SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Trinordiol omhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Iedere blister Trinordiol bevat 6 bruine, 5 witte en 10 gele tabletten.
De tabletten 1 tot en met 6 bevatten:
Levonorgestrel 0,050 mg - Ethinylestradiol 0,030 mg
De tabletten 7 tot en met 11 bevatten:
Levonorgestrel 0,075 mg - Ethinylestradiol 0,040 mg
De tabletten 12 tot en met 21 bevatten:
Levonorgestrel 0,125 mg - Ethinylestradiol 0,030 mg

Hulpstoffen met bekend effect: lactose en sacharose
(elke tablet van 1 tot 6 bevat 33,070 mg lactosemonohydraat en 19,297 mg sacharose,
elke tablet van 7 tot 11 bevat 33,035 mg lactosemonohydraat en 19,660 mg sacharose,
elke tablet van 12 tot 21 bevat 32,995 mg lactosemonohydraat en 19,223 mg sacharose;
zie rubriek 4.4).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Omhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Orale hormonale contraceptie

4.2 Dosering en wijze van toediening

Start niet met Trinordiol of blijf Trinordiol niet gebruiken bij zwangerschap of bij een vermoeden van zwangerschap.

Dosering

Hoe Trinordiol innemen
De tabletten moeten worden ingenomen in de op de blister aangegeven volgorde, dagelijks om ongeveer hetzelfde uur, gedurende 21 opeenvolgende dagen, met een pilvrije periode van 7 dagen tussen elke blister. Doorgaans begint een dervingbloeding 2 tot 3 dagen na de inname van de laatste tablet. Deze kan aanhouden na aan de volgende blister te zijn begonnen.
De volgorde van inname van de tabletten is de volgende: 6 bruine tabletten, 5 witte tabletten en 10 gele tabletten.

Hoe starten met Trinordiol
Geen hormonale contraceptie gedurende de vorige maand
De gebruikster moet Trinordiol beginnen in te nemen op de eerste dag van de menstruatiecyclus (d.w.z. de eerste dag van de regels).
Beginnen met Trinordiol tussen de 2de en de 7de dag van de menstruatiecyclus is toegestaan; het gebruik van een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode (condoom, spermadodend middel…) is aanbevolen gedurende de eerste 7 dagen van de inname van Trinordiol.

In opvolging van een ander oraal hormonaal combinatiecontraceptivum (HCC)
Het gebruik van Trinordiol moet beginnen op de dag die volgt op de inname van de laatste actieve tablet van het vorige oraal HCC maar, ten laatste, de dag na de gebruikelijke pilvrije periode of de laatste inactieve tablet van het vorige oraal HCC.

In opvolging van een progestatief contraceptivum (pil, prikpil, spiraaltje, implantaat)
De gebruikster kan op eender welke dag met de inname van een progestatieve pil (minipil) stoppen; het gebruik van Trinordiol moet de volgende dag aanvatten. Het gebruik van Trinordiol moet aanvatten op de dag van de verwijdering van het implantaat of het spiraaltje. Het gebruik van Trinordiol gebeurt op de voorziene dag voor de volgende prikpil.
In ieder geval wordt de gebruikster aanbevolen een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode te gebruiken (condoom, spermadodend middel…) gedurende de eerste 7 dagen van de inname van Trinordiol.

Na een zwangerschapsonderbreking tijdens het eerste trimester
De gebruikster mag onmiddellijk starten met Trinordiol. In dat geval is geen bijkomende contraceptiemethode nodig.

Postpartum
Omdat er in het onmiddellijke postpartum een hoger risico van trombo-embolie is, mag Trinordiol slechts opgestart worden vanaf de 28ste dag na een bevalling (voor de gebruiksters die er voor kiezen om geen borstvoeding te geven) of na een zwangerschapsonderbreking tijdens het tweede trimester. Het is aanbevolen een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode te gebruiken (condoom, spermadodend middel…) gedurende de eerste 7 dagen van de inname van Trinordiol. Zwangerschap moet worden uitgesloten indien seksuele betrekkingen hebben plaatsgevonden vóór het instellen van Trinordiol; anders moet de vrouw wachten tot haar volgende menstruatiecyclus om met Trinordiol te starten.

Voor vrouwen die borstvoeding geven, zie rubriek 4.6.

Wat doen in geval tabletten vergeten werden
De contraceptieve bescherming kan verminderd zijn indien tabletten Trinordiol vergeten werden. Dit is in het bijzonder het geval indien deze vergetelheid de tussentijd tussen de laatste tablet van de lopende blister en de eerste tablet van de volgende blister verlengt.

- Indien het vergeten van een tablet wordt vastgesteld **binnen de 12 uren** volgend op het gebruikelijke uur van inname, onmiddellijk de vergeten tablet innemen en de behandeling voortzetten met inname van de volgende tablet op het gebruikelijke uur.

- Indien het vergeten van een tablet wordt vastgesteld **meer dan 12 uren** na het gebruikelijke uur van inname of indien meer dan één tablet vergeten werd, is de contraceptieve bescherming niet langer verzekerd.

- Onmiddellijk de vergeten tablet innemen, dit kan resulteren in de inname van twee tabletten op dezelfde dag. De behandeling voortzetten met inname van de volgende tablet op het gebruikelijke uur en tegelijk een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode gebruiken (condoom, spermadodend middel…) gedurende de volgende 7 dagen.

