RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Tri-Minulet comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque plaquette de Tri-Minulet contient 6 comprimés beiges, 5 bruns et 10 blancs.
Les comprimés 1 à 6 inclus contiennent :
Gestodène 0,050 mg - Ethinylestradiol 0,030 mg
Les comprimés 7 à 11 inclus contiennent :
Gestodène 0,070 mg - Ethinylestradiol 0,040 mg
Les comprimés 12 à 21 inclus contiennent :
Gestodène 0,100 mg - Ethinylestradiol 0,030 mg

Excipients à effet notoire : lactose et saccharose
(chaque comprimé de 1 à 6 contient 37,455 mg de lactose monohydraté et 19,371 mg de saccharose, chaque comprimé de 7 à 11 contient 37,425 mg de lactose monohydraté et 19,180 mg de saccharose, chaque comprimé de 12 à 21 contient 37,425 mg de lactose monohydraté et 19,660 mg de saccharose; voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimés enrobés

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Contraception hormonale orale

La décision de prescrire Tri-Minulet doit être prise en tenant compte des facteurs de risque de la patiente, notamment ses facteurs de risque de thrombo-embolie veineuse (TEV), ainsi que du risque de TEV associé à Tri-Minulet en comparaison aux autres CHC (Contraceptifs Hormonaux Combinés) (voir rubriques 4.3 et 4.4).

4.2 Posologie et mode d'administration

Ne pas commencer ni continuer la prise de Tri-Minulet en cas de suspicion ou présence de grossesse.

Posologie

Comment prendre Tri-Minulet
Les comprimés doivent être pris dans l'ordre indiqué sur la plaquette, tous les jours environ à la même heure, pendant 21 jours consécutifs avec un arrêt de 7 jours entre chaque plaquette. Une hémorragie de privation débute habituellement 2 à 3 jours après la prise du dernier comprimé et peut se poursuivre après le début de la plaquette suivante.
L'ordre de prise des comprimés est le suivant : 6 comprimés beiges, 5 comprimés bruns et 10 comprimés blancs.

Comment débuter Tri-Minulet
Absence de contraception hormonale au cours du mois précédent
L'utilisatrice doit commencer à prendre Tri-Minulet le premier jour de son cycle menstruel (càd le premier jour des règles).
Commencer Tri-Minulet entre le 2ème et le 7ème jour est permis; néanmoins, l'utilisation d'une méthode complémentaire de contraception non-hormonale de type mécanique (préservatifs, spermicides…) pendant les 7 premiers jours de la prise de Tri-Minulet est recommandée.

En relais d'un autre contraceptif hormonal combiné (CHC) oral
L'utilisation de Tri-Minulet devrait commencer le jour suivant la prise du dernier comprimé actif du CHC oral précédent mais, au plus tard, le jour suivant la période habituelle sans comprimés ou le dernier comprimé inactif du CHC oral précédent.

En relais d'un contraceptif progestatif (pilule, injectable, dispositif intra utérin, implant)
L'utilisatrice peut arrêter l'utilisation d'une pilule progestative (minipilule) n'importe quel jour; l'utilisation de Tri-Minulet doit commencer le lendemain.
L'utilisation de Tri-Minulet doit se faire le jour du retrait d'un implant ou d'un dispositif intra utérin. L'utilisation de Tri-Minulet doit se faire le jour prévu pour la prochaine injection progestative.
Dans tous ces cas, il est recommandé à l'utilisatrice d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non-hormonale de type mécanique (préservatifs, spermicides…) pendant les 7 premiers jours de la prise de Tri-Minulet.

Après une interruption de grossesse du premier trimestre
L'utilisatrice peut débuter Tri-Minulet immédiatement. Dans ce cas, aucune méthode complémentaire de contraception n'est nécessaire.

Postpartum
L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte (voir rubrique 4.4 – Facteurs de risque de TEV).
Tri-Minulet ne peut être débuté qu'à partir du 28ème jour après un accouchement (pour les utilisatrices qui choisissent de ne pas allaiter) ou après une interruption de grossesse du deuxième trimestre. Il est recommandé d'utiliser une méthode complémentaire de contraception non-hormonale de type mécanique (préservatifs, spermicides…) pendant les 7 premiers jours de la prise de Tri-Minulet. Une grossesse doit être exclue lorsque des rapports sexuels ont eu lieu avant l'instauration de Tri-Minulet; sinon, la femme doit attendre son premier cycle menstruel avant de commencer Tri-Minulet .

Pour les femmes qui allaitent, se reporter à la rubrique 4.6.

Que faire en cas d'oubli de comprimés
La protection contraceptive peut être diminuée en cas d'oubli de comprimés de Tri-Minulet, particulièrement si cet oubli augmente l'intervalle de temps entre le dernier comprimé de la plaquette en cours et le premier comprimé de la plaquette suivante.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté dans les 12 heures qui suivent l'heure habituelle de la prise, prendre immédiatement le comprimé oublié et poursuivre le traitement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle.

- Si l'oubli d'un comprimé est constaté plus de 12 heures après l'heure habituelle de la prise ou si plus d'un comprimé a été oublié, la protection contraceptive n'est plus garantie.

- Prendre immédiatement le comprimé oublié, ce qui peut résulter en deux comprimés qui doivent être pris le même jour, et poursuivre le traitement en prenant le comprimé suivant à l'heure habituelle, en utilisant simultanément une méthode complémentaire de contraception non-hormonale de type mécanique (préservatifs, spermicides…) pendant les 7 jours suivants.

- Si cette période de sécurité de 7 jours avec préservatif s'étend au-delà du dernier comprimé de la plaquette en cours, supprimer la pause entre les deux plaquettes et démarrer la plaquette suivante immédiatement après la prise du dernier comprimé. Une période sans prise de comprimés entre 2 plaquettes n'est pas permise. Ceci évite une période trop longue sans prise de comprimés et réduit le risque d'une ovulation non-voulue. Il est probable qu'aucune hémorragie de privation ne survienne avant la fin de la nouvelle plaquette. L'utilisatrice peut

cependant présenter du spotting ou des hémorragies intercurrentes.

- S'il ne se produit pas d'hémorragie de privation à la fin de la nouvelle plaquette, la possibilité d'une grossesse doit être exclue avant d'entamer une nouvelle plaquette.

