

## Trinovum-Tabletten

### Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Trinovum sind Tabletten zur oralen Anwendung. Jede Monatspackung enthält 21 Tabletten:

7 weiße Tabletten zu je

0,50 mg Norethisteron, 0,035 mg (= 35 µg) Ethinylestradiol;

7 zartrosafarbene Tabletten zu je

0,75 mg Norethisteron, 0,035 mg (= 35 µg) Ethinylestradiol;

7 orangefarbene Tabletten zu je

1,00 mg Norethisteron, 0,035 mg (= 35 µg) Ethinylestradiol.

Eine vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile finden Sie unter Abschnitt Sonstige Bestandteile.

### Darreichungsform

Tabletten.

## KLINISCHE ANGABEN

### Anwendungsgebiete

Orales Kontrazeptivum

### Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Um eine optimale kontrazeptive Wirkung zu erzielen, muss Trinovum jeden Tag zur selben Zeit, z.B. vor dem Schlafengehen, eingenommen werden. Die Tabletten werden ohne Unterbrechung folgendermaßen eingenommen:

Jeden Tag wird eine Tablette mit etwas Wasser immer zur selben Zeit an 21 hintereinanderfolgenden Tagen eingenommen, beginnend mit einer weißen Tablette täglich für 7 Tage, gefolgt von einer zartrosafarbenen Tablette täglich für 7 Tage und abschließend einer orangefarbenen Tablette täglich für 7 Tage.

Nach der Einnahme der letzten orangefarbenen Tablette folgt eine Periode von 7 Tagen, in der keine Tabletten eingenommen werden. In diesem tablettenfreien Zeitraum kommt es üblicherweise zu einer Blutung, meistens zwei bis vier Tage nach Einnahme der letzten Tablette. Nach dieser 7tägigen Einnahmepause beginnt der nächste Zyklus (mit einer weißen Tablette), auch dann, wenn die Blutung noch andauert.

**Erstanwendung, wenn im vorangegangenen Zyklus keine hormonelle Kontrazeption erfolgt ist**

Bei erstmaliger Anwendung von Trinovum muss die Einnahme am ersten Tag des Menstruationszyklus begonnen werden. Bei ordnungsgemäßer Einnahme besteht der Konzeptionsschutz bereits ab dem ersten Tag und umfasst auch die 7 Tage, an denen keine Tabletten eingenommen werden.

**Wechsel von einem anderen hormonellen Kontrazeptivum**

Bei einem Wechsel von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum soll die Einnahme von Trinovum bevorzugt am Tag nach Einnahme der letzten hormonhaltigen Tablette des vorherigen, oralen Kontrazeptivums beginnen. Auf keinen Fall dürfen mehr als 7 tablettenfreie Tage vergehen, bevor mit der Anwendung von Trinovum begonnen wird. Wenn mehr als 7 Tage vergangen sind, dann ist eine ergänzende, zuverlässige, nichthormonelle Kontrazeptionsmethode während der ersten 7 Tage einer ununterbrochenen Tabletteneinnahme anzuwenden. Sollte es in dieser verlängerten, pillenfreien Zeit zu einem Koitus gekommen sein, so muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

**Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (Minipille, Injektion, Implantat, Intrauterinsystem (IUS))**

Beim Wechsel von einem oralen Gestagen-Monopräparat soll die Anwendung von Trinovum am ersten Tag nach der Einnahme der letzten hormonhaltigen Tablette des vorherigen Kontrazeptivums beginnen.

Bei einem Implantat oder IUS sollte am Tag der Entfernung, bei Umstellung von einer Injektion am nächsten Fälligkeitsdatum mit der Einnahme von Trinovum begonnen werden.

In all diesen Fällen ist während der ersten 7 Tage der Anwendung eine zusätzliche nichthormonelle Kontrazeptionsmethode anzuwenden.

**Anwendung nach einer Entbindung oder einem Abortus im 2. Trimenon**

Da zu diesem Zeitpunkt ein erhöhtes Thromboembolierisiko besteht, soll mit der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums frühestens drei bis vier Wochen nach der Geburt oder einem Abortus im 2. Trimenon begonnen werden (siehe dazu auch die Abschnitte "Thromboembolische und andere vasculäre Erkrankungen" unter Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung und Schwangerschaft und Stillzeit). Während der ersten 7 Tage der Anwendung ist eine zusätzliche nichthormonelle Kontrazeptionsmethode anzuwenden. Sollte bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden haben, muss vor einer Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen, oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

**Anwendung nach Abortus im ersten Trimenon**

Nach einem Abortus im 1. Trimenon wird ein sofortiger Beginn empfohlen. In diesem Fall ist keine zusätzliche Verhütungsmethode notwendig.

**Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme**

Wenn eine Tablette vergessen wurde, ist die vergessene Tablette so schnell wie möglich einzunehmen. Die nächste Tablette ist danach wieder zum regulären Zeitpunkt einzunehmen. Das kann bedeuten, dass zwei Tabletten an einem Tag eingenommen werden.

Wenn seit dem üblichen Einnahmepunkt mehr als 12 Stunden vergangen sind, ist die kontrazeptive Wirksamkeit nicht länger gesichert. Eine ergänzende, zuverlässige, nichthormonelle Kontrazeptionsmethode ist anzuwenden, bis wieder an 7 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine Tablette pro Tag in ununterbrochener Reihenfolge eingenommen wurde. Je mehr Tabletten vergessen wurden, desto geringer ist die kontrazeptive Wirksamkeit.

Bei vergessener Tabletteneinnahme in der dritten Einnahmewoche (orangefarbene Tabletten) ist mit der Einnahme der ersten weißen Tablette aus der nächsten Packung unmittelbar nach Einnahme der letzten orangefarbenen Tablette zu beginnen. Dies kann jedoch dazu führen, dass keine reguläre Abbruchblutung auftritt. Sollte nach regulärer Einnahme der zweiten Packung in dem darauffolgenden pillenfreien Intervall ebenfalls keine Menstruationsblutung einsetzen, ist eine Schwangerschaft auszuschließen, bevor eine weitere Einnahme erfolgt.

Je mehr Tabletten vergessen wurden, desto geringer ist die kontrazeptive Wirksamkeit. Wenn zwei oder mehr Tabletten vergessen wurden, ist der angebrochene Blister zu werfen und ein neuer Blister am Tag, an dem das Versäumnis bemerkt wurde, zu beginnen. Eine ergänzende, zuverlässige, nichthormonelle Kontrazeptionsmethode ist so lange anzuwenden, bis wieder an 7 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine Tablette pro Tag in ununterbrochener Reihenfolge eingenommen wurde.

Sollte es im darauffolgenden pillenfreien Intervall zu keiner Abbruchblutung kommen, ist eine Schwangerschaft auszuschließen, bevor die Einnahme aus der nächsten Packung fortgesetzt wird.

**Im Fall von Erbrechen oder Durchfall**

Wenn innerhalb von drei Stunden nach Tabletteneinnahme Erbrechen oder schwerer Durchfall auftritt, kann die Wirksamkeit aufgrund einer verminderten Wirkstoffresorption herabgesetzt sein.

Es wird empfohlen, wie bei einer vergessenen Tabletteneinnahme von weniger als 12 Stunden vorzugehen und die nächste Tablette so schnell wie möglich einzunehmen. Die zusätzlich benötigte Tablette ist dabei einer Reservepackung zu entnehmen. Eine ergänzende, zuverlässige, nichthormonelle Kontrazeptionsmethode ist so lange anzuwenden, bis wieder an 7 aufeinanderfolgenden Tagen jeweils eine Tablette pro Tag in ununterbrochener Reihenfolge eingenommen wurde. Falls Erbrechen und/oder Durchfall weiter bestehen bleiben, soll ein Arzt konsultiert werden, da die Wirksamkeit des oralen Kontrazeptivums beeinträchtigt sein kann.

**Durchbruchblutung oder Schmierblutung**

Durchbruch- oder Schmierblutungen können individuell unterschiedlich vor allem während der ersten Einnahmezyklen erfolgen. Sollten sie jedoch weiter bestehen bleiben, sind organische Ursachen auszuschließen, bevor eine weitere Einnahme erfolgt.

Wenn die Tabletten vorschriftsmäßig eingenommen wurden, ist das Ausbleiben der Abbruchblutung nicht zwangsläufig ein Zeichen für eine Schwangerschaft. Die Möglichkeit einer Schwangerschaft muss aber auf jeden Fall ausgeschlossen werden, bevor eine weitere Tabletteneinnahme erfolgt.

