RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Trinordiol comprimés enrobés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque plaquette de Trinordiol contient 6 comprimés bruns, 5 blancs et 10 jaunes.
Les comprimés 1 à 6 inclus contiennent :
Lévonorgestrel 0,050 mg - Ethinylestradiol 0,030 mg
Les comprimés 7 à 11 inclus contiennent :
Lévonorgestrel 0,075 mg - Ethinylestradiol 0,040 mg
Les comprimés 12 à 21 inclus contiennent :
Lévonorgestrel 0,125 mg - Ethinylestradiol 0,030 mg

Excipients à effet notoire : lactose et saccharose
(chaque comprimé de 1 à 6 contient 33,070 mg de lactose monohydraté et 19,297 mg de saccharose, chaque comprimé de 7 à 11 contient 33,035 mg de lactose monohydraté et 19,660 mg de saccharose, chaque comprimé de 12 à 21 contient 32,995 mg de lactose monohydraté et 19,223 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

4.2 Posologie et mode d'administration

Ne pas commencer ni continuer la prise de Trinordiol en cas de suspicion ou présence de grossesse.

Posologie

Comment prendre Trinordiol
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 bruns, 5 comprimés blancs et 10 comprimés jaunes.

Comment débuter Trinordiol
Absence de contraception hormonale au cours du mois précédent
L'utilisatrice doit commencer à prendre Trinordiol le premier jour de son cycle menstruel (c.à.d. le premier jour des règles).
Commencer Trinordiol entre le 2ème et le 7ème jour du cycle menstruel 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 Trinordiol est recommandée.

En relais d'un autre contraceptif hormonal combiné (CHC) oral
L'utilisation de Trinordiol 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 Trinordiol doit commencer le lendemain.
L'utilisation de Trinordiol doit se faire le jour du retrait d'un implant ou d'un dispositif intra utérin. L'utilisation de Trinordiol 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 Trinordiol.

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

Postpartum
Le post-partum immédiat étant associé à un risque plus élevé de thromboembolie, Trinordiol 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 Trinordiol. Une grossesse doit être exclue lorsque des rapports sexuels ont eu lieu avant l'instauration de Trinordiol ; sinon, la femme doit attendre son premier cycle menstruel avant de commencer Trinordiol.

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 Trinordiol, 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 (voir oubli de moins de 12h) et l'utilisatrice prendra un comprimé équivalent (par exemple : jaune si oubli d'une pilule jaune) 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.

Population 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 Trinordiol doit être immédiatement interrompue si l'une des conditions suivantes apparaît pour la première fois.

- présence ou antécédents de troubles thromboemboliques artériels, tels qu'infarctus du myocarde et accident vasculaire cérébral ;
- présence ou antécédents de troubles thromboemboliques veineux, tels que thrombose veineuse profonde et embolie pulmonaire ;
- prédisposition héréditaire ou acquise aux thromboses veineuses ou artérielles ;
- maux de tête accompagnés de symptômes neurologiques focalisés, en particulier une aura ;
- maladie cérébrovasculaire ou coronarienne ;
- hypertension artérielle non contrôlée ;
- valvulopathie thrombogène ;
- troubles du rythme thrombogène ;
- diabète avec atteinte vasculaire (micro ou macro angiopathie) ;
- 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.

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

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de débuter ou de recommencer un CHC oral, il est nécessaire de pratiquer un examen médical et gynécologique approfondis afin de dépister les états à risque et de pouvoir exclure une grossesse. Ces examens comprennent généralement un contrôle de la tension artérielle, des seins, de l'abdomen, des organes pelviens y compris l'examen cytologique du col utérin. Il faut également prendre connaissance des antécédents familiaux et rechercher systématiquement les facteurs de risque thromboemboliques veineux et artériels. Durant la prise d'un CHC oral, il est recommandé de procéder à des examens de contrôle périodiques réguliers. La fréquence et la nature de ces contrôles doivent être adaptées en fonction de chaque utilisatrice.

Le tabagisme augmente le risque d'effets indésirables graves au niveau du cœur et des vaisseaux provoqués par l'utilisation de contraceptifs oraux. Ce risque augmente avec l'âge et avec l'importance du tabagisme (15 cigarettes par jour ou plus) et est relativement important chez les femmes de plus de 35 ans. Les utilisatrices de contraceptifs oraux doivent être encouragées à cesser de fumer.

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.

Thromboses et thromboembolies veineuses
L'utilisation des CHC oraux augmente le risque de thromboses et thromboembolies veineuses.

Le risque de thrombose et de thromboembolie veineuse (thrombose veineuse profonde, embolie pulmonaire, etc..) est plus élevé dans un groupe d'utilisatrice de n'importe quel CHC oral comparé au risque de ces affections dans un groupe de contrôle n'utilisant aucun CHC oral.

Pour l'information concernant les thromboses vasculaires de la rétine, veuillez vous reporter au paragraphe « Lésions oculaires ».