- Indien deze 7 dagen durende veiligheidsperiode met voorbehoedmiddel zich uitstrekt tot voorbij de laatste tablet van de lopende blister, moet de pilvrije periode overgeslagen worden en moet onmiddellijk met de volgende blister begonnen worden na inname van de laatste tablet van de aangebroken blister. Een pilvrije periode tussen 2 blisters is niet toegestaan. Dit voorkomt een te lange periode zonder pilinname en vermindert het risico van een ongewilde ovulatie. Vermoedelijk zal geen dervingbloeding optreden vóór het einde van de nieuwe blister. De gebruikster kan echter wel *spotting* of tussenbloedingen vertonen.

- Indien zich geen dervingbloeding voordoet op het einde van de nieuwe blister, moet een eventuele zwangerschap uitgesloten worden alvorens een nieuwe blister aan te vatten.

Wat doen in geval van braken en/of diarree
Indien zich braken of diarree voordoet binnen de 4 uur na inname van een tablet, kan de absorptie van de tabletten verminderd zijn. In dergelijke gevallen moeten de instructies over het vergeten van tabletten opgevolgd worden (zie vergeten vastgesteld binnen de 12 uren) en moet de gebruikster een identieke tablet (bijvoorbeeld: gele tablet indien een gele tablet vergeten werd) van een reserveblister innemen. Indien de gebruikster geen reserveblister meer heeft, moet een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode gebruikt worden gedurende de rest van de cyclus. De tabletten van de begonnen blister moeten verder ingenomen worden om een voortijdige dervingbloeding te voorkomen. Andere mechanische contraceptiemethoden (zoals condoom, spermadodend middel…) moeten overwogen worden indien verwacht wordt dat de gastro-intestinale stoornissen zullen aanhouden.

Pediatrische patiënten
De doeltreffendheid en de veiligheid van orale HCC's zijn aangetoond bij vrouwen die zwanger kunnen worden.
Deze producten mogen niet worden gebruikt vóór de eerste regels.

Geriatrische patiënten
Orale HCC's zijn niet geïndiceerd bij postmenopauzale vrouwen.

Wijze van toediening
Oraal gebruik.

4.3 Contra-indicaties

Orale HCC's mogen niet gebruikt worden in geval van één van de onderstaande aandoeningen. Als één van deze aandoeningen zich voor het eerst voordoet tijdens het gebruik van Trinordiol, moet Trinordiol onmiddellijk worden stopgezet.

- aanwezigheid of voorgeschiedenis van arteriële trombo-embolische aandoeningen, zoals myocardinfarct en cerebrovasculaire accidenten;
- aanwezigheid of voorgeschiedenis van veneuze trombo-embolische aandoeningen, zoals diepe veneuze trombose en longembolie;
- erfelijke of verworven voorbeschiktheid voor veneuze of arteriële trombosen;
- hoofdpijn die samengaat met focale, neurologische symptomen, in het bijzonder een aura;
- cerebrovasculaire of coronaire ziekte;
- niet-gecontroleerde arteriële hypertensie;
- trombogene valvulopathie;
- trombogene hartritmestoornissen;
- diabetes met vasculaire aantasting (micro- of macro-angiopathie);
- vermoeden of aanwezigheid van borstcarcinoom;
- vermoeden of aanwezigheid van oestrogeenafhankelijke tumoren (endometrium,...);
- leveradenoom of -carcinoom;
- ernstig leverlijden tot normalisatie van de leverfunctie;
- niet-gediagnosticeerde vaginale bloedingen;
- vermoeden of aanwezigheid van zwangerschap;
- overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen;
- aanwezigheid of voorgeschiedenis van pancreatitis geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie.

Trinordiol is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Alvorens een oraal HCC aan te vatten of te herbeginnen, moet een grondig medisch en gynaecologisch onderzoek uitgevoerd worden om risicotoestanden op te sporen en zwangerschap uit te sluiten. Deze onderzoeken omvatten doorgaans een controle van de bloeddruk, borsten, buik en bekkenorganen, met inbegrip van een cytologisch onderzoek van de cervix. Er moet ook worden kennis genomen van de familiale antecedenten en de risicofactoren voor veneuze en arteriële trombo-embolie moeten opgespoord worden. Gedurende de inname van een oraal HCC zijn regelmatige, periodieke controleonderzoeken aanbevolen. De frequentie en aard van deze controleonderzoeken moeten aangepast worden aan de individuele gebruikster.

Roken verhoogt het risico van ernstige cardiovasculaire bijwerkingen veroorzaakt door orale contraceptiva. Het risico neemt toe met de leeftijd en met de mate van roken (15 sigaretten per dag of meer) en is redelijk hoog bij vrouwen ouder dan 35 jaar. Gebruiksters van orale contraceptiva moeten aangemoedigd worden om te stoppen met roken.

Voor elke combinatie van oestrogenen/progestagenen moet de behandeling gebeuren met de laagst mogelijke dosering oestrogenen/progestagenen die overeenstemt met een laag faalcijfer en in functie van de noden van de gebruikster.

Veneuze trombose en trombo-embolie
Het gebruik van orale HCC's verhoogt het risico van veneuze trombose en trombo-embolie.

Het risico van veneuze trombose en trombo-embolie (diepe veneuze trombose, longembolie, enz.) is hoger in een groep gebruiksters van eender welk oraal HCC dan het risico van deze aandoeningen in een controlegroep die geen oraal HCC gebruikt.

Voor informatie over vaattrombosen van de retina, zie paragraaf « Oogaandoeningen ».