**Gegenanzeigen**

• Thrombophlebitis oder thromboembolische Ereignisse, wie tiefe Beinvenenthrombose oder Pulmonalembolie, auch in der Anamnese

• Arterielle thromboembolische Erkrankungen wie cerebro-vasculäre Erkrankungen oder koronare Herzkrankheit, Myocardinfarkt, auch in der Anamnese

• erworbene oder angeborene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, sowie bestehende oder vorangegangene Prodrome einer Thrombose (z.B. transitorische cerebrale Ischämien, Angina pectoris)

• Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen

• Bestehendes oder vermutetes Mammakarzinom

• Herzklappenerkrankungen

• Schwere Bluthochdruck

• Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen

• Endometriumkarzinom oder andere bestehende oder vermutete Östrogen-abhängige Neoplasien

• Nicht abgeklärte Genitalblutungen

• Idiopathischer Schwangerschaftsruhrer bzw. schwerer Schwangerschaftspruritus in der Anamnese

• Benigne oder maligne Lebertumore, schwere Leberfunktionsstörungen, akute oder chronische Lebererkrankungen, solange die Leberfunktionswerte noch nicht im Normbereich liegen, Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom

• Sichelzellenanämie

• Bestehende oder vermutete Schwangerschaft

• Überempfindlichkeit gegen einen der arzneilich wirksamen Bestandteile oder einen der sonstigen Bestandteile

**Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

Trinovum schützt nicht vor einer HIV-Infektion oder einer Infektion mit anderen, sexuell übertragbaren Erkrankungen.

Vor der Verschreibung von oralen Kontrazeptiva wird empfohlen, die komplette Anamnese zu erheben, sowie eine gynäkologische Untersuchung durchzuführen. Die medizinische Untersuchung soll in regelmäßigen Abständen wiederholt werden.

Folgende Faktoren, die das Risiko von Komplikationen, die mit der Anwendung von oralen Kontrazeptiva in Verbindung stehen, erhöhen können, müssen bei der Nutzen-Risikobewertung berücksichtigt werden:

• Bedingungen, die das Risiko der Entstehung von venösen, thromboembolischen Komplikationen erhöhen können, z.B. verlängerte Immobilisierung oder große operative Eingriffe

• Risikofaktoren für eine arterielle Erkrankung, z.B. Rauchen, Hyperlipidämie, Hypertonie oder Übergewicht

• Diabetes mellitus oder andere Stoffwechselstörungen

• anamnestisch bekannte oder bestehende schwere Depressionen

• Herpes gestationis in der Anamnese, Otosklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften

**Gründe für ein sofortiges Absetzen des Kontrazeptivums:**

Neuaufreten migräneartiger oder ungewohnter starker Kopfschmerzen, akute Sehstörungen (z.B. Flimmern vor Augen), erste Anzeichen von Venenentzündungen (z.B. ungewohnte Schmerzen oder Schwellungen der Beine), mögliche Anzeichen einer Pulmonalembolie, wie stechende Schmerzen unklarer Ursache beim Atmen oder Husten, Schmerz- und Enggefühl im Brustraum. Auch bei Ikterus und stärkerem Blutdruckanstieg, sowie bei Verdacht auf Schwangerschaft muss das Medikament abgesetzt werden.

#### **Thromboembolische oder andere vaskuläre Erkrankungen**

Die Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva (KOK) birgt ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse Thromboembolien (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten. Dieses erhöhte Risiko ist niedriger als das VTE-Risiko bei einer Schwangerschaft, das auf 60 Fälle pro 100.000 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1 – 2% der Fälle führt eine VTE zum Tode.

Das Risiko für thromboembolische Erkrankungen in Verbindung mit oralen Kontrazeptiva ist nicht von der Anwendungsdauer abhängig und verschwindet nach Beendigung der Einnahme.

Da das Risiko für postoperative thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva erhöht ist, sollte mindestens vier Wochen vor und zwei Wochen nach einer vorgesehenen Operation, die mit einem erhöhten Risiko für eine Thromboembolie verbunden ist, und während der daraus resultierenden Immobilisierung keine Einnahme von oralen Kontrazeptiva erfolgen. Dies gilt auch für eine längerfristige Immobilisierung aufgrund anderer Erkrankungen.

Da der unmittelbare postpartale Zeitraum ebenfalls mit einem erhöhten Risiko für Thromboembolien verbunden ist, sollte bei Frauen, die nicht stillen, mit einer oralen Kontrazeption frühestens drei bis vier Wochen nach der Entbindung begonnen werden. Zur Anwendung nach einem Abortus siehe Abschnitt Dosierung, Art und Dauer der Anwendung).

