, dont 2045 sous contraception orale.

Les résultats ont été ajustés sur l'âge, l'année calendaire, le niveau d'éducation et la durée d'utilisation. L'incidence des événements thromboemboliques a été de 3,01/10 000 années-femmes chez les non utilisatrices et de 6,29/10 000 années-femmes chez les utilisatrices de contraception orale. Chez les utilisatrices de contraception orale estroprogestative, le risque thromboembolique diminuait avec la dose d'estrogène pour un progestatif donné : diminution non significative du risque entre 50 et 30-40 µg pour le lévonorgestrel (17%) et pour la noréthistérone (32%) ; diminution significative du risque entre 30-40 et 20 µg pour le désogestrel et le gestodène (18%). Ce risque diminuait aussi avec la durée d'utilisation (tous contraceptifs oraux estroprogestatifs groupés) : rapport des taux d'incidence = 4,17 [3,73 ; 4,66] pendant la première année à 2,76 [2,53 ; 3,02] après plus de 4 ans d'utilisation.

Comparativement aux contraceptifs oraux estroprogestatifs contenant du lévonorgestrel et pour une même dose d'estrogène, le rapport des taux d'incidence d'événements thromboemboliques a été significativement plus élevé pour les contraceptifs oraux contenant du désogestrel : 1,82 [1,49-2,22] et du gestodène : 1,86 [1,59-2,18] ; le rapport a été 0,98 [0,71-1,37] pour la noréthistérone et de 1,19 [0,96-1,47] pour le norgestimate.

---

<sup>1</sup> Dinger J, Minh T D, Buttmann N, Bardenheuer K. Effectiveness of Oral Contraceptive Pills in a Large U.S. Cohort Comparing Progestogen and Regimen. *Obstet Gynecol.* 2011 ; 117 : 33-40

<sup>2</sup> Lidegaard O, Lokkegaard E *et al.* Hormonal contraception and risk of venous thromboembolism : national follow-up study. *BMJ*, 2009 ;339 : b2890.

Une étude<sup>3</sup> réalisée au Danemark sur la même cohorte que l'étude précédente avait pour but d'évaluer le risque de premier accident thromboembolique veineux sous contraceptifs oraux estroprogestatifs en fonction du type de progestatif et de la dose d'estrogènes. Cette cohorte a inclus toutes les femmes danoises âgées de 15 à 49 ans entre 1995 et 2009. Les femmes ayant eu un accident thromboembolique veineux ou artériel, un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie ou une stérilisation antérieurs à l'étude et celles ayant un trouble connu de la coagulation ont été exclues de l'analyse ; les données concernant les femmes ayant eu un cancer, une ovariectomie bilatérale, une hystérectomie, une stérilisation ou un traitement de stimulation de l'ovulation pendant l'étude ont été censurées au moment du diagnostic ou de l'intervention ; les données ont été censurées aussi pendant les grossesses et pendant 3 mois en post partum. Les données collectées concernant les contraceptifs oraux ont concerné le type de progestatif, la dose d'estrogène, la durée d'utilisation. Les cas ont été considérés comme confirmés lorsqu'ils ont été suivis d'une prise d'anticoagulants pendant au moins 4 semaines.

L'analyse a été stratifiée sur l'âge, la durée d'utilisation, le niveau d'études, l'année calendaire.

Au total, 1 296 femmes ont été incluses dans l'analyse, pour une durée de suivi de 8 010 290 années femmes ; 4 307 premiers épisodes d'accident thromboembolique ont été enregistrés, dont 2 847 ont été confirmés. Par rapport aux non utilisatrices, le risque relatif de premier accident thromboembolique confirmé pour les utilisatrices de contraceptifs oraux contenant 30 à 40 µg d'éthinylestradiol associé à la noréthistérone était de 2,2 [1,1 ; 4,5], au lévonorgestrel de 2,9 [2,2 ; 3,8], au désogestrel de 6,6 [5,6 ; 7,8], au gestodène de 6,2 [5,6 ; 7,0] et au norgestimate de 3,5 [2,9 ; 4,3].

Par rapport aux utilisatrices de contraceptifs oraux contenant 30 à 40 µg d'éthinylestradiol associé à du lévonorgestrel et en ajustant sur la durée d'utilisation, les utilisatrices de contraceptifs contenant 30 à 40 µg d'éthinylestradiol associé au désogestrel avaient un risque d'accident thromboembolique confirmé de 2,2 [1,7 ; 3] et au gestodène de 2,1 [1,6 ; 2,8] : le risque n'était pas significativement augmenté avec les contraceptifs contenant de la noréthistérone : 0,8 [0,4 ; 1,6] ou du norgestimate : 1,2 [0,9 ; 1,6].