Het risico van veneuze trombo-embolie (VTE) is het hoogst tijdens het eerste jaar van gebruik van een oraal HCC maar blijft desalniettemin lager dan het risico van VTE dat in verband werd gebracht met een zwangerschap. Dit wordt, in dit geval, geschat op 60 gevallen per 100.000 zwangerschapjaren. VTE is fataal in 1 tot 2% van de gevallen. Epidemiologische studies hebben de incidentie van veneuze trombo-embolie (VTE) bij gebruiksters van orale HCC's die weinig oestrogeen bevatten (<50 µg ethinylestradiol) op 20-40 gevallen per 100.000 zwangerschapsjaren geschat. De risicoschatting verschilt volgens het progestageen. De incidentie van VTE bij gebruiksters van oestroprogestatieve contraceptiva op basis van levonorgestrel en minder dan 0,050 mg ethinylestradiol, zoals Trinordiol, bedraagt ongeveer 20 gevallen per 100.000 vrouwjaren gebruik. Ter vergelijking, bij vrouwen die geen oraal HCC innemen, stelt men 5 tot 10 gevallen vast per 100.000 vrouwjaren gebruik.

Het relatief risico van postoperatieve trombo-embolische verwikkelingen neemt toe met een factor 2 tot 4 bij gebruik van orale contraceptiva. Het relatief risico van veneuze trombose is tweemaal hoger bij vrouwen met risicofactoren dan bij vrouwen zonder risicofactoren.

Het risico **van veneuze trombo-embolie** bij gebruiksters van orale HCC's neemt toe:

- **in aanwezigheid van obesitas** (body mass index ≥ 30 kg/m²);
- **bij een heelkundige ingreep of een trauma met verhoogd tromboserisico;**
- **bij langdurige immobilisatie;**
- **tijdens het postpartum;**
- **bij een zwangerschapsonderbreking tijdens het tweede zwangerschapstrimester;**
- **met de leeftijd.**

De behandeling met het oestroprogestativum moet staken:

- één maand voor een heelkundige ingreep met verhoogd tromboserisico en de behandeling wordt best pas herbegonnen 2 weken na herstel van volledige mobiliteit
- in geval van langdurige immobilisatie

De periode onmiddellijk na de bevalling is geassocieerd met een hoger risico van trombo-embolie. Trinordiol mag pas vanaf de 28ste dag na de bevalling (voor gebruiksters die geen borstvoeding geven) of na een zwangerschapsonderbreking tijdens het tweede trimester worden gestart.

De bijdrage van varices en van oppervlakkige tromboflebitiden tot het risico van veneuze trombo-embolie is niet gekend.

Arteriële trombose en trombo-embolie
Het gebruik van orale HCC's verhoogt het risico van arteriële trombose en trombo-embolie. De gemelde gevallen omvatten myocardinfarct en cerebrovasculaire antecendenten (ischemisch of hemorragisch aanval, transitoir ischemisch accident).

Het risico van arteriële trombo-embolie in verband met inname van orale HCC's neemt toe met de leeftijd en met de mate van roken. Daarom is het aanbevolen dat gebruiksters van orale contraceptiva stoppen met roken. Vooral vrouwen ouder dan 35 jaar op een oraal contraceptivum moeten stoppen met roken. **Indien de gebruikster evenwel weigert om te stoppen met roken, moet het gebruik van de orale oestroprogestatieve contraceptie herbesproken worden.**

Het risico van arteriële trombo-embolie neemt toe:

- **in aanwezigheid van cardiovasculaire aandoeningen**: zoals arteriële hypertensie, coronaropathie, valvulopathie, trombogene hartritmestoornissen en diabetes, die contra-indicaties zijn (zie rubriek 4.3), alsook dyslipidemie (hyperlipidemie).
- **in aanwezigheid van migraine**: gebruiksters van orale HCC's die lijden aan migraine (in het bijzonder migraine met aura) hebben een groter risico van aanvallen. Onmiddellijke stopzetting van het contraceptivum moet overwogen worden bij vrouwen met een toegenomen frequentie of ernst van de migraine (in het bijzonder migraine met aura). Deze symptomen kunnen het voorteken van een cerebrovasculair accident zijn.
- **met de leeftijd**: de risico/baten verhouding van deze contraceptie moet opnieuw en individueel beoordeeld worden vanaf 35 jaar.
- **in aanwezigheid van obesitas**.

Gynaecologische kankers
De gepubliceerde gegevens zijn niet van dien aard dat ze het gebruik van orale contraceptiva, waarvan de voordelen groter blijken dan de risico's, in vraag stellen. Toch moeten alle vrouwen die dit type bereidingen gebruiken onder zorgvuldig medisch toezicht blijven. In geval van onverwachte vaginale bloedingen moeten de noodzakelijk diagnostische maatregelen getroffen worden om een zwangerschap, een kwaadaardige tumor of andere mogelijke oorzaken uit te sluiten.

Borstkanker
Er zijn risicofactoren bepaald voor de ontwikkeling van borstkanker, waaronder hoge leeftijd, familiale voorgeschiedenis, obesitas, kinderloosheid, een eerste voldragen zwangerschap op latere leeftijd.
Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies meldde een licht verhoogd relatief risico (RR = 1,24) van diagnose van borstkanker bij vrouwen die orale HCC's gebruiken (Collaborative Group on Hormonal Factors in Breast Cancer, Lancet 347: 1713-1727, 1996). Het waargenomen risico vermindert en verdwijnt geleidelijk in de loop van de 10 jaren die volgen op de stopzetting van het oraal HCC.