Weitere Risikofaktoren für VTE sind:

- massives Übergewicht (Body mass index über 30 kg/m<sup>2</sup>)
- angeborene oder erworbene Thrombophilien, inkl. Familienanamnese von VTE bei einem nahen Verwandten in jungen Jahren (unter 50)
- zunehmendes Alter

Die Rolle von Varizen oder oberflächlichen Phlebitiden wird kontroversiell beurteilt

Das relative Risiko für eine arterielle Thrombose (z.B. Schlaganfall, Myokardinfarkt) wird durch folgende prädisponierende Faktoren, die zum Teil Gegenindikationen darstellen (siehe Gegenanzeigen), erhöht: Hypertonie, koronare Herzkrankungen, Herzklappenerkrankungen, Migräne, Hyperlipidämie, Übergewicht, Diabetes, Präeklampsie in der Anamnese, positive Familienanamnese arterieller Thrombosen bei nahen Verwandten in jungen Jahren.

Das Risiko für schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen steigt mit zunehmendem Alter und bei starken Raucherinnen. Dieses Risiko ist bei Raucherinnen über 35 Jahren deutlich erhöht. Anwenderinnen sollten unbedingt darauf hingewiesen werden, nicht zu rauchen.

In einigen Fällen konnte unter Einnahme von oralen Kontrazeptiva ein Blutdruckanstieg festgestellt werden. Bei bestehender Hypertonie, Hypertonie in der Anamnese oder durch Hypertonie bedingten Erkrankungen (einschließlich bestimmter Nierenerkrankungen), sollte anderen Methoden der Empfängnisverhütung der Vorzug gegeben werden. Werden dennoch kombinierte orale Kontrazeptiva angewendet, wird eine sorgfältige Überwachung empfohlen. Die Anwendung muss beendet werden, wenn eine signifikante Erhöhung des Blutdrucks auftritt.

Es liegen klinische Berichte über retinale Thrombosen im Zusammenhang mit der Anwendung oraler Kontrazeptiva vor. Die Anwendung muss bei:

- ungeklärtem, vorübergehendem, teilweisem oder totalem Sehverlust,

- anhaltend verschwommenem Sehen oder Diplopie,

- Papillenödem oder

- retinaler, vaskulärer Läsion

beendet werden. Geeignete diagnostische und therapeutische Maßnahmen sind sofort durchzuführen.

#### **Lebererkrankungen**

Nach Abklingen einer Hepatitis soll mindestens drei Monate zugewartet werden, bevor hormonelle Kontrazeptiva angewendet werden. Die Einnahme soll erst wieder begonnen werden, wenn die Leberfunktionstests normale Werte zeigen.

Die Inzidenz von benignen und malignen Lebertumoren (hepatische Adenome und hepatozelluläre Karzinome) ist gering. Fallbeobachtungen haben gezeigt, dass sich das Risiko für diese Tumore in Verbindung mit der Anwendung oraler Kontrazeptiva erhöhen kann. Die Ruptur von benignen, hepatischen Adenomen könnte auf Grund einer intra-abdominellen Blutung zum Tode führen.

#### **Karzinome der reproduktiven Organe und der Brüste**

Eine Metaanalyse über 54 epidemiologische Studien zeigt, dass Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, ein leicht erhöhtes Risiko einer Brustkrebsdiagnose haben. Dieses Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums zu seinem Ausgangswert zurück. Es ist nicht möglich, aus diesen Daten eindeutig abzuleiten, ob dieses festgestellte Risiko auf Grund einer frühzeitigeren Diagnose von Brustkrebs bei Kontrazeptiva-Anwenderinnen oder der biologischen Wirkung von oralen Kontrazeptiva oder einer Kombination aus beiden Faktoren zuzuschreiben sind. Das erhöhte Risiko scheint jedoch nicht von der Dauer der Anwendung abhängig zu sein. Der Einfluss anderer Risikofaktoren wie positive Familienanamnese von Brustkrebs oder Nulliparität ist nicht eindeutig geklärt.

Einige Studien zeigen, dass die Anwendung von oralen Kontrazeptiva mit einem erhöhten Risiko für die Entstehung eines Cervixkarzinoms verbunden war. Allerdings besteht Uneinigkeit darüber, ob diese Befunde nicht durch das individuelle Sexualverhalten oder andere Faktoren, wie HPV-Viren verursacht sein könnten.