Que faire en cas de vomissements et/ou diarrhée
Si des vomissements ou une diarrhée se produisent dans les 4 heures qui suivent la prise d'un comprimé, l'absorption des comprimés peut être réduite. Dans ces cas, les instructions concernant l'oubli de comprimés doivent être suivies (cfr oubli de moins de 12h) et l'utilisatrice prendra un comprimé équivalent (par exemple: beige si oubli d'une pilule beige) d'une plaquette de réserve. Si l'utilisatrice ne possède plus de plaquette de réserve, une méthode complémentaire de contraception non-hormonale s'impose pendant le reste du cycle. Il faut cependant continuer à prendre les comprimés de la plaquette entamée afin d'éviter une hémorragie de privation précoce. D'autres méthodes contraceptives (de type mécanique comme le préservatif, les spermicides…) doivent être envisagées si l'on s'attend à ce que les troubles gastro-intestinaux persistent.

Population pédiatrique
L'efficacité et la sécurité des CHC oraux ont été démontrées chez les femmes en âge de reproduire. Ces produits ne doivent pas être utilisés avant l'apparition des premières règles.

Utilisation gériatrique
Les CHC oraux ne sont pas indiqués chez les femmes postménopausées.

Mode d'administration
Voie orale.

4.3 Contre-indications

Les CHC oraux ne peuvent pas être utilisés en présence d'une des conditions citées ci-après. L'utilisation de Tri-Minulet doit être immédiatement interrompue si l'une des conditions suivantes apparaît pour la première fois.

- Présence ou risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)

- Thrombo-embolie artérielle – présence ou antécédents de thrombo-embolie artérielle (p. ex. infarctus du myocarde [IM]) ou de prodromes (p. ex. angine de poitrine)
- Affection cérébrovasculaire – présence ou antécédents d'accident vasculaire cérébral (AVC) ou de prodromes (p. ex. accident ischémique transitoire [AIT])
- Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie artérielle, telle qu'une hyperhomocystéinémie ou la présence d'anticorps anti-phospholipides (anticorps anti-cardiolipine, anticoagulant lupique).
- Antécédents de migraine avec signes neurologiques focaux
- Risque élevé de thrombo-embolie artérielle dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4) ou d'un facteur de risque sévère tel que :
    - diabète avec symptômes vasculaires (micro ou macro angiopathie)
    - hypertension artérielle sévère
    - dyslipoprotéinémie sévère
- Maladie coronarienne;

- Présence ou risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

- Thrombo-embolie veineuse – présence de TEV (patient traité par des anticoagulants) ou antécédents de TEV (p. ex. thrombose veineuse profonde [TVP] ou embolie pulmonaire [EP])
- Prédisposition connue, héréditaire ou acquise, à la thrombo-embolie veineuse, telle qu'une résistance à la protéine C activée (PCa) (y compris une mutation du facteur V de Leiden), un déficit en antithrombine III, un déficit en protéine C, un déficit en protéine S
- Intervention chirurgicale majeure avec immobilisation prolongée (voir rubrique 4.4)
- Risque élevé de thrombo-embolie veineuse dû à la présence de multiples facteurs de risque (voir rubrique 4.4);

- Valvulopathie thrombogène;
- Troubles du rythme thrombogène;
- Suspicion ou présence de carcinome mammaire;
- Suspicion ou présence d'affections néoplasiques estrogéno-sensibles (endomètre...);
- Adénomes ou carcinomes hépatiques;
- Affections hépatiques sévères jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique;
- Hémorragies vaginales non diagnostiquées;
- Suspicion ou présence de grossesse;
- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1;
- Présence ou antécédents de pancréatite associée à une hypertriglycéridémie sévère.

Tri-Minulet est contre-indiqué en administration concomitante avec les médicaments contenant l'association ombitasvir/paritaprévir/ritonavir, et le dasabuvir, ou médicament contenant glécaprévir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir (voir rubrique 4.5).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

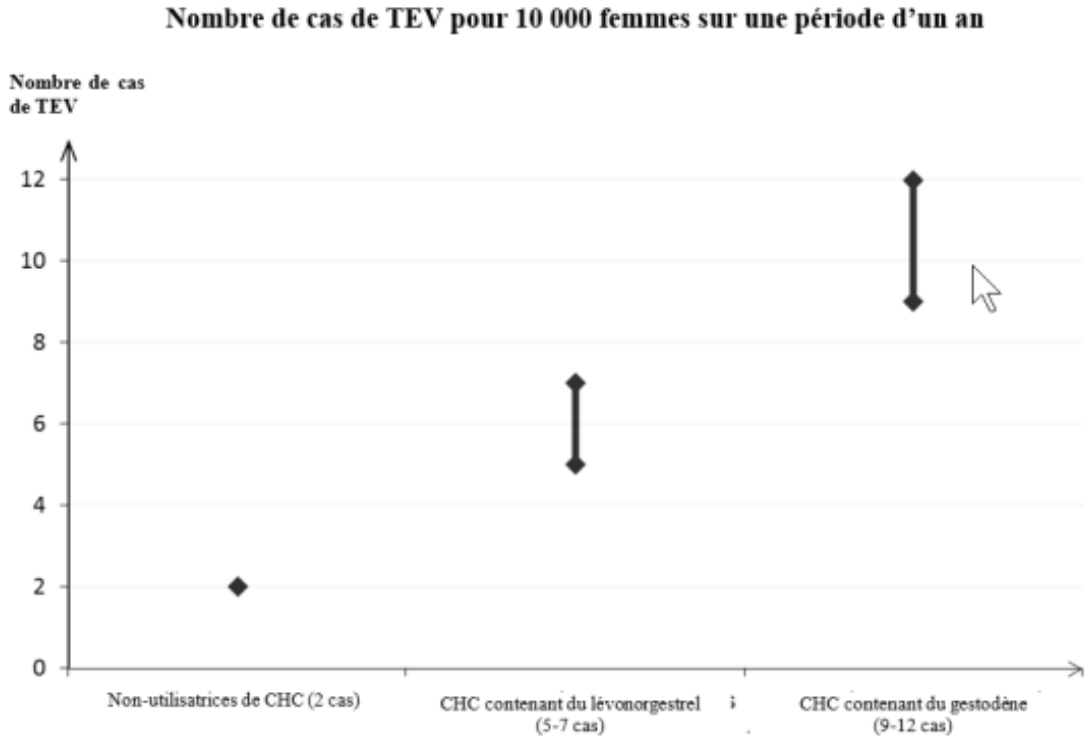
Si la patiente présente l'un des troubles ou l'un des facteurs de risque mentionnés ci-dessous, la pertinence du traitement par Tri-Minulet doit être discutée avec elle.