Le risque de thromboembolies veineuses (TEV) est le plus élevé au cours de la première année d'utilisation d'un CHC oral mais reste cependant inférieur au risque de TEV associé à une grossesse. Il est estimé, dans ce cas, à 60 cas pour 100.000 grossesses-année. La TEV est fatale dans 1 à 2% des cas. Des études épidémiologiques ont estimé l'incidence de thromboembolies veineuses (TEV) dans les utilisatrices de CHC oraux contenant peu d'estrogène (< 50 µg d'éthinylestradiol) à 20-40 cas pour 100.000 grossesses-année. L'estimation du risque varie selon le progestagène. L'incidence de TEV chez les utilisatrices de contraceptifs estroprogestatifs contenant du lévonorgestrel et moins de 0,050 mg d'éthinylestradiol, comme Trinordiol, est d'environ 20 cas pour 100.000 femmes-années d'utilisation. En comparaison, chez les femmes qui ne prennent pas de CHC oraux ; on relève 5 à 10 cas pour 100.000 années-femmes d'utilisation.

Le risque relatif de complications thromboemboliques postopératoires est multiplié par un facteur de 2 à 4 lors de l'utilisation de contraceptifs oraux. Le risque relatif de thrombose veineuse est deux fois plus élevé chez les femmes ayant des facteurs prédisposants, que chez celles ne présentant pas de tels facteurs.

Le risque **de thromboembolie veineuse** chez les utilisatrices de CHC oraux augmente :

- **avec la présence d'une obésité** (indice de masse corporelle ≥ 30 kg/m²) ;
- **lors d'une intervention chirurgicale ou d'un traumatisme avec risque accru de thrombose ;**
- **lors d'une immobilisation prolongée ;**
- **durant le post-partum ;**
- **lors d'une interruption de grossesse du second trimestre ;**
- **avec l'âge.**

Il convient d'interrompre l'estroprogestatif :

- un mois avant une intervention chirurgicale avec risque accru de thrombose et de n'envisager la reprise du traitement que 2 semaines après le retour à une mobilité complète
- en cas d'immobilisation prolongée

Le post-partum immédiat étant associé à un risque plus élevé de thromboembolie, Trinordiol 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.

La responsabilité des varices et des thrombophlébites superficielles dans le risque thromboembolique veineux n'est pas établie.

Thromboses et thromboembolies artérielles
L'utilisation des CHC oraux augmente le risque de thromboses et thromboembolies artérielles. Les cas rapportés incluent des infarctus du myocarde et des antécédents cérébro-vasculaires (attaque ischémique ou hémorragique, accident ischémique transitoire).

Le risque de thromboembolies artérielles associé à la prise de CHC oraux augmente avec l'âge et le tabagisme ; il est donc recommandé aux utilisatrices de contraceptifs oraux de ne pas fumer. En particulier les femmes de plus de 35 ans sous contraceptif oral doivent cesser de fumer. **Dans le cas contraire, si l'utilisatrice refuse l'arrêt du tabac, l'usage de la contraception orale estroprogestative doit être rediscuté.**

Le risque thromboembolique artériel augmente :

- **avec la présence d'affections cardiovasculaires** : telles l'hypertension artérielle, les coronaropathies, les valvulopathies, les troubles du rythme thrombogènes, le diabète qui constituent des contre-indications (voir rubrique 4.3) ainsi que les dyslipidémies (hyperlipidémies).
- **avec la présence de migraines** : les utilisatrices de CHC oraux qui souffrent de migraine (particulièrement des migraines avec aura) ont un risque d'attaques plus élevé. Il faut envisager l'arrêt immédiat du contraceptif chez des femmes ayant une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des migraines (en particulier des migraines avec aura). Ces symptômes peuvent constituer un prodrome d'accident vasculaire cérébral.
- **avec l'âge** : le rapport bénéfice/risque de cette contraception devra être réévalué individuellement à partir de 35 ans.
- **avec la présence d'une obésité**.

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 cancer 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, tel qu'un adénome hépatique, et dans de plus rares cas encore, des tumeurs malignes du foie, tel 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 aigue 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 (voir 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 :

- 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 (voir 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 précédent la première absence d'hémorragie de privation ou si deux hémorragies de privation sont 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 Trinordiol, 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 Trinordiol 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 Trinordiol, le traitement sera arrêté et une autre méthode de contraception sera utilisée afin de déterminer la causalité de Trinordiol.

Immunité
Angio-oedème
Des estrogènes exogènes peuvent déclencher ou aggraver les symptômes d'un angio-œdème, particulièrement chez des femmes souffrant d'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 Trinordiol 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.

Trinordiol, comme tous les contraceptifs oraux, ne protège ni contre les **infections de type VIH** (SIDA), ni contre les autres **maladies sexuellement transmissibles**.

Trinordiol 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.

Examens médicaux
Avant d'instaurer un traitement aux CHC oraux, une profonde investigation individuelle, familiale et physique, incluant un test de tension sanguine sera effectuée.
Un examen mammaire, hépatique, des extrémités et des organes pelviques sera également effectué. Un test Papanicalaou (Pap) doit être effectué si la patiente a été sexuellement active ou si c'est indiqué pour d'autres raisons.
Ce type de tests devrait être fait chaque année durant la prise de CHC oraux.