Im Fall von bestehenden oder wiederkehrenden pathologischen vaginalen Blutungen sollten geeignete Untersuchungen durchgeführt werden, um Malignität auszuschließen.

#### **Metabolische Effekte**

Orale Kontrazeptiva können eine Verminderung der Glukosetoleranz und eine periphere Insulinresistenz verursachen. Obwohl üblicherweise keine Anpassung einer bestehenden Diabetestherapie erforderlich ist, sollten Diabetikerinnen dennoch während der Anwendung oraler Kontrazeptiva sorgfältig überwacht werden.

Bei Frauen mit Hypertriglyceridämie wurde über ein erhöhtes Risiko eines exzessiven Anstiegs der Triglyceridwerte berichtet, der zum Auftreten von Pankreatitis führen kann.

#### **Allgemein**

Der Neuauftritt oder die Verschlechterung einer Migräne oder die Entstehung von Kopfschmerzen eines neuen Typs, die wiederkehren, bestehen bleiben oder schwerwiegend sind, erfordern eine Absetzung des oralen Kontrazeptivums und eine Abklärung der Ursache.

Chloasma kann gelegentlich auftreten, speziell bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum. Frauen, die zu Chloasma neigen, sollen eine Exposition gegenüber Sonnenlicht oder ultravioletter Bestrahlung vermeiden. Chloasma ist oft nicht ganz reversibel.

Eine Verschlechterung von Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden in Zusammenhang mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva beobachtet.

Jede Tablette enthält maximal 88,97 mg Laktose. Patienten mit den seltenen erblichen Problemen einer Galaktoseintoleranz, Lapp-Laktasemangel oder Glukose-Galaktose Malabsorption sollen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### **Blutungsunregelmäßigkeiten**

Durchbruchblutungen, Schmierblutungen und/oder ein Ausbleiben der Entzugsblutung können unter der Anwendung, speziell während der ersten drei Monate der Einnahme, auftreten. Nicht-hormonelle Ursachen müssen jedoch in Betracht gezogen und, wenn nötig, entsprechende diagnostische Maßnahmen durchgeführt werden, um Malignität oder Schwangerschaft auszuschließen.

Bei manchen Frauen können nach Beendigung einer hormonellen Kontrazeption Amenorrhoe oder Oligomenorrhoe beobachtet werden, besonders wenn diese Symptome bereits in der Vergangenheit aufgetreten sind. Üblicherweise kommt es zu einer spontanen Normalisierung. Bleiben die Symptome jedoch bestehen, sollte eine Störung der Hypophysenfunktion ausgeschlossen werden, bevor eine neuerliche hormonelle Kontrazeption erfolgt.

#### **Wechselwirkungen mit anderen Mitteln**

Der Metabolismus von oralen Kontrazeptiva kann durch verschiedene Medikamente einschließlich Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) über eine Induktion bestimmter Cytochrom-P450-Isoenzyme in der Leber (z.B. CYP3A4), welche die metabolische Elimination erhöhen, beeinflusst werden, womit die hormonelle Wirksamkeit verringert sein kann.

Einige Anwenderinnen berichten vom Auftreten starker Durchbruchblutungen kurz nach dem Beginn der Anwendung von Johanniskraut. Ebenso wurde über Fälle von Schwangerschaften berichtet, die bei gleichzeitiger Einnahme von kombinierten hormonellen Kontrazeptiva und Johanniskrautpräparaten aufgetreten sind.

Reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit wurde auch bei gleichzeitiger Verwendung von hormonellen Kontrazeptiva und Rifampicin, Ritonavir und anderen antiretroviralen Substanzen, Modafinil, Topiramat, Barbituraten, Hydantoinen, Griseofulvin, Phenylbutazon, Phenytoinen, Primidon oder Carbamazepin festgestellt.

Eine weitere Form der Wechselwirkung ist die Beeinträchtigung des enterohepatischen Kreislaufes von Östrogenen, die zu beschleunigter Ausscheidung und damit zu verminderter Wirksamkeit führen kann. Dies trifft auf einige Antibiotika, wie z.B. Ampicillin, Tetracyclin, zu.

Bezüglich der Durchführung einer begleitenden Therapie sind die Hinweise in der Produktinformation zu beachten.