En cas d'aggravation ou de survenue de l'un de ces troubles ou facteurs de risque, la nécessité d'interrompre l'utilisation de Tri-Minulet doit être discutée entre le médecin et la patiente.

Risque de thrombo-embolie veineuse (TEV)

Le risque de TEV est augmenté chez les femmes qui utilisent un contraceptif hormonal combiné (CHC) en comparaison aux femmes qui n'en utilisent pas. Les CHC contenant du lévonorgestrel, du norgestimate ou de la noréthistérone sont associés au risque de TEV le plus faible. Le risque de TEV associé aux autres CHC, tels que Tri-Minulet, peut être jusqu'à deux fois plus élevé. La décision d'utiliser tout autre CHC que ceux associés au risque de TEV le plus faible doit être prise uniquement après concertation avec la patiente afin de s'assurer qu'elle comprend le risque de TEV associé à Tri-Minulet, l'influence de ses facteurs de risque actuels sur ce risque et le fait que le risque de TEV est maximal pendant la première année d'utilisation. Certaines données indiquent également une augmentation du risque lors de la reprise d'un CHC après une interruption de 4 semaines ou plus.Parmi les femmes qui n'utilisent pas de CHC et qui ne sont pas enceintes, environ 2 sur 10 000 développeront une TEV sur une période d'un an. Cependant, chez une femme donnée, le risque peut être considérablement plus élevé, selon les facteurs de risque qu'elle présente (voir ci-dessous).

On estime[1] que sur 10 000 femmes qui utilisent un CHC contenant du gestodène, 9 à 12 développeront une TEV sur une période d'un an ; ce nombre est à comparer à celui d'environ 6[2] chez les femmes qui utilisent un CHC contenant du lévonorgestrel.
Dans les deux cas, le nombre de TEV par année est inférieur à celui attendu pendant la grossesse ou en période post-partum.
La TEV peut être fatale dans 1 à 2 % des cas.



De façon extrêmement rare, des cas de thrombose ont été signalés chez des utilisatrices de CHC dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes. Pour l'information concernant les thromboses vasculaires de la rétine, veuillez vous reporter au paragraphe « Lésions oculaires ».

Facteurs de risque de TEV
Le risque de complications thrombo-emboliques veineuses chez les utilisatrices de CHC peut être considérablement accru si d'autres facteurs de risque sont présents, en particulier si ceux-ci sont multiples (voir le tableau ci-dessous).

Tri-Minulet est contre-indiqué chez les femmes présentant de multiples facteurs de risque, ceux-ci les exposant à un risque élevé de thrombose veineuse (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement – dans ce cas, le risque global de TEV doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEV

Facteur de risque	Commentaire
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m²)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte si d'autres facteurs de risque sont présents.
Immobilisation prolongée, intervention chirurgicale majeure, toute intervention chirurgicale sur les jambes ou le bassin, neurochirurgie ou traumatisme majeur Remarque : l'immobilisation temporaire, y compris les trajets aériens > 4 heures, peut également constituer un facteur de risque de TEV, en particulier chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque	Dans ces situations, il est conseillé de suspendre l'utilisation de la pilule (au moins quatre semaines à l'avance en cas de chirurgie programmée) et de ne reprendre le CHC que deux semaines au moins après la complète remobilisation. Une autre méthode de contraception doit être utilisée afin d'éviter une grossesse non désirée. Un traitement anti-thrombotique devra être envisagé si Tri-Minulet n'a pas été interrompu à l'avance.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie veineuse survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC
Autres affections médicales associées à la TEV	Cancer, lupus érythémateux disséminé, syndrome hémolytique et urémique, maladies inflammatoires chroniques intestinales (maladie de Crohn ou rectocolite hémorragique) et drépanocytose
Âge	En particulier au-delà de 35 ans

Il n'existe aucun consensus quant au rôle éventuel joué par les varices et les thrombophlébites superficielles dans l'apparition ou la progression d'une thrombose veineuse.

L'augmentation du risque de thrombo-embolie pendant la grossesse, et en particulier pendant les 6 semaines de la période puerpérale, doit être prise en compte. Tri-Minulet ne peut être débuté qu'à partir du 28ème jour après un accouchement (pour les utilisatrices qui choisissent de ne pas allaiter) ou après une interruption de grossesse du deuxième trimestre (pour des informations concernant « Grossesse et allaitement », voir rubrique 4.6).

Symptômes de TEV (thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire)
Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.
Les symptômes de la thrombose veineuse profonde (TVP) peuvent inclure :

- gonflement unilatéral d'une jambe et/ou d'un pied ou le long d'une veine de la jambe ;
- douleur ou sensibilité dans une jambe, pouvant n'être ressentie qu'en position debout ou lors de la marche ;
- sensation de chaleur, rougeur ou changement de la coloration cutanée de la jambe affectée.

Les symptômes de l'embolie pulmonaire (EP) peuvent inclure :

- apparition soudaine et inexpliquée d'un essoufflement ou d'une accélération de la respiration ;
- toux soudaine, pouvant être associée à une hémoptysie ;
- douleur thoracique aiguë ;
- étourdissements ou sensations vertigineuses sévères ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Certains de ces symptômes (p. ex. « essoufflement », « toux ») ne sont pas spécifiques et peuvent être interprétés à tort comme des signes d'événements plus fréquents ou moins sévères (infections respiratoires, p. ex.).
Les autres signes d'une occlusion vasculaire peuvent inclure : douleur soudaine, gonflement et coloration légèrement bleutée d'une extrémité.
Si l'occlusion se produit dans l'œil, les symptômes peuvent débuter sous la forme d'une vision trouble indolore pouvant évoluer vers une perte de la vision. Dans certains cas, la perte de la vision peut survenir presque immédiatement.

Risque de thrombo-embolie artérielle (TEA)
Des études épidémiologiques ont montré une association entre l'utilisation de CHC et l'augmentation du risque de thrombo-embolie artérielle (infarctus du myocarde) ou d'accident cérébrovasculaire (p. ex. accident ischémique transitoire, AVC). Les événements thrombo-emboliques artériels peuvent être fatals.