► Une lettre d'information a été envoyée en février 2014 à l'ensemble des professionnels de santé concernant le risque thrombo-embolique associé à l'utilisation des contraceptifs oraux combinés<sup>4</sup> (COC). Des documents d'aide complémentaire ont été mis en place par l'ANSM<sup>5</sup> pour faciliter la consultation, notamment un document d'aide à la prescription listant les points à vérifier avec les patientes, afin de s'assurer de la pertinence de la prescription du COC. Un document destiné aux patientes<sup>6</sup>, décrivant les principaux signes et symptômes d'événements thrombo-emboliques veineux et artériels afin de les y sensibiliser, est également disponible.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées concernant les rubriques « Contre-indications » et « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions » (cf annexe).

► Ces données ne sont pas de nature à modifier le profil de tolérance connu pour ces spécialités.

<sup>3</sup> Lidegaard O *et al.* Risk of thromboembolism from use of oral contraceptives containing different progestogens and oestrogen doses: Danish cohort study, 2001-9. *BMJ* 2011; 343:d6423 doi: 10.1136/bmj.d6423.

<sup>4</sup> ANSM. Contraceptifs hormonaux combinés : rester conscient des différences entre les spécialités face au risque thromboembolique, de l'importance des facteurs de risque individuels, et être attentif aux manifestations cliniques - Lettre aux professionnels de santé (12/02/2014)

<sup>5</sup> ANSM. Contraceptifs hormonaux combinés - Document d'aide à la prescription (12/02/2014)

<sup>6</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé, Haute Autorité de Santé. Vous et vos contraceptifs oestroprogestatifs. Saint-Denis: ANSM; 2014.

[ansm.sante.fr/content/download/57575/739471/version/2/file/COC\\_Vous-et-vos-contraceptifs\\_Janvier2014](http://ansm.sante.fr/content/download/57575/739471/version/2/file/COC_Vous-et-vos-contraceptifs_Janvier2014) - <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2014>

## 04.3 Données de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), TRIELLA a fait l'objet de 55 449 prescriptions.

Le faible nombre de prescriptions de cette spécialité ne permet pas l'analyse qualitative des données.

## 04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur la contraception oestroprogestative et ses modalités de mise en œuvre ont également été prises en compte<sup>7,8,9,10,11</sup>).

Depuis la dernière évaluation par la Commission du 1er octobre 2008, la place de TRIELLA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

# 05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

**Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de son avis précédent du 1er octobre 2008 n'ont pas à être modifiées.**

## 05.1 Service Médical Rendu

- ▀ L'accès à une contraception sûre, efficace et adaptée pour toutes les femmes qui décident d'y avoir recours est une priorité de santé publique.
- ▀ La spécialité entre dans le cadre de la prévention des grossesses non désirées.
- ▀ Le rapport efficacité/effets indésirables est important.
- ▀ Il existe des alternatives thérapeutiques.
- ▀ Cette spécialité est un médicament de première intention.

**Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par TRIELLA reste important dans l'indication de l'AMM.**

<sup>7</sup> HAS - Document de synthèse - Méthodes contraceptives : Focus sur les méthodes les plus efficaces disponibles - Mars 2013 - Mise à jour janvier 2015. [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese\\_methodes\\_contraceptives\\_format2 clics.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2013-03/synthese_methodes_contraceptives_format2 clics.pdf)

<sup>8</sup> HAS. Fiche Mémo. Contraception chez la femme adulte en âge de procréer (hors post-partum et post-IVG).- Juillet 2013 – mise à jour janvier 2015.

<sup>9</sup> Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé. Risques thromboemboliques veineux et artériels chez les femmes sous contraceptifs oraux combinés : une étude de cohorte de l'Assurance Maladie. Point presse « COC » du 26 juin 2013. Saint-Denis: ANSM; 2013. [ansm.sante.fr/content/download/50079/647303/version/1/file/Dossier+de+Presse+COC+CNAM+26062013\\_1.pdf](http://ansm.sante.fr/content/download/50079/647303/version/1/file/Dossier+de+Presse+COC+CNAM+26062013_1.pdf)

<sup>10</sup> Haute Autorité de Santé. Contraceptifs oraux 3<sup>e</sup> génération. Réévaluation. Avis de la commission de la transparence. Annexe. Saint-Denis La Plaine: HAS; 2012. [www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe\\_reevaluation\\_c3g.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-10/annexe_reevaluation_c3g.pdf)

<sup>11</sup> HAS. Fiche de Bon Usage du Médicament-Contraceptifs oraux estroprogestatifs. Novembre 2012 : préférez les « pilules » de 1<sup>re</sup> ou 2<sup>e</sup> génération. Bon usage du médicament.