Orale Kontrazeptiva können weiters die Wirkung folgender Arzneimittel beeinflussen: Antikoagulantien, Antidiabetika, Lipidsenker (Bezafibrat, Clofibrat, Etofibrat), Antihypertensiva, Antidepressiva (zusätzliche Steigerung der Toxizität). Die Wirkung von Glucocorticoiden, Theophyllin, Diazepam und Chlordiazepoxid kann verstärkt werden.

Der Folsäurespiegel im Serum kann vermindert sein. Dies kann klinisch bedeutend sein, wenn eine Frau kurz nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums schwanger wird.

#### **Labortests**

Die Ergebnisse einiger Labortests können durch die Wirkungen oraler Kontrazeptiva beeinflusst werden. Dazu gehören Leberfunktionsparameter, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktionstests, sowie die Plasmaspiegel von Transportproteinen, z.B. Corticoid-bindenden Globulin und Lipid/Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratmetabolismus, der Blutgerinnung und der Fibrinolyse. Diese Veränderungen bewegen sich jedoch üblicherweise im Normbereich.

#### **Schwangerschaft und Stillzeit**

##### **Anwendung während der Schwangerschaft**

Vor Anwendung von Trinovum ist eine Schwangerschaft auszuschließen.

Die Einnahme von Trinovum ist sofort abzubrechen, wenn eine Schwangerschaft auftritt, auch wenn klinische Daten auf kein erhöhtes Missbildungsrisiko durch eine versehentliche Einnahme oraler Kontrazeptiva während der Frühschwangerschaft hinweisen.

Tierexperimentelle Untersuchungen haben gezeigt, dass hohe Dosen gestagener Substanzen, die über die üblichen in oralen Kontrazeptiva verwendeten Dosierungen hinausgehen, eine Maskulinisierung weiblicher Feten hervorrufen können. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht geklärt.

##### **Anwendung während der Stillzeit**

Kontrazeptive Steroide und/oder ihre Metaboliten können mit der Muttermilch ausgeschieden werden. Zusätzlich können kombinierte hormonelle Kontrazeptiva – in der postpartalen Periode eingenommen – die Qualität und Quantität der Muttermilch verringern. Stillende Mütter sollten vom Gebrauch von

Trinovum oder anderen kombinierten hormonellen Kontrazeptiva absehen und solange andere Arten der Kontrazeption verwenden, bis das Kind nicht mehr gestillt wird.

**Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen** Keine bekannt.

#### **Nebenwirkungen**

Die Evaluierung der klinischen Sicherheit von Norethisteron beruht auf zwei Studien: einer Doppelblindstudie an 488 Frauen über vier Zyklen und einer Studie an 669 Frauen zur Evaluierung von Norethisteron über 12 Zyklen.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, abdominale Krämpfe und Schmerzen, Spannungsgefühle in den Brüsten, Vaginalinfektionen, Schwindelgefühl, Akne und Infektionen der oberen Atemwege.

Insgesamt traten folgende Nebenwirkungen in den beiden erwähnten klinischen Prüfungen auf:

**Kardiovaskulär:** Ödeme

**Genitaltrakt:** Vaginitis, Vaginalkandidose, Zwischenblutungen, Schmierblutungen, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe

**Brust:** Spannungsgefühl in den Brüsten, Schmerz

**Gastrointestinaltrakt:** Abdominelle Krämpfe, Blähungen, Nausea, Erbrechen

**Augen:** Kontaktlinsenintoleranz

**Haut:** Akne, Chloasma, Alopezie, Ausschlag, Hirsutismus

**ZNS:** Schwere Kopfschmerzen, Migräne, Depressionen, Schwindelgefühl, Unruhe, Stimmungsschwankungen

**Stoffwechsel:** Flüssigkeitsretention, Veränderung des Körpergewichts (Zu- oder Abnahme), Appetitveränderungen

**Allgemein:** Infektionen der oberen Atemwege, Zystitis, Rückenschmerzen, Veränderungen der Libido

Im Folgenden werden weitere unerwünschte Wirkungen aufgelistet, die bei der Anwendung von hormonellen Kontrazeptiva beobachtet wurden (siehe auch Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung):