Facteurs de risque de TEA
Le risque de complications thrombo-emboliques artérielles ou d'accident cérébrovasculaire chez les utilisatrices de CHC augmente avec la présence de facteurs de risque (voir le tableau). Tri-Minulet est contre-indiqué chez les femmes présentant un facteur de risque sévère ou de multiples facteurs de risque de TEA qui les exposent à un risque élevé de thrombose artérielle (voir rubrique 4.3). Lorsqu'une femme présente plus d'un facteur de risque, il est possible que l'augmentation du risque soit supérieure à la somme des risques associés à chaque facteur pris individuellement

– dans ce cas, le risque global doit être pris en compte. Si le rapport bénéfice/risque est jugé défavorable, le CHC ne doit pas être prescrit (voir rubrique 4.3).

Tableau : Facteurs de risque de TEA

Facteur de risque	Commentaire
Âge	En particulier au-delà de 35 ans
Tabagisme	Il doit être conseillé aux femmes de ne pas fumer si elles souhaitent utiliser un CHC. Il doit être fortement conseillé aux femmes de plus de 35 ans qui continuent de fumer d'utiliser une méthode de contraception différente.
Hypertension artérielle	
Obésité (indice de masse corporelle supérieur à 30 kg/m^2)	L'élévation de l'IMC augmente considérablement le risque. Ceci est particulièrement important à prendre en compte chez les femmes présentant d'autres facteurs de risque.
Antécédents familiaux (thrombo-embolie artérielle survenue dans la fratrie ou chez un parent, en particulier à un âge relativement jeune, c.-à-d. avant 50 ans)	En cas de prédisposition héréditaire suspectée, la femme devra être adressée à un spécialiste pour avis avant toute décision concernant l'utilisation de CHC.
Migraine	L'accroissement de la fréquence ou de la sévérité des migraines lors de l'utilisation d'un CHC (qui peut être le prodrome d'un événement cérébrovasculaire) peut constituer un motif d'arrêt immédiat du CHC.
Autres affections médicales associées à des événements indésirables vasculaires	Diabète, hyperhomocystéinémie, valvulopathie cardiaque et fibrillation auriculaire, dyslipoprotéinémie et lupus érythémateux disséminé, coronaropathies

Symptômes de TEA
Les femmes doivent être informées qu'en cas d'apparition de ces symptômes, elles doivent consulter un médecin en urgence et lui indiquer qu'elles utilisent un CHC.
Les symptômes d'un accident cérébrovasculaire peuvent inclure :

- apparition soudaine d'un engourdissement ou d'une faiblesse du visage, d'un bras ou d'une jambe, en particulier d'un côté du corps ;
- apparition soudaine de difficultés à marcher, de sensations vertigineuses, d'une perte d'équilibre ou de coordination ;
- apparition soudaine d'une confusion, de difficultés à parler ou à comprendre ;
- apparition soudaine de difficultés à voir d'un œil ou des deux yeux ;
- céphalée soudaine, sévère ou prolongée, sans cause connue ;
- perte de conscience ou évanouissement avec ou sans crise convulsive.

Des symptômes temporaires suggèrent qu'il s'agit d'un accident ischémique transitoire (AIT).
Les symptômes de l'infarctus du myocarde (IM) peuvent inclure :

- douleur, gêne, pression, lourdeur, sensation d'oppression ou d'encombrement dans la poitrine, le bras ou sous le sternum ;
- sensation de gêne irradiant vers le dos, la mâchoire, la gorge, le bras, l'estomac ;
- sensation d'encombrement, d'indigestion ou de suffocation ;
- transpiration, nausées, vomissements ou sensations vertigineuses ;
- faiblesse, anxiété ou essoufflement extrêmes ;
- battements cardiaques rapides ou irréguliers.

Cancers gynécologiques
Les données publiées ne sont pas de nature à remettre en cause l'utilisation des contraceptifs oraux dont les bénéfices apparaissent supérieurs aux risques. Toutes les femmes qui utilisent ce type de préparations doivent toutefois être maintenues sous contrôle médical attentif. En cas de saignements vaginaux inattendus, il faudra mettre en œuvre les mesures diagnostiques nécessaires afin d'exclure une grossesse, une tumeur maligne ou d'autres causes possibles.

Cancer mammaire
Des facteurs de risques établis pour le développement d'un cancer mammaire incluent l'âge avancé, l'historique familial, l'obésité, la nulliparité et une première grossesse à terme à un âge avancé.
Une méta-analyse regroupant les données de 54 études épidémiologiques a mis en évidence un risque légèrement plus élevé (RR = 1,24) de diagnostiquer un cancer du sein chez les utilisatrices de CHC oraux (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Lancet 347 : 1713-1727, 1996). Le risque observé diminue et disparaît progressivement au cours des 10 années qui suivent l'arrêt de l'utilisation d'un CHC oral.
Etant donné que le nombre de cancers du sein est faible chez les femmes de moins de 40 ans, l'augmentation observée de ce nombre de cancers du sein chez des utilisatrices de CHC oraux (qu'elles soient anciennes ou nouvelles utilisatrices) reste cependant faible par rapport au risque global d'apparition d'un cancer du sein au cours de la vie de chaque femme. Cependant, les femmes présentant des nodules dans les seins, des maladies

fibrokystiques ou des images anormales à la mammographie doivent faire l'objet d'un suivi particulièrement attentif.

Cancer de l'utérus
Le facteur de risque le plus important pour développer un cancer de l'utérus est la présence du papilloma virus humain (HPV).
Certaines études suggèrent que l'utilisation d'une contraception estroprogestative pendant une longue période peut être associée à un risque plus élevé de cancer cervical intraépithélial ou invasif chez certaines femmes. Cependant, la cause précise de ces observations n'est pas établie et le comportement sexuel ou d'autres facteurs comme l'implication du papilloma virus humain (HPV) pourraient être invoqués pour expliquer ces observations.
En cas d'hémorragies génitales non diagnostiquées, des mesures diagnostiques adéquates sont indiquées.

Tumeurs et affections hépatiques
Dans de très rares cas, des tumeurs bénignes du foie, telles qu'un adénome hépatique, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie, telles qu'un carcinome hépatocellulaire, ont été rapportées chez les utilisatrices de CHC oraux. Le risque de développer une tumeur augmente avec la durée du traitement. Dans des cas isolés, ces tumeurs ont conduit à des hémorragies intra-abdominales mettant en jeu le pronostic vital.

Les femmes qui ont des antécédents de cholestase liée à la prise de CHC oraux ou qui développent une cholestase pendant la grossesse ont un plus grand risque de développer une cholestase pendant la prise de CHC oraux. Ces patientes doivent être suivies étroitement et si une cholestase se développe, le traitement au CHC oral devra être interrompu.