Aangezien borstkanker weinig voorkomt bij vrouwen jonger dan 40 jaar, is de waargenomen toename van dit aantal borstkankers bij gebruiksters van orale HCC's (ongeacht het langdurige of recente gebruiksters zijn) echter gering in vergelijking met het globale risico voor borstkanker tijdens het leven van elke vrouw. Toch moeten vrouwen met borstnoduli, fibrokystische ziekte of abnormale mammografiebeelden bijzonder aandachtig opgevolgd worden.

Baarmoederkanker
De belangrijkste risicofactor voor baarmoederkanker is de aanwezigheid van het humane papillomavirus (HPV).
Bepaalde studies lijken aan te tonen dat langdurig gebruik van oestroprogestatieve contraceptie gepaard kan gaan met een hoger risico van intra-

epitheliale of invasieve cervixkanker bij sommige vrouwen. De precieze oorzaak van deze vaststellingen staat echter nog niet vast en het seksuele gedrag of andere factoren, zoals de betrokkenheid van humaan papillomavirus (HPV), zouden een verklaring kunnen bieden voor deze waarnemingen.
In geval van niet-gediagnosticeerde genitale bloedingen zijn adequate diagnosemaatregelen geïndiceerd.

Levertumoren en -aandoeningen
In zeer zeldzame gevallen werden bij gebruiksters van orale HCC's goedaardige levertumoren gemeld, zoals leveradenoom, en in nog zeldzamere gevallen werden kwaadaardige levertumoren gemeld, zoals hepatocellulair carcinoom. Het risico op het ontwikkelen van een tumor verhoogt met de behandelingsduur. In geïsoleerde gevallen leidden deze tumoren tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen.

Vrouwen met antecedenten van cholestase geassocieerd aan de inname van orale HCC's of die cholestase ontwikkelen tijdens de zwangerschap, hebben een grotere risico om cholestase te ontwikkelen tijdens de inname van orale HCC's. Deze vrouwelijke patiënten moeten van nabij worden opgevolgd en wanneer cholestase optreedt, moet de behandeling met orale HCC's worden gestaakt.

Leveraandoeningen werden gemeld tijdens het gebruik van orale HCC's. Een vroege diagnose van een leveraandoening gerelateerd aan het gebruik van het geneesmiddel kan de ernst van de hepatotoxiciteit verminderen op het moment dat het geneesmiddel gestopt wordt. Als de leveraandoening wordt vastgesteld, dient de patiënte de inname van het oraal HCC te staken en een niet-hormonale contraceptie te gebruiken en dient zij haar arts te raadplegen.
Bij acute of chronische wijziging van de leverfunctie moet de contraceptieve behandeling worden gestaakt tot herstel van de leverfunctie.

Hoofdpijn en migraine
Het optreden of het verergeren van migraine of het ontstaan van een nieuw type, weerkerende, aanhoudende of ernstige hoofdpijn vereist onmiddellijke stopzetting van de behandeling en zoeken van de oorzaak. Gebruiksters met migraine (in het bijzonder migraine met aura) tijdens behandeling met orale HCC's kunnen een verhoogd risico van cerebrovasculair accident vertonen (zie rubriek 4.3).

Oogletsels
Gebruik van orale HCC's ging samen met gevallen van vasculaire trombose van de retina, die soms een gedeeltelijke of volledige blindheid kan veroorzaken. Gebruik van orale HCC's moet onmiddellijk onderbroken worden indien zich één van de volgende verschijnselen voordoet:

- onverklaard, geleidelijk of plots, partieel of volledig gezichtsverlies;
- proptose of diplopie;
- papiloedeem;
- tekenen van vasculaire letsels van de retina of neuritis optica.

In deze gevallen moeten de noodzakelijke diagnostische en therapeutische maatregelen worden genomen.

Hypertensie
Bij enkele gebruiksters van orale HCC's werd een bloeddrukstijging gemeld. Bij vrouwen met hypertensie, met een voorgeschiedenis van hypertensie of met secundaire hypertensie (met inbegrip van bepaalde nieraandoeningen) moet een andere contraceptiemethode aangewend worden. Indien bij deze vrouwen een oraal HCC gebruikt wordt, moeten ze zorgvuldig medisch opgevolgd worden en moet het gebruik van het contraceptivum gestopt worden in geval van aanzienlijke bloeddrukstijging.

Orale HCC's zijn tegenaangewezen bij patiënten met niet-gecontroleerde arteriële hypertensie (zie rubriek 4.3).

Genitale bloedingen of uitblijven van de regels
Bij sommige vrouwen kan een dervingsbloeding uitblijven tijdens de pilvrije periode. Indien het oraal HCC gedurende de periode voor de eerste uitgebleven dervingsbloeding niet werd ingenomen volgens de aanwijzingen, of indien twee dervingsbloedingen uitblijven, moet een zwangerschap worden uitgesloten voordat de inname van het oraal HCC wordt voortgezet en is een niet-hormonale anticonceptiemethode aanbevolen in afwachting van uitsluiting van een zwangerschap.