La première visite de suivi devrait avoir lieu 3 mois après la prescription des CHC oraux. Lors de chaque visite annuelle, les examens doivent inclure les examens qui étaient faits lors de la visite initiale, tels que décrits ci-dessus.

Tests de laboratoire
L'utilisation de contraceptifs oraux peut affecter 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 de la créatinine et de la clairance de créatinine)
- taux plasmatiques des protéines de transport tels que le 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 le cytochrome P450 3A4 isoenzymes tels 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 Trinordiol doivent changer de méthode de contraception (p. ex. contraceptif à base de progestatif seul ou méthodes non hormonales) avant de débuter un traitement avec ces associations de médicaments. Trinordiol 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.

Allaitement
L'utilisation de Trinordiol 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 Trinordiol.

4.8 Effets indésirables

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

- troubles thrombotiques et thromboemboliques veineux et artériels tels que infarctus myocardique, attaque cérébrale, attaque ischémique transiente, thrombose veineuse et embolie pulmonaire ;
- 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*, thrombose vasculaire rétinienne
Affections vasculaires Très rare	 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 des seins, 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 : G03AB03

Trinordiol est une préparation hormonale triphasique contenant un estrogène, l'éthinylestradiol, et un progestatif, le lévonorgestrel.
Ethinylestradiol ou 19 - nor - 17 - pregna - 1,3,5 (10) - triène - 20 - yne - 3,17 - diol.
Lévonorgestrel ou (-) - 13 - éthyl - 17 - hydroxy 18,19 - dinor - 17 - pregna 4 - ène - 20 - yne - 3 - one.

Mécanisme d'action
Trinordiol 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

Levonorgestrel
Absorption
Le lévonorgestrel est rapidement et complètement absorbé à partir de différentes formules galéniques.

Distribution
Il ne subit pratiquement pas de métabolisation de premier passage et sa biodisponibilité après administration orale est presque totale.
Dans le plasma, le lévonorgestrel est presque exclusivement lié aux protéines et seule une fraction est présente sous forme libre. Ce sont principalement l'augmentation de la SHBG, d'une part, et l'affinité de liaison élevée du lévonorgestrel pour cette protéine, d'autre part, qui sont responsables de l'accumulation du médicament dans le plasma, ainsi que de l'allongement de sa demi-vie d'élimination.

Biotransformation
Le lévonorgestrel est principalement métabolisé par réduction, hydroxylation et conjugaison glucuronique et sulfique.

Elimination
La demi-vie d'élimination du lévonorgestrel combiné à l'éthinylestradiol est d'environ 36 ± 13 heures à l'état d'équilibre. Les métabolites du lévonorgestrel sont éliminés dans l'urine (43 - 45%) et dans les fèces (32%) avec une demi-vie d'élimination d'environ 24 heures.

Ethinylestradiol
Absorption
L'éthinylestradiol est rapidement et presque complètement absorbé après administration orale.

Distribution
Du fait qu'il subit une importante métabolisation de premier passage, sa biodisponibilité moyenne est d'environ 43%, avec une importante variation inter-individuelle. Après des administrations orales répétées, les taux plasmatiques d'éthinylestradiol augmentent d'environ 30 à 50% et atteignent un état d'équilibre pendant la deuxième moitié de chaque cycle. L'éthinylestradiol se lie fortement à l'albumine (environ 98%) mais pas à la SHBG.

Elimination
L'éthinylestradiol est éliminé sous forme de métabolites. Environ 28 - 54% sont éliminés par l'urine et environ 30% par les fèces. La demi-vie d'élimination rénale de l'éthinylestradiol combiné au lévonorgestrel est d'environ 18 heures.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, toxicologie en administration répétée, génotoxicité, cancérogénèse, et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Les comprimés 1 à 6 inclus (comprimés bruns) contiennent :
Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone 25, talc, stéarate de magnésium.
Enrobage : saccharose, macrogol 6000, carbonate calcique, dioxyde de titane (E171), glycérol, oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172), talc, povidone 90, cire E.

Les comprimés 7 à 11 inclus (comprimés blancs) contiennent :
Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone 25, talc, stéarate de magnésium.
Enrobage : saccharose, macrogol 6000, carbonate calcique, talc, povidone 90, cire E.

Les comprimés 12 à 21 inclus (comprimés jaunes) contiennent :
Noyau : lactose monohydraté, amidon de maïs, povidone 25, talc, stéarate de magnésium.
Enrobage : saccharose, macrogol 6000, carbonate calcique, talc, povidone 90, dioxyde de titane (E171), glycérol, oxyde de fer jaune (E172), 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.

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

BE116907; 2006119100

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

Date de première autorisation : 2 avril 1981
Date de dernier renouvellement : 30 octobre 2006

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

03/2025

25B17