- Kardiovaskuläres System: Hypertonie, Myokardinfarkt, cerebro-vaskuläre Ereignisse, tiefe Venenthrombosen, arterielle Thromboembolien, pulmonale und andere Embolien, Anstieg des Blutdruckes
- Neoplasmen: benigne und maligne hepatische Tumore, Cervixkarzinome, Mammakarzinome
- Gastrointestinale Erkrankungen: Colitis
- Hepatobiliär: intrahepatische Cholestase, Cholelithiasis, cholestatischer Ikterus
- Genitaltrakt: Menstruationsstörungen, Vergrößerung von uterinen Fibromyomen, Zunahme der zervikalen Erosion und Sekretion, zeitweilige Infertilität nach Behandlungsende, Prämenstruelles Syndrom
- Brust: Galaktorrhoe, verminderter postpartaler Milchfluss bei Anwendung unmittelbar post-partum, Vergrößerung der Brust
- Haut und Unterhaut: Seborrhoe, Hypertrichose, Pemphigoid (Herpes gestationis), Chloasma, das bestehen bleiben kann, Erythema multiforme, Erythema nodosum, Urtikaria, Angioödem.
- ZNS: Chorea
- Metabolismus: Verminderte Glukosetoleranz
- Urogenitaltrakt: verminderte renale Funktion, hämolytisch-urämisches Syndrom

#### **Überdosierung**

Es gibt keine Berichte über schwerwiegende Symptome nach Einnahme großer Mengen von oralen Kontrazeptiva. Überdosierung kann Nausea, Erbrechen und bei jungen Mädchen Vaginalblutungen verursachen. Es gibt kein Antidot. Die Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

### **PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**

#### **Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung; Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen

ATC-Code: G03AA05

Primär beruht die Wirkung kombinierter oraler Kontrazeptiva auf der Hemmung der Ovulation, Veränderungen des Zervixschleimes, der somit für Spermien unpassierbar wird und auf Veränderungen des Endometriums, welche eine mögliche Nidation verhindern.

#### **Pharmakokinetische Eigenschaften**

Norethisteron: Norethisteron wird nach oraler Applikation rasch resorbiert und teilweise während des First-pass durch Darm und Leber inaktiviert. Die Serumspitzenkonzentration wird zirka ein bis zwei Stunden nach oraler Verabreichung erreicht. Die terminale Plasma-Halbwertszeit liegt bei 8 – 11 Stunden. Die Plasmaproteinbindung von Norethisteron ist hoch. Nach der Metabolisation in der Leber erfolgt die Ausscheidung zu 50 – 80% im Harn und zu ca. 40% im Stuhl.

Ethinylestradiol: Ethinylestradiol wird nach oraler Applikation rasch resorbiert und teilweise während des First-pass durch Darm und Leber inaktiviert. Dadurch reduziert sich die Bioverfügbarkeit auf ca. 40%. Die Plasmaproteinbindung von Ethinylestradiol ist hoch und erfolgt vorwiegend an Albumin.

Nach der Metabolisation in der Leber erfolgt die Ausscheidung zu ca. 60% im Harn und zu 40% im Stuhl.

#### **Präklinische Daten zur Sicherheit**

Es liegen keine neueren präklinischen Daten vor.

Ethinylestradiol und Norethisteron sind zwei seit langem bekannte pharmazeutische Wirkstoffe, so dass das toxikologische Profil, das kein gesundheitliches Risiko für den Menschen zeigt, ausreichend bekannt ist.

Zur Maskulinisierung weiblicher Feten siehe Abschnitt Schwangerschaft und Stillzeit.

### **PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

#### **Sonstige Bestandteile**

88,97 mg Laktose (Höchstwert), Magnesiumstearat, vorgelatin. Stärke, Farbstoff: FD&C Yellow No. 6.

**Inkompatibilitäten** Nicht zutreffend.

#### **Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre.

#### **Besondere Lagerungshinweise**

Nicht über 25° C lagern. Lichtschutz erforderlich.

#### **Art und Inhalt des Behältnisses**

Blister.

Packungsgröße: 1 x 21 Stück , 3 x 21 Stück

#### **Hinweise für die Handhabung**

Keine speziellen Hinweise.

**Zulassungsinhaber:** Janssen-Cilag Pharma, Wien.

**Zulassungsnummer:** 17.922

**Zulassung / Verlängerung:**

30. März 1984 / 7. August 2005.

**Stand der Information:** August 2007.

**Abgabe:** Rezept- und apothekenpflichtig.

PKZ: 21 ST \* (EKO: N) [8.75] , 3X21 63 ST \* (EKO: N) [23.55]