Soms komen metrorragie en/of tussenbloedingen (« spotting ») voor, voornamelijk tijdens de eerste 3 maanden van inname van de tabletten. Daarom dient vóór een aanpassingsperiode van ongeveer 3 cycli geen evaluatie te gebeuren van elke onregelmatige bloeding.
Indien de metrorragie en/of spotting aanhoudt, met onregelmatige tussentijden weerkeert gedurende meerdere opeenvolgende cycli of voor de eerste keer optreedt na verlengd gebruik van Trinordiol, moet een mogelijke organische oorzaak uitgesloten worden. De gepaste diagnostische maatregelen moeten genomen worden om een zwangerschap of tumor uit te sluiten.

Van zodra een pathologische oorsprong uitgesloten werd, kan verder gebruik van Trinordiol of overschakeling op een ander hormonaal contraceptivum het probleem van metrorragie oplossen. Omwille van het toegenomen risico van trombo-embolie zal overschakeling op een pil met een hoger oestrogeengehalte enkel met veel voorzichtigheid overwogen worden.

Bepaalde vrouwen kunnen oligomenorree of amenorree (eventueel in combinatie met anovulatie) vertonen na stopzetting van orale contraceptiva, in het bijzonder indien deze problemen reeds vóór het begin van de behandeling aanwezig waren. Deze verschijnselen verdwijnen doorgaans vanzelf. Indien ze aanhouden, kan het noodzakelijk zijn een eventuele aandoening van de epifyse op te sporen.

Depressie
Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Vrouwen met antecedenten van depressie moeten zorgvuldig worden gevolgd. Als zich tijdens het gebruik van Trinordiol een ernstige depressie voordoet, moet de behandeling worden stopgezet en een andere contraceptiemethode opgestart worden om een oorzakelijk verband met Trinordiol te bepalen.

Immuniteit
Angio-oedeem
Bij vrouwen met erfelijk of verworven angio-oedeem kunnen exogene oestrogenen mogelijk symptomen van angio-oedeem induceren of verergeren.

Glucose- en lipidenmetabolisme
Er werd glucose-intolerantie gemeld bij gebruiksters van orale HCC's. Gebruiksters van orale HCC's met glucose-intolerantie of diabetes mellitus moeten van nabij opgevolgd worden.

Vrouwen op orale contraceptiva die behandeld worden omwille van hyperlipidemie (hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie) moeten van nabij

opgevolgd worden. Bij een kleine groep vrouwelijke patiënten kunnen lipidemiewijzigingen optreden. In geval van niet-gecontroleerde dyslipidemie, is een bijkomende niet-hormonale mechanische contraceptiemethode aanbevolen. Bij een kleine groep patiënten kan aanhoudende hypertriglyceridemie optreden en verantwoordelijk zijn voor pancreatitis of andere complicaties. Indien de hypertriglyceridemie niet kan gecontroleerd worden, moet een niet-hormonale contraceptiemethode overwogen worden.

Andere waarschuwingen
Behandeling met Trinordiol moet onmiddellijk gestopt worden in aanwezigheid van de volgende omstandigheden:

- acute gehoorstoornissen of andere zintuiglijke stoornissen;
- vanaf de eerste symptomen van tromboflebitis of trombo-embolie;
- optreden van cholestatische icterus, anicterische hepatitis of veralgemeende pruritus;
- toegenomen aantal epilepsieaanvallen.

Bijzondere aandacht moet geschonken worden aan gebruiksters:

- met **benigne borsttumoren**;
- met **uterusdystrofie** (hyperplasie, fibroom);
- met **hyperprolactinemie** met of zonder galactorree;
- met een voorgeschiedenis van, of met een aandoening die, gekend is omwille van een mogelijk verband met, of toename tijdens, de zwangerschap of gebruik van orale HCC's: **epilepsie, otosclerose, astma, varices, herpes gestationis, galstenen, lupus erythematodes disseminatus, gestoorde lever-, hart- of nierfunctie, chorea, hemolytisch uremisch syndroom.**

Bij falen van de contraceptie kan zich zowel een **ectopische** als een **intra-uteriene zwangerschap** voordoen.

In geval zich **chloasma/melasme** voordoen tijdens de zwangerschap of tijdens gebruik van orale HCC's, is het aanbevolen om blootstelling aan de zon te vermijden.

Diarree en **braken** kunnen de darmresorptie van orale HCC's verminderen (zie rubriek 4.2).

Gebruik van orale contraceptiva kan het normale **tryptofaanmetabolisme** verstoren, wat op zijn beurt een relatief pyridoxinetekort kan veroorzaken. De klinische betekenis van dit effect is echter nog niet gekend.

Het **folaatgehalte** in het serum kan dalen door gebruik van orale HCC's. Gebruiksters die zwanger worden korte tijd na het stopzetten van een behandeling met orale contraceptiva, lopen een toegenomen risico van tekort aan folaten, met de bijhorende verwikkelingen.

Zoals alle orale contraceptiva biedt Trinordiol geen bescherming tegen **infecties van het type HIV** (AIDS), noch tegen andere **seksueel overdraagbare aandoeningen**.

Trinordiol bevat lactose en sacharose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als fructose-of galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie, glucose-galactose malabsorptie of sucrase-isomaltase insufficiëntie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Medisch onderzoek
Voordat een behandeling met orale HCC's wordt ingesteld, zal een grondig, individueel, familiaal en lichamelijk onderzoek, inclusief een bloeddrukcontrole, worden uitgevoerd.
Er zal ook een onderzoek van de borsten, lever, ledematen en bekkenorganen worden uitgevoerd. Een Papanicolaou-test (Pap) moet worden uitgevoerd wanneer de vrouwelijke patiënt seksueel actief is geweest of wanneer aangewezen om andere redenen.
Tijdens het gebruik van orale HCC's moet dit type tests jaarlijks worden uitgevoerd.