[www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptifs\\_oraux\\_3\\_g\\_fiche\\_bum.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2012-12/contraceptifs_oraux_3_g_fiche_bum.pdf)

## **05.2** Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans l'indication de l'AMM.

► **Taux de remboursement proposé : 65%**

► **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

# ANNEXE

| Rubriques modifiées du RCP | RCP en vigueur au 1 <sup>er</sup> janvier 2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | RCP en vigueur au 1 <sup>er</sup> juin 2015<br>(modifications des rubriques 4.3 et 4.5 le 15 janvier 2014)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.3 Contre-indications     | <p><b>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- accidents thrombo-emboliques ou antécédents thrombo-emboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ;</li> <li>- accidents thrombo-emboliques ou antécédents thrombo-emboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) avec ou sans facteur déclenchant ;</li> <li>- affections cardiovasculaires : hypertension artérielle, coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes ;</li> <li>- pathologie oculaire d'origine vasculaire ;</li> <li>- diabète compliqué de micro- ou de macro-angiopathie ;</li> <li>- tumeurs malignes du sein et de l'utérus ;</li> <li>- affections hépatiques sévères ou récentes ;</li> <li>- tumeurs hypophysaires ;</li> <li>- hémorragies génitales non diagnostiquées ;</li> <li>- connectivites ;</li> <li>- porphyries ;</li> <li>- en association avec le ritonavir.</li> </ul> <p><b>Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tabagisme ;</li> <li>- affections métaboliques : diabète non compliqué, hyperlipidémies (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie) ;</li> <li>- obésité (indice de masse corporelle = Poids/Taille<sup>2</sup> ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) ;</li> <li>- otosclérose ;</li> <li>- tumeurs bénignes du sein et dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome) ;</li> <li>- hyperprolactinémie avec ou sans galactorrhée ;</li> <li>- insuffisance rénale ;</li> <li>- cholestase récurrente ou prurit récidivant lors d'une grossesse antérieure ;</li> <li>- herpès gestationis ;</li> <li>- en association avec les inducteurs enzymatiques (voir rubrique 4.5) ;</li> <li>- allaitement (voir rubrique 4.6).</li> </ul> | <p><b>Ce médicament est contre-indiqué dans les situations suivantes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- accidents thrombo-emboliques ou antécédents thrombo-emboliques artériels (en particulier infarctus du myocarde, accident vasculaire cérébral) ;</li> <li>- accidents thrombo-emboliques ou antécédents thrombo-emboliques veineux (phlébite, embolie pulmonaire) avec ou sans facteur déclenchant ;</li> <li>- affections cardiovasculaires : hypertension artérielle, coronaropathies, valvulopathies, troubles du rythme thrombogènes ;</li> <li>- pathologie oculaire d'origine vasculaire ;</li> <li>- diabète compliqué de micro- ou de macro-angiopathie ;</li> <li>- tumeurs malignes du sein et de l'utérus ;</li> <li>- affections hépatiques sévères ou récentes ;</li> <li>- tumeurs hypophysaires ;</li> <li>- hémorragies génitales non diagnostiquées ;</li> <li>- connectivites ;</li> <li>- porphyries ;</li> <li>- en association avec <b>le ritonavir millepertuis</b>.</li> </ul> <p><b>Ce médicament est généralement déconseillé dans les situations suivantes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- tabagisme ;</li> <li>- affections métaboliques : diabète non compliqué, hyperlipidémies (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie) ;</li> <li>- obésité (indice de masse corporelle = Poids/Taille<sup>2</sup> ≥ 30 kg/m<sup>2</sup>) ;</li> <li>- otosclérose ;</li> <li>- tumeurs bénignes du sein et dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome) ;</li> <li>- hyperprolactinémie avec ou sans galactorrhée ;</li> <li>- insuffisance rénale ;</li> <li>- cholestase récurrente ou prurit récidivant lors d'une grossesse antérieure ;</li> <li>- herpès gestationis ;</li> <li>- en association <b>avec les inducteurs enzymatiques (voir rubrique 4.5) les médicaments listés dans la rubrique 4.5 comme « Associations déconseillées » ;</b></li> <li>- allaitement (voir rubrique 4.6).</li> </ul> |