Des atteintes hépatiques ont été rapportées lors de l'utilisation des CHC oraux. L'identification précoce d'une atteinte hépatique relatée au médicament peut diminuer la sévérité de la toxicité hépatique au moment de la discontinuation du médicament. Si l'atteinte hépatique est diagnostiquée, la patiente doit arrêter la prise de son CHC oral et utiliser une contraception non-hormonale et elle doit consulter son médecin.
En cas de modification de façon aiguë ou chronique de la fonction hépatique, un arrêt du traitement contraceptif sera imposé jusqu'au retour à la normale de la fonction hépatique.

Céphalées et migraines
La survenue ou l'aggravation d'une migraine ou le développement d'un nouveau type de céphalée récurrente, persistante ou sévère requiert l'arrêt immédiat du traitement et une recherche de la cause. Les utilisatrices souffrant de migraines (en particulier des migraines avec aura) sous traitement par CHC oraux peuvent présenter un risque plus élevé de développer un accident vasculaire cérébral (cfr rubrique 4.3).

Lésions oculaires
Des cas de thrombose vasculaire rétinienne, pouvant provoquer une cécité partielle ou complète, ont été associés à l'utilisation de CHC oraux.
L'utilisation de CHC oraux doit être interrompue immédiatement si l'un des phénomènes suivants se produit:

- vision trouble indolore
- perte de vue inexplicable, graduelle ou subite, partielle ou complète;
- proptose ou diplopie;
- oedème papillaire;
- signes de lésions vasculaires rétiniennes ou de névrite optique.

Dans ces cas, il faut prendre les mesures diagnostiques et thérapeutiques nécessaires.

Hypertension
Une augmentation de la tension artérielle a été rapportée chez quelques utilisatrices de CHC oraux. Chez les femmes hypertendues, ayant des antécédents d'hypertension ou une hypertension liée à une pathologie (incluant certaines pathologies rénales), une autre méthode de contraception devra être utilisée. En cas d'utilisation de CHC oraux chez ces patientes, un suivi médical rapproché est recommandé et l'usage du contraceptif doit être arrêté en cas d'augmentation significative de la pression artérielle.

Les CHC oraux sont contre-indiqués chez les patientes souffrant d'une hypertension artérielle non contrôlée (cfr rubrique 4.3).

Saignements génitaux ou absence de règles
Chez certaines femmes, il peut arriver qu'une hémorragie de privation ne survienne pas pendant l'intervalle sans comprimés. Toutefois, si le CHC oral n'a pas été pris selon les indications dans la période précédant la première absence d'hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation font défaut, une grossesse doit être exclue avant de poursuivre l'utilisation de CHC oraux et une méthode de contraception non-hormonale doit être préconisée dans l'attente de l'exclusion d'une grossesse.

Il se produit parfois des métrorragies et/ou des pertes de sang intercurrentes (« spotting »), surtout pendant les 3 premiers mois de la prise des comprimés. C'est pourquoi l'évaluation de toute hémorragie irrégulière n'est pas requise avant une période d'adaptation d'environ 3 cycles.
Si les métrorragies et/ou spotting sont persistants, se produisent à intervalles irréguliers pendant plusieurs cycles successifs ou pour la première fois après une utilisation prolongée de Tri-Minulet, la recherche d'une éventuelle cause organique s'impose. Des mesures diagnostiques adéquates doivent être prises afin d'exclure une grossesse ou une tumeur.
Dès qu'une origine pathologique est exclue, la poursuite de l'utilisation de Tri-Minulet ou le passage à un autre contraceptif hormonal peut solutionner le problème des métrorragies. Cependant, en raison du risque accru de maladies thromboemboliques, le passage à une pilule plus fortement dosée en estrogènes ne doit être envisagé qu'avec beaucoup de prudence.

Certaines femmes peuvent présenter une oligoménorrhée ou aménorrhée (éventuellement accompagnée d'anovulation) après l'arrêt de la prise de contraceptifs oraux, particulièrement si ces problèmes étaient déjà présents avant le début du traitement. Ces phénomènes cessent en général spontanément. En cas de prolongation, la recherche d'une éventuelle pathologie épiphysaire peut s'avérer nécessaire.

Dépression
L'état dépressif et la dépression sont des effets indésirables bien connus liés à l'utilisation de contraceptifs hormonaux (voir rubrique 4.8). La dépression peut être grave et constitue un facteur de risque bien connu de comportement suicidaire et de suicide. Il convient de conseiller aux femmes de contacter leur médecin en cas de changements d'humeur et de symptômes dépressifs, y compris peu de temps après le début du traitement.

Les femmes qui ont précédemment souffert de dépression devront être étroitement surveillées. S'il se produit une dépression grave pendant l'utilisation de Tri-Minulet, le traitement sera arrêté et une autre méthode de contraception sera utilisée afin de déterminer la causalité de Tri-Minulet.

Immunité
Angio-œdème
Des estrogènes exogènes peuvent induire ou aggraver les symptômes d'un angio-œdème héréditaire ou acquis .

Métabolisme glucidique et lipidique
Une intolérance au glucose a été rapportée chez les utilisatrices de CHC oraux. Les utilisatrices de CHC oraux présentant une intolérance au glucose ou souffrant de diabète sucré doivent être étroitement surveillées.

Les femmes sous contraceptifs oraux et ayant été traitées pour hyperlipidémie (hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie) doivent être étroitement surveillées. Chez une faible portion de patientes, des changements de la lipidémie peuvent survenir. En cas de dyslipidémie non-contrôlée, une méthode complémentaire de contraception non-hormonale de type mécanique est recommandée. Chez une faible proportion de patientes, une hypertriglycéridémie persistante peut survenir et être responsable de pancréatites ou d'autres complications. Si l'hypertriglycéridémie ne peut être contrôlée, une méthode contraceptive non-hormonale devrait être envisagée.

Autres mises en garde
Le traitement par Tri-Minulet devra immédiatement être arrêté en présence d'une des situations suivantes :

- troubles aigus de l'audition ou autres troubles sensoriels;
- dès les premiers symptômes de thrombophlébite ou de maladie thromboembolique;
- installation d'un ictère cholestatique, d'une hépatite anictérique ou d'un prurit généralisé;
- augmentation du nombre de crises d'épilepsie.