Het eerste controlebezoek moet 3 maanden na het voorschrijven van orale HCC's plaatsvinden. De onderzoeken tijdens het jaarlijkse bezoek omvatten die van het eerste bezoek, zoals hierboven beschreven.

Laboratoriumonderzoeken
Het gebruik van orale contraceptiva kan een invloed hebben op de resultaten van bepaalde biologische tests, met name:

- biochemische parameters van de leverfunctie (inclusief daling van bilirubine en alkalinefosfatase), schildklierfunctie (totaal van T3 en T4 verhoogd, wat kan worden verklaard door de toename van TBG, verminderde binding van vrij T3 door hars), bijnierfunctie (verhoging van plasmacortisol, toename van "cortisol-binding globulin", daling van dehydro-epiandrosteronsulfaat (DHEAS), nierfunctie (verhoging van creatinine plasmaspiegels en creatinineklaring)
- plasmaspiegels van transporteiwitten zoals "corticosteroid-binding globulin" en lipiden-/lipoproteïnefracties
- parameters van het koolhydratenmetabolisme
- parameters van de bloedstolling en fibrinolyse
- daling van het folaatgehalte in het serum

Orale contraceptiva kunnen de oorzaak zijn van vals-positieve resultaten bij een evaluatie van de alkalische fosfatasenactiviteit in de neutrofielen voor een vroegtijdige diagnose van de zwangerschap.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

De interacties tussen ethinylestradiol en andere stoffen kunnen aanleiding geven tot een daling of stijging van de serumconcentraties ethinylestradiol.

Daling van de serumconcentraties ethinylestradiol kan een toegenomen incidentie van tussenbloedingen en van menstruele onregelmatigheden veroorzaken en eventueel de doeltreffendheid van het oraal contraceptivum verminderen. Bij gelijktijdige inname van stoffen die de serumspiegels van ethinylestradiol kunnen verminderen, is het aanbevolen om een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode te gebruiken (condoom, spermadodend middel…). In geval van langdurig gebruik van deze stoffen kan beter een andere contraceptiemethode overwogen worden.

Na stopzetting van de stoffen die de serumconcentratie ethinylestradiol kunnen verminderen, is het aanbevolen een bijkomende, niet-hormonale, mechanische contraceptiemethode te gebruiken (condoom, spermadodend middel…) gedurende minstens 7 dagen. In geval van behandeling met leverenzyminductoren moeten deze maatregelen langer opgevolgd worden. Het kan namelijk meerdere weken duren alvorens de enzyminductie volledig verdwijnt, in functie van de toegediende dosis, de behandelingsduur en de eliminatiesnelheid van de enzyminducerende stof.

Tegenaangewezen combinatie
Er werd een interactie waargenomen tussen orale contraceptiva en **sint-janskruid** (*Hypericum perforatum*). Deze interactie is waarschijnlijk een gevolg van de inductie van bepaalde iso-enzymen van het cytochroom P450 door *Hypericum perforatum*. Sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) mag dan ook niet samen met orale contraceptiva worden gebruikt.

Afgeraden combinaties
Daling van de serumspiegels van ethinylestradiol:

- Elke stof die de gastro-intestinale transittijd verkort.
- Enzyminductoren: anticonvulsiva (barbituraten, fenytoïne, primidon, carbamazepine, topiramaat, felbamaat), dexamethason, fenylbutazon, rifabutine, rifampicine, griseofulvine. Verminderde doeltreffendheid van het contraceptivum door een toegenomen levermetabolisme gedurende de behandeling en één cyclus na stopzetting van de behandeling.
- Ritonavir (vermoedelijk door inductie van leverenzymen).
- Modafinil: risico van verminderde doeltreffendheid van het contraceptivum gedurende de behandeling en één cyclus na stopzetting van de behandeling met modafinil.
- Waarschijnlijk ook oxcarbazepine en nevirapine.

Stijging van de serumspiegels van ethinylestradiol:

- Atorvastatine
- Ascorbinezuur en paracetamol
- Stoffen die de iso-enzymen 3A4 van het cytochroom P450 remmen, zoals indinavir, fluconazol, voriconazol,troleandomycine (dat het risico van intrahepatische cholestase kan verhogen bij gelijktijdige toediening van orale HCC's), ketoconazol en itraconazol.

Andere
De behoefte aan orale antidiabetica of insuline kan wijzigen als gevolg van het effect van orale anticonceptiva op de glucosetolerantie.

Orale contraceptiva kunnen het metabolisme van andere geneesmiddelen beïnvloeden door remming van de microsomale leverenzymen of door inductie van de leverbinding van de geneesmiddelen, in het bijzonder glucuronidatie of door andere mechanismen. De weefsel- en plasmaconcentraties van deze bestanddelen kunnen dalen (bijv. lamotrigine, levothyroxine, valproaat) of stijgen (bijv. theofylline, ciclosporine, corticosteroïden, orale anticoagulantia), maar het klinisch belang hiervan is niet altijd duidelijk.

Bij patiënten die met flunarizine behandeld worden: risico van galactorree door toegenomen gevoeligheid van het borstweefsel voor prolactine onder flunarizine.

Het is best om de Samenvatting van de productkenmerken te raadplegen, zie rubriek « Interacties » voor alle gelijktijdig toegediende medicatie.

Farmacodynamische interacties
Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3).