| Rubriques modifiées du RCP                                                 | RCP en vigueur au 1 <sup>er</sup> janvier 2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | RCP en vigueur au 1 <sup>er</sup> juin 2015<br>(modifications des rubriques 4.3 et 4.5 le 15 janvier 2014)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|----------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| 4.4 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions | <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <p>+ <b>Ritonavir</b><br/>Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogènes. Utiliser une autre méthode contraceptive.</p> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <p>+ <b>Inducteurs enzymatiques</b><br/><i>Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, primidone, carbamazépine) ; rifabutine ; rifampicine, griséofulvine.</i><br/>Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique</p> <p>+ <b>Modafinil</b><br/>Risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil en raison de son potentiel inducteur enzymatique. Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.</p> | <p>Les interactions entre les contraceptifs estro-progestatifs et d'autres substances peuvent conduire à une augmentation ou une diminution des concentrations plasmatiques d'estro-progestatifs.<br/>La diminution des concentrations plasmatiques d'estro-progestatifs peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif estro-progestatif.</p> <p><u>Associations contre-indiquées</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Millepertuis</b><br/>Diminution des concentrations plasmatiques du contraceptif hormonal en raison de l'effet inducteur enzymatique du millepertuis, avec risque de baisse d'efficacité voire d'annulation de l'effet dont les conséquences peuvent être éventuellement graves (survenue d'une grossesse).</li> </ul> <p><u>Associations déconseillées</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inducteurs enzymatiques</b><br/>Anticonvulsivants (phénobarbital, phénytoïne, fosphénytoïne, primidone, carbamazépine, oxcarbazépine), rifabutine, rifampicine, efavirenz, névirapine. Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal par l'inducteur.<br/>Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.</li> <li>• <b>Lamotrigine (voir aussi ci-dessous Associations nécessitant des précautions d'emploi)</b><br/>Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.<br/>Eviter de mettre en route une contraception orale pendant la période d'ajustement posologique de la lamotrigine.</li> <li>• <b>Modafinil</b><br/>Risque de diminution de l'efficacité contraceptive, pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil en raison de son potentiel inducteur enzymatique.<br/>Utiliser des contraceptifs oraux normodosés ou une autre méthode contraceptive.</li> <li>• <b>Nelfinavir</b><br/>Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal.<br/>Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type</li> </ul> |

| Rubriques<br>modifiées<br>du RCP | RCP en vigueur au 1 <sup>er</sup> janvier 2008 | RCP en vigueur au 1 <sup>er</sup> juin 2015<br>(modifications des rubriques 4.3 et 4.5 le 15 janvier 2014)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|----------------------------------|------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  |                                                | <p>mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir</b><br/> Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en contraceptif hormonal due à l'augmentation de son métabolisme hépatique par le ritonavir.<br/> Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique (préservatif ou stérilet), pendant la durée de l'association et un cycle suivant.</li> <li>• <b>Topiramate</b><br/> Pour des doses de topiramate supérieures ou égales à 200 mg/jour : risque de diminution de l'efficacité contraceptive par diminution des concentrations en estrogène.<br/> Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.</li> <li>• <b>Vémurafénib</b><br/> Risque de diminution des concentrations des estroprogestatifs, avec pour conséquence un risque d'inefficacité.</li> <li>• <b>Pérampanel</b><br/> Pour des doses de pérampanel <math>\geq 12</math> mg/j : risque de diminution de l'efficacité contraceptive.<br/> Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.</li> </ul> <p><u>Associations nécessitant des précautions d'emploi</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Bosentan</b><br/> Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal.<br/> Utiliser une méthode contraceptive fiable, additionnelle ou alternative, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.</li> <li>• <b>Griséofulvine</b><br/> Risque de diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique du contraceptif hormonal.<br/> Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique, pendant la durée de l'association et un cycle suivant.</li> <li>• <b>Lamotrigine</b></li> </ul> |

| Rubriques<br>modifiées<br>du RCP | RCP en vigueur au 1 <sup>er</sup> janvier 2008                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | RCP en vigueur au 1 <sup>er</sup> juin 2015<br>(modifications des rubriques 4.3 et 4.5 le 15 janvier 2014)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <p>+ <b>Ciclosporine</b><br/>Augmentation possible des taux circulants de ciclosporine, de la créatininémie et des transaminases. Mécanisme invoqué : diminution de l'élimination hépatique de la ciclosporine.</p> <p>+ <b>Flunarizine</b><br/>Risque de galactorrhée par augmentation de la susceptibilité du tissu mammaire à la prolactine par la flunarizine</p> | <p>Risque de diminution des concentrations et de l'efficacité de la lamotrigine par augmentation de son métabolisme hépatique.<br/>Surveillance clinique et adaptation de la posologie de la lamotrigine lors de la mise en route d'une contraception orale et après son arrêt.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Rufinamide</b><br/>Diminution modérée des concentrations d'éthinylestradiol. Utiliser de préférence une autre méthode contraceptive, en particulier de type mécanique.</li> </ul> <p><u>Associations à prendre en compte</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>Etoricoxib</b><br/>Augmentation des concentrations d'éthinylestradiol par l'etoricoxib.</li> </ul> |