Une attention particulière devra être portée aux utilisatrices :

- présentant des tumeurs bénignes du sein;
- présentant des dystrophies utérines (hyperplasie, fibrome);
- présentant une hyperprolactinémie avec ou sans galactorrhée;
- ayant des antécédents ou présentant une pathologie connue pour être liée ou se détériorer avec la grossesse ou l'usage de CHC oraux: épilepsie, otosclérose, asthme, varices, herpès gestationis, calculs biliaires, lupus érythémateux disséminé, dysfonctions hépatique, cardiaque ou rénale, chorée, syndrome urémique et hémolytique.

En cas d'échec de la contraception, il peut se produire aussi bien une **grossesse ectopique** qu'une **grossesse intra-utérine**.

En cas de **chloasma/mélasme** apparu lors d'une grossesse ou sous CHC oraux, il est recommandé d'éviter les expositions solaires.

Les **diarrhées** et **vomissements** peuvent diminuer l'absorption intestinale des CHC oraux (voir rubrique 4.2).

L'utilisation de contraceptifs oraux peut induire une perturbation du métabolisme normal du **tryptophane**, ce qui, à son tour, peut entraîner une carence relative en pyridoxine. On ne connaît cependant pas encore la signification clinique de ce fait.

Les taux sériques de **folates** peuvent être réduits par l'utilisation de CHC oraux. Les utilisatrices qui sont enceintes peu de temps après l'arrêt du traitement par contraceptifs oraux courent un risque accru de développer une carence en folates, avec les complications qui l'accompagnent.

Tri-Minulet contient du lactose et du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, au galactose, un déficit total en lactase, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Tri-Minulet contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

Consultation/examen médical
Avant l'instauration ou la reprise d'un traitement par Tri-Minulet, une recherche complète des antécédents médicaux (y compris les antécédents familiaux) doit être effectuée et la présence d'une grossesse doit être exclue. La pression artérielle doit être mesurée et un examen physique (un examen mammaire, hépatique, des extrémités et des organes pelviques y compris un examen cytologique du col utérin) doit être réalisé, en ayant à l'esprit les contre-indications (voir rubrique 4.3) et les mises en garde (voir rubrique 4.4). Il est important d'attirer l'attention des patientes sur les informations relatives à la thrombose veineuse et artérielle, y compris le risque associé à Tri-Minulet comparé à celui associé aux autres CHC, les symptômes de la TEV et de la TEA, les facteurs de risque connus et la conduite à tenir en cas de suspicion de thrombose.

Pour toute combinaison d'estrogènes/progestagènes, le traitement prescrit doit contenir le dosage le plus bas possible en estrogènes/progestagènes compatible avec un taux d'échec faible et en fonction des besoins de l'utilisatrice.

Il doit également être indiqué aux patientes de lire attentivement la notice et de suivre les conseils fournis. La fréquence et la nature des examens doivent être définies sur la base des recommandations en vigueur et adaptées à chaque patiente.

Les patientes doivent être averties que les contraceptifs hormonaux ne protègent pas contre **l'infection par le VIH (SIDA)** et les autres **maladies sexuellement transmissibles**.

Tests de laboratoire
L'utilisation de CHC oraux peut causer certains changements physiologiques qui peuvent se refléter dans les résultats de certains tests biologiques, notamment :

- paramètres biochimiques des fonctions hépatiques (incluant diminution de la bilirubine et alcaline phosphatase), fonction thyroïdienne (total du T3 et T4 élevé ce qui peut s'expliquer par l'augmentation de la TBG, capture de la T3 libre par la résine diminuée), fonction surrénalienne (augmentation du cortisol plasmatique, augmentation du « cortisol-binding globulin », diminution du sulphate de déhydroépiandrostérone (DHEAS)), fonction rénale (augmentation du taux plasmatique de créatinine et de la clairance de créatinine)
- taux plasmatiques des protéines de transport tels que la « corticosteroid-binding globuline » et fractions lipidiques/lipoprotéiques
- paramètres du métabolisme des hydrates de carbone
- paramètres de la coagulation et de la fibrinolyse
- diminution du taux sérique du folate

Les contraceptifs oraux peuvent donner des résultats faux positifs lors de l'évaluation de l'activité phosphatase alcaline des neutrophiles dans le

diagnostic précoce de la grossesse.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Les interactions entre l'éthinylestradiol et d'autres substances peuvent donner lieu à une diminution ou augmentation des concentrations sériques en éthinylestradiol.

La diminution des concentrations sériques d'éthinylestradiol peut provoquer une augmentation de l'incidence des saignements intermenstruels et des irrégularités menstruelles et éventuellement réduire l'efficacité du contraceptif oral. Lors de la prise concommitante de substances qui peuvent diminuer les concentrations sériques d'éthinylestradiol, il est recommandé d'utiliser une mesure complémentaire de contraception non-hormonale de type mécanique (préservatifs, spermicides…). En cas d'usage prolongé de ces substances il y a lieu d'envisager une autre méthode de contraception.
Après l'arrêt de substances pouvant diminuer la concentration sérique d'éthinylestradiol, il est recommandé d'utiliser une mesure complémentaire de contraception non-hormonale de type mécanique (préservatifs, spermicides…) pendant au moins 7 jours. En cas d'un traitement d'inducteurs enzymatiques hépatiques, ces mesures doivent être observées plus longtemps. En effet, cela peut prendre plusieurs semaines avant que l'induction enzymatique soit complètement résorbée, en fonction de la dose administrée, la durée du traitement et le taux d'élimination de la substance inductante.

Association contre-indiquée
Une interaction a été observée entre les contraceptifs oraux et le **millepertuis** (Hypericum perforatum). Cette interaction est probablement due à une induction de certains isoenzymes du cytochrome P450 par Hypericum perforatum. Le millepertuis (Hypericum perforatum) ne doit donc pas être utilisé en même temps que les contraceptifs oraux.

Associations déconseillées
Diminution des taux sériques d'éthinylestradiol:

- Toute substance pouvant raccourcir le temps du transit gastro-intestinal.
- Inducteurs enzymatiques: anticonvulsivants (barbituriques, phénytoïne, primidone, carbamazépine, topiramate, felbamate), dexaméthasone, phénylbutazone, rifabutine, rifampicine, griséofulvine. Diminution de l'efficacité contraceptive par augmentation du métabolisme hépatique pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement..
- Ritonavir (probablement par induction d'enzymes hépatiques)
- Modafinil: risque de diminution de l'efficacité contraceptive pendant le traitement et un cycle après l'arrêt du traitement par le modafinil.
- Probablement aussi oxcarbazépine et névirapine

Augmentation des taux sériques d'éthinylestradiol:

- Atorvastatine
- Acide ascorbique et paracétamol
- Substances qui inhibent les isoenzymes 3A4 du cytochrome P450 telles que l'indinavir, le fluconazole, le voriconazole, la troléandomycine (qui peut augmenter le risque de cholestase intrahépatique lors de l'administration concomitante de CHC oraux), le kétokonazole et l'itraconazole.