Daarom moeten gebruiksters van Trinordiol overstappen op een alternatieve methode van anticonceptie (bijv. progestageen-alleen anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen begint. Trinordiol kan weer gestart worden 2 weken na het afronden van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Alvorens een behandeling met contraceptiva in te stellen, moet zwangerschap uitgesloten worden.

Bij vermoeden van zwangerschap, moet het gebruik van orale contraceptiva onmiddellijk gestaakt worden.
Er is geen absoluut bewijs dat de oestrogenen en de progestagenen in orale HCC's schadelijk zijn voor de foetus wanneer de bevruchting toevallig plaatsvindt tijdens het gebruik van orale HCC's (zie rubriek 4.3).

In de klinische praktijk, in tegenstelling tot diëthylstilbestrol, sluiten de resultaten van talrijke epidemiologische studies momenteel een risico uit van aangeboren afwijkingen ten gevolge van oestrogenen die alleen of in combinatie worden toegediend in het begin van de zwangerschap. Bijgevolg kan zwangerschapsonderbreking niet gerechtvaardigd worden bij zwangerschapsdiagnose tijdens behandeling met oestroprogestativa.

Borstvoeding
Gebruik van Trinordiol gedurende de periode van borstvoeding kan een afname van de melkproductie en een wijziging van de melksamenstelling veroorzaken. Er werden kleine hoeveelheden contraceptiehormonen en/of hun metabolieten gevonden in moedermelk en er werden bijwerkingen gemeld bij de zuigeling, met name geelzucht en borstzwelling. Het gebruik van orale HCC's is niet aanbevolen tot na het spenen. Indien de vrouw borstvoeding wil geven, moet een ander contraceptiemiddel voorgesteld worden.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek verricht met betrekking tot de effecten op de rijvaardigheid of op het vermogen om machines te bedienen.

4.8 Bijwerkingen

Gebruik van orale HCC's gaat gepaard met een verhoogd risico van:

- veneuze en arteriële trombotische en trombo-embolische aandoeningen zoals myocardinfarct, beroerte, transitoir ischemisch accident, veneuze trombose en longembolie;
- intra-epitheliale cervixneoplasie en cervixkanker;
- diagnose van borstkanker;
- goedaardige levertumoren (bijv. focale nodulaire hyperplasie, hepatisch adenoom).

Zie ook rubriek 4.4.

De volgende bijwerkingen staan per frequentiegroep als volgt opgelijst:
Zeer vaak ≥1/10
Vaak ≥1/100, <1/10
Soms ≥1/1 000, <1/100
Zelden ≥1/10 000, <1/1 000
Zeer zelden <1/10 000
Frequentie niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald)

Systeem/orgaanklassen	**Bijwerking**
Infecties en parasitaire aandoeningen Vaak	Vaginitis, waaronder vaginale candidiase
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen) Zeer zelden	Hepatocellulair carcinoma

Immuunsysteemaandoeningen Zelden Zeer zelden Frequentie niet bekend	 Anafylactische en anafylactoïde reacties, waaronder zeer zeldzame gevallen van urticaria, angio-oedeem, ernstige stoornissen van de ademhaling en bloedsomloop Opstoot van lupus erythemathodes disseminatus Verergering van symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselingsstoornissen Soms Zelden Zeer zelden	 Toegenomen of afgenomen eetlust Glucose-intolerantie Opstoot van porfyrie
Psychische stoornissen Vaak	 Wijzigingen van de stemming en het libido, depressie
Zenuwstelselaandoeningen Zeer vaak Vaak Zeer zelden	 Hoofdpijn, migraine Nervositas, vertigo Opstoot van chorea
Oogaandoeningen Zelden Zeer zelden	 Niet verdragen van contactlenzen Neuritis optica*, vasculaire trombose van de retina
Bloedvataandoeningen Zeer zelden	 Toegenomen varices
Maagdarmstelselaandoeningen Vaak Soms Zeer zelden Frequentie niet bekend	 Nausea, braken, buikpijn Buikkrampen, opgeblazenheid Pancreatitis, ischemische colitis Inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn, colitis ulcerosa)
Lever- en galaandoeningen Zelden Zeer zelden Frequentie niet bekend	 Cholestatische icterus Galstenen, cholestase** Leveraandoening (bijv. hepatitis, abnormale leverfunctie)
Huid- en onderhuidaandoeningen Vaak Soms Zelden Zeer zelden	 Acne Rash, chloasma, eventueel aanhoudend, hirsutisme, alopecia Erythema nodosum Erythema multiforme
Nier- en urinewegaandoeningen Zeer zelden	 Hemolytisch uremisch syndroom
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen Zeer vaak Vaak	 Dervingbloedingen/spotting Gespannen en pijnlijke borsten, volumetoename en afscheiding ter hoogte van de borsten, dysmenorree, gewijzigde vaginale afscheiding en regels, amenorree, cervixerosie
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen Vaak	 Vochretentie, oedeem
Onderzoeken Vaak Soms Zelden	 Toegenomen of verminderd lichaamsgewicht Arteriële hypertensie, gewijzigde plasmalipidenspiegel, hypertriglyceridemie Gedaald serumgehalte aan folaten***

* Neuritis optica kan partiële of volledige blindheid veroorzaken.
** Orale HCC's kunnen een bestaande aandoening van de galblaas verergeren of het ontstaan van dergelijke aandoening activeren bij asymptomatische gebruiksters.
*** Het serumgehalte aan folaten kan dalen onder orale HCC's. Dit kan van klinisch belang zijn indien de gebruikster snel na het stoppen van de pil zwanger raakt.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke

bijwerkingen te melden via het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

www.fagg.be - Afdeling Vigilantie:

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg-afmps.be

4.9 Overdosering

Symptomen
De symptomen van een overdosering bij volwassenen en bij kinderen zijn de volgende: nausea, braken, vertigo, buikpijn, slaperigheid, vermoeidheid. Bij vrouwen kunnen dervingbloeding en gespannen borsten voorkomen.