Autres
Les besoins en antidiabétiques oraux ou en insuline peuvent être modifiés par l'effet qu'exercent les contraceptifs oraux sur la tolérance au glucose.

Les contraceptifs oraux peuvent influencer le métabolisme d'autres médicaments par inhibition des enzymes microsomales hépatiques ou par induction de la conjugaison hépatique des médicaments, particulièrement glucuronidation ou par d'autres mécanismes. Les concentrations tissulaires ou plasmatiques de ces composants peuvent être diminuées (p. ex lamotrigine, lévothyroxine, valproate) ou augmentées (p.ex. la théophylline, la ciclosporine, les corticostéroïdes, les anticoagulants oraux), mais l'importance clinique n'est pas toujours claire.

Chez les patients traités par la flunarizine: risque de galactorrhée par augmentation de la susceptibilité du tissu mammaire à la prolactine par la flunarizine.

Il y a lieu de consulter le Résumé des Caractéristiques du Produit au niveau de la rubrique « Interactions » de toute médication concomitante.

Interactions pharmacodynamiques
Au cours des essais cliniques menés chez des patients traités pour une infection par le virus de l'hépatite C (VHC) et recevant des médicaments contenant ombitasvir/paritaprevir/ritonavir et dasabuvir, avec ou sans ribavirine, il a été observé des augmentations de transaminase (ALAT) supérieures à 5 fois la limite supérieure de la normale (LSN), significativement plus fréquentes chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol, tel que les contraceptifs hormonaux combinés (CHC). De plus, chez des patients traités par le glecaprevir/pibrentasvir ou sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir, des augmentations des ALAT ont été observées chez les femmes utilisant des médicaments contenant de l'éthinylestradiol tels que les CHC (voir la rubrique 4.3).

Par conséquent, les utilisatrices de Tri-Minulet doivent changer de méthode de contraception (p. ex. la contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débuter un traitement avec ces associations de médicaments . Tri-Minulet peut être repris 2 semaines après la fin du traitement avec ces associations de médicaments.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il faut exclure une grossesse avant d'instaurer un traitement contraceptif.

Si l'on suspecte une grossesse, il faut interrompre immédiatement l'utilisation des contraceptifs oraux.
Il n'y a pas d'évidence absolue que les estrogènes et les progestatifs des CHC oraux nuiront au fœtus si la conception se fait accidentellement durant l'administration des CHC oraux (voir rubrique 4.3).

En clinique, à la différence du diéthylstilbestrol, les résultats de nombreuses études épidémiologiques permettent d'écarter, à ce jour, un risque malformatif des estrogènes administrés seuls ou en association, en début de grossesse. En conséquence, la découverte d'une grossesse sous traitement estroprogestatif n'en justifie pas l'interruption.

L'augmentation du risque de TEV en période post-partum doit être prise en compte lors de la reprise de Tri-Minulet (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Allaitement
L'utilisation de Tri-Minulet pendant l'allaitement peut provoquer une diminution de la production de lait et une modification de sa composition. Des petites quantités d'hormones contraceptives et/ou leurs métabolites ont été retrouvées dans le lait maternel et certains effets indésirables ont été rapportés chez l'enfant, notamment une jaunisse et un gonflement de la poitrine. L'utilisation des CHC oraux n'est pas recommandée jusqu'à un sevrage complet. Si la femme désire allaiter, un autre moyen de contraception doit être proposé.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

L'effet sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'a pas été étudié pour Tri-Minulet.

4.8 Effets indésirables

Description de certains effets indésirables particuliers
Une augmentation du risque d'événement thrombotique et thrombo-embolique artériel et veineux, incluant l'infarctus du myocarde, l'AVC, les accidents ischémiques transitoires, la thrombose veineuse et l'embolie pulmonaire, a été observée chez les femmes utilisant des CHC ; ceci est abordé plus en détails en rubrique 4.4.

L'utilisation de CHC oraux est également associé à un risque accru de:

- néoplasie cervicale intra-épithéliale et de cancer cervical ;
- diagnose d'un cancer mammaire.
- tumeurs hépatiques bénignes (p. ex. hyperplasie focale nodulaire, adénome hépatique)

Voir aussi rubrique 4.4.

Les effets indésirables suivants sont listés par catégorie de fréquence comme suit :
Très fréquent ≥1/10
Fréquent ≥1/100,<1/10
Peu fréquent ≥1/1 000, <1/100
Rare ≥1/10 000, <1/1 000
Très rare <1/10 000
Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)

Système/organe cible	Effet indésirable
Infections et infestations Fréquent	 Vaginite incluant la candidose vaginale

Tumeurs bénignes, malignes et non précisées (incl. kystes et polypes) Très rare	Carcinomes hépatocellulaires
Affections du système immunitaire Rare Très rare Fréquence indéterminée	 Réactions anaphylactiques, anaphylactoïdes, y inclus de très rares cas d'urticaire, d'angio-œdème, troubles respiratoires et circulatoires sévères Exacerbation d'un lupus érythémateux disséminé Aggravation des symptômes d'angio-oedème héréditaire et acquis
Troubles du métabolisme et de la nutrition Peu fréquent Rare Très rare	 Augmentation ou diminution de l'appétit Intolérance au glucose Exacerbation d'une porphyrie
Affections psychiatriques Fréquent	 Modifications de l'humeur et de la libido, dépression
Affections du système nerveux Très fréquent Fréquent Très rare	 Maux de tête, migraine Nervosité, vertiges Exacerbation d'une chorée
Affections oculaires Rare Très rare	 Intolérance aux verres de contact Névrite optique*
Affections vasculaires Rare Très rare	 Thrombo-embolie veineuse (TEV), thrombo-embolie artérielle (TEA) Thrombose dans d'autres vaisseaux sanguins, p. ex. les veines et artères hépatiques, mésentériques, rénales ou rétiniennes Aggravation de varices
Affections gastro-intestinales Fréquent Peu fréquent Très rare Fréquence indéterminée	 Nausées, vomissements, douleurs abdominales Crampes abdominales, ballonnement Pancréatite , colite ischémique Maladie inflammatoire des intestins (maladie de Crohn,, colite ulcérative)
Affections hépatobiliaires Rare Très rare Fréquence indéterminée	 Ictère cholestatique Lithiases biliaires, cholestase** Atteinte hépatique (ex. hépatite, fonction hépatique anormale)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané Fréquent Peu fréquent Rare Très rare	 Acné Rash, chloasma, pouvant persister, hirsutisme, alopécie. Erythème noueux. Erythème multiforme
Affections du rein et des voies urinaires Très rare	Syndrome urémique hémolytique
Affections des organes de reproduction et du sein Très fréquent Fréquent	 Hémorragies de privation/spotting Douleurs et tension mammaire, augmentation du volume et sécrétions ; dysménorrhée ; modification des sécrétions vaginales et des règles, aménorrhée, ectropion utérin