Behandeling
Er bestaat geen specifiek antidotum en een eventuele behandeling moet ingesteld worden in functie van de symptomen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: progestativa en oestrogenen voor sequentiële toediening,
ATC-code: G03AB03.

Trinordiol is een trifasische, hormonale bereiding die het oestrogeen ethinylestradiol en het progestativum levonorgestrel, bevat.
Ethinylestradiol of
19 - nor - 17 - pregna - 1,3,5 (10) - trieen - 20 - yne - 3,17 - diol.
Levonorgestrel of
(-) - 13 - ethyl - 17 - hydroxy 18,19 - dinor - 17 - pregna 4 - een - 20 - yne - 3 - on.

Werkingsmechanisme
Trinordiol onderdrukt gonadotrofinen waardoor de ovulatie wordt voorkomen, hetgeen leidt tot contraceptie.
Het verkregen contraceptief effect van HCC's steunt op verschillende mechanismen. De ovulatieremming wordt beschouwd als de belangrijkste van deze mechanismen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Levonorgestrel
Absorptie
Levonorgestrel wordt snel en volledig geresorbeerd vanuit verschillende galenische vormen.

Distributie
Het ondergaat nagenoeg geen first pass effect en is na orale toediening bijna volledig biologisch beschikbaar.
In het plasma wordt levonorgestrel vrijwel uitsluitend gebonden aan eiwitten en slechts een fractie is aanwezig in vrije vorm. Vooral de toename van SHBG enerzijds en de hoge bindingsaffiniteit van levonorgestrel aan dit eiwit anderzijds zijn verantwoordelijk voor de accumulatie van het geneesmiddel in het plasma, alsmede voor de verlenging van de eliminatiehalfwaardetijd.

Biotransformatie
Levonorgestrel wordt vooral gemetaboliseerd door reductie, hydroxylering en door glucurono- en sulfoconjugatie.

Eliminatie
De eliminatiehalfwaardetijd van levonorgestrel in combinatie met ethinylestradiol bedraagt ongeveer 36 ± 13 uren bij steady state. De metabolieten van levonorgestrel worden uitgescheiden met de urine (43-45%) en de feces (32%), met een eliminatiehalfwaardetijd van circa 24 uren.

Ethinylestradiol
Absorptie
Ethinylestradiol wordt snel en bijna volledig geresorbeerd na orale toediening.

Distributie
Door een belangrijke first pass metabolisatie bedraagt de gemiddelde biologische beschikbaarheid circa 43%, met een aanzienlijke inter-individuele variatie. Na herhaalde orale toedieningen stijgen de plasmaspiegels van ethinylestradiol met circa 30-50% en bereiken ze een steady state gedurende de tweede helft van elke cyclus. Ethinylestradiol bindt zich sterk aan albumine (ongeveer 98%) maar niet aan SHBG.

Eliminatie
Ethinylestradiol wordt uitgescheiden onder vorm van metabolieten. Circa 28-54% wordt uitgescheiden via de urine en circa 30% via de feces. De renale eliminatiehalfwaardetijd van ethinylestradiol in combinatie met levonorgestrel is ongeveer 18 uren.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Niet-klinische gegevens duiden niet op een speciaal risico voor mensen. Deze gegevens zijn afkomstig van conventioneel onderzoek op het gebied van veiligheidsfarmacologie, toxiciteit bij herhaalde dosering, genotoxiciteit, carcinogeen potentieel, reproductietoxiciteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

De tabletten 1 tot en met 6 (bruine tabletten) bevatten:
Kern: lactosemonohydraat, maïszetmeel, povidon 25, talk, magnesiumstearaat.
Omhulling: sacharose, macrogol 6000, calciumcarbonaat, titaniumdioxide (E171), glycerol, geel ijzeroxide (E172), rood ijzeroxide (E172), talk, povidon 90, was E.

De tabletten 7 tot en met 11 (witte tabletten) bevatten:
Kern: lactosemonohydraat, maïszetmeel, povidon 25, talk, magnesiumstearaat.
Omhulling: sacharose, macrogol 6000, calciumcarbonaat, talk, povidon 90, was E.

De tabletten 12 tot en met 21 (gele tabletten) bevatten:
Kern: lactosemonohydraat, maïszetmeel, povidon 25, talk, magnesiumstearaat.
Omhulling: sacharose, macrogol 6000, calciumcarbonaat, talk, povidon 90, titaniumdioxide (E171), glycerol, geel ijzeroxide (E172), was E.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Kalenderverpakking met 1 x 21 en 3 x 21 tabletten in blisterverpakking in PVC/Alu. De blisters zijn verpakt in een etui en voorzien van een silica gel droogmiddel. Het droogmiddel draagt een 'Do not eat' (Niet eten) logo.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer NV/SA
Pleinlaan 17
1050 Brussel

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE116907

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 2 april 1981
Datum van laatste hernieuwing: 30 oktober 2006

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

03/2025
25B17