Troubles généraux et anomalies au site d'administration Fréquent	Rétention hydrique, œdème
Investigations Fréquent Peu fréquent Rare	Augmentation ou diminution du poids corporel Hypertension artérielle, modification dans les taux lipidiques plasmatiques, hypertriglycéridémie Diminution du taux sérique en folates***

* La névrite optique peut provoquer une cécité partielle ou totale.
** Les CHC oraux peuvent exacerber une affection de la vésicule biliaire existante ou peut activer le développement d'une telle affection chez les utilisatrices asymptomatiques.
*** Les taux sériques en folates peuvent être diminués sous CHC oraux. Ceci peut être de signification clinique si l'utilisatrice tombe enceinte rapidement après l'arrêt de la pilule.

Déclaration des effets indésirables suspectés
La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :
Belgique : l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be - Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg : Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Symptômes
Les symptômes d'un surdosage chez l'adulte et l'enfant sont les suivants : nausées, vomissements, vertiges, douleurs abdominales, somnolence, fatigue. Chez l'utilisatrice, des hémorragies de privation et une tension dans les seins peuvent survenir.

Traitement
Il n'existe pas d'antidote spécifique et un traitement éventuel sera instauré en fonction des symptômes.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : progestatifs et estrogènes pour administration séquentielle, code ATC : G03 AB06

Tri-Minulet est un contraceptif oral triphasique composé d'un estrogène, l'éthinylestradiol et d'un progestatif, le gestodène.

Mécanisme d'action
Tri-Minulet supprime les gonadotrophines d'une manière qui inhibe l'ovulation, menant à la contraception.
L'effet contraceptif obtenu des CHC est basé sur divers mécanismes. L'inhibition de l'ovulation est considérée comme le plus important de ces mécanismes.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

L'éthinylestradiol et le gestodène sont résorbés rapidement et presque complètement par le tube digestif. L'éthinylestradiol subit une première métabolisation hépatique importante et conserve une biodisponibilité de 40% à 45% en moyenne.
Le gestodène ne subit pas cette première métabolisation et reste donc entièrement biodisponible. Le gestodène est en grande partie lié aux protéines plasmatiques et principalement à la "Sex Hormone Binding Globulin" (SHBG).
L'éthinylestradiol circule dans le plasma, lié à l'albumine et augmente la capacité de liaison de la SHBG.
Les pics plasmatiques de chacun des composants actifs de l'association d'éthinylestradiol et de gestodène sont atteints 1 à 2 heures après l'ingestion. La courbe de concentration post-maximale est caractérisée par une diminution qui se déroule en deux phases avec des demi-vies de 1 et 15 heures pour le gestodène, de 1 à 3 heures et environ 24 heures pour l'éthinylestradiol.
La métabolisation de l'éthinylestradiol se fait surtout par hydroxylation de son cycle aromatique; d'autres métabolites hydroxylés ou méthylés, tant sous forme libre que sous forme conjuguée (glucuronides et sulfates), peuvent également apparaître. L'éthinylestradiol sous forme conjuguée est excrété via la bile dans le tube digestif et subit plusieurs cycles entéro-hépatiques. L'éthinylestradiol est excrété dans les urines à raison de 40% et dans les selles à raison de 60%.
Le gestodène est principalement métabolisé par réduction de son cycle A, suivi de glucuronisation. Environ 50% de la dose de gestodène sont éliminés dans les urines et 33% dans les selles.
La demi-vie d'élimination du gestodène atteint environ 16 à 18 heures après plusieurs prises orales; pour l'éthinylestradiol, ce paramètre atteint plus ou moins 25 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données pré-cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, de génotoxicité, de cancérogénèse, et de toxicité sur les fonctions de reproduction n'ont révélé aucun risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Les comprimés beiges numérotés de 1 à 6 contiennent :
Noyau: calcium édétate de sodium, lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone 25, stéarate de magnésium
Enrobage: saccharose, povidone 90, macrogol 6000, carbonate calcique, talc, glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer jaune (E172), cire E.
Les comprimés bruns numérotés de 7 à 11 contiennent :
Noyau: calcium édétate de sodium, lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone 25, stéarate de
magnésium
Enrobage: saccharose, povidone 90, macrogol 6000, carbonate calcique, talc, glycérol, dioxyde de titane (E171), oxyde de fer brun (E172), cire E.
Les comprimés blancs numérotés de 12 à 21 contiennent :
Noyau: calcium édétate de sodium, lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone 25, stéarate de magnésium
Enrobage: saccharose, povidone 90, macrogol 6000, carbonate calcique, talc, cire E.

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

3 ans

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.
Conserver les plaquettes dans l'emballage extérieur, à l'abri de l'humidité.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Emballage calendrier de 1 x 21 et 3 x 21 comprimés sous plaquette en PVC/Alu. Les plaquettes sont emballées dans une pochette pourvue d'un dessicant au gel de silice. Le dessicant comporte le logo « Do not eat» (Ne pas manger).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Pfizer NV/SA
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles

8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE142511; 2006119118

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION / DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 7 juin 1988
Date de dernier renouvellement : 30 octobre 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2025
25B17

[1] Ces incidences ont été estimées à partir de l'ensemble des données des études épidémiologiques, en s'appuyant sur les risques relatifs liés aux différents CHC en comparaison aux CHC contenant du lévonorgestrel.
[2] Point central de l'intervalle de 5-7 pour 10 000 années-femmes sur la base d'un risque relatif, pour les CHC contenant du lévonorgestrel par rapport à la non-utilisation d'un CHC, d'environ 2,3 à 3,6