

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trigoa®
Dragées

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 hellbraunes Dragée enthält:
0,05 mg Levonorgestrel und 0,03 mg Ethinylestradiol,
1 weißes Dragée enthält:
0,075 mg Levonorgestrel und 0,04 mg Ethinylestradiol,
1 ockerfarbendes Dragée enthält:
0,125 mg Levonorgestrel und 0,03 mg Ethinylestradiol. Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Dragée

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonale Konzeptionsverhütung

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dragées müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Es wird 21 Tage lang täglich ein Dragée in der in der Packung angegebenen Reihenfolge (zuerst die 6 hellbraunen, danach die 5 weißen und die 10 ockerfarbigen Dragées) eingenommen. Mit der Einnahme der Dragées aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt. Diese beginnt in der Regel 2 bis 3 Tage nach Einnahme des letzten Dragées und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Vor Beginn der Anwendung hormonaler Kontrazeptiva soll eine allgemeinärztliche und gynäkologische Untersuchung durchgeführt sowie bei nicht geklärten Genitalblutungen die Ursache ermittelt werden. Eine Schwangerschaft ist auszuschließen.

Während der Anwendung empfehlen sich gynäkologische Kontrollen in halbjährlichen Abständen.

Einnahmefehler, Erbrechen oder Darmkrankheiten mit Durchfall, die gleichzeitige längere Einnahme bestimmter Medikamente (siehe Abschnitt 4.5) sowie sehr seltene individuelle Stoffwechselstörungen können die empfängnisverhütende Wirkung beeinträchtigen.

Beginn der Einnahme von Trigoa

Keine vorangegangene Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) im letzten Monat

Mit der Dragéeeinnahme sollte am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden. Es ist auch möglich, mit der Dragéeeinnahme an Tag 2 bis 7 des natürlichen Zyklus zu beginnen. In diesem Falle sollte allerdings während der ersten 7 Tage zusätzlich eine nicht hormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) angewendet werden.

Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption

Es soll mit der Einnahme von Trigoa vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisherigen KOK begonnen werden. Es ist auch möglich, am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall, das auf die Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen Präparates zu beginnen.

Wechsel von einem Gestagenmono- präparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat, Intrauterinsystem [IUS])

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden, die Umstellung von einem Implantat oder IUS muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall sollte während der ersten 7 Tage der Einnahme von Trigoa zusätzlich eine nicht hormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) angewendet werden.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

Es kann sofort mit der Einnahme begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöht ist, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht früher als 28 Tage nach einer Geburt bei nicht stillenden Frauen oder nach einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Die Frau sollte angewiesen werden, sicherheitshalber während der ersten 7 Einnahmetage zusätzlich eine nicht hormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) anzuwenden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Anwendung bei stillenden Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Der kontrazeptive Schutz kann verringert sein, wenn die Einnahme der Dragées versäumt wird – insbesondere wenn die ausgelassenen Dragées die Einnahmepause verlängern.

- Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass die Einnahme eines Dragées vergessen wurde, sollte das Dragée sofort eingenommen werden. Alle darauf folgenden Dragées sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.
- Wenn die Einnahme um **mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, ist der kontrazeptive Schutz nicht mehr voll gewährleistet.
 - Die Einnahme des letzten vergessenen Dragées sollte so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Dragées

an einem Tag eingenommen werden müssen. Die Einnahme der folgenden Dragées erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich sollte während der nächsten 7 Tage eine nicht hormonale Verhütungsmethode, wie z. B. Kondome, angewendet werden.

- Wenn das letzte Dragée der Packung vor Ablauf dieser 7 Tage eingenommen wurde, muss mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden, sobald die laufende Packung aufgebraucht ist; es sollte keine Pause zwischen zwei Blisterpackungen eingelegt werden. Dies verhindert eine längere Unterbrechung der Dragéeeinnahme. Eine längere Pause kann das Risiko einer Ovulation erhöhen. Bei der Anwenderin wird es wahrscheinlich bis zum Aufbrauchen der zweiten Blisterpackung zu keiner Abbruchblutung kommen, allerdings können während der Dragéeeinnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
- Wenn bei der Anwenderin nach Beendigung der zweiten Blisterpackung keine Abbruchblutung auftritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Einnahme aus der nächsten Blisterpackung fortgesetzt wird.

Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall

Bei Erbrechen oder Durchfall in den ersten 4 Stunden nach der Einnahme des Dragées werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen. In diesem Fall gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Einnahme. Wenn die betroffene Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie das Ersatzdragée mit der entsprechenden Farbe aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

4.3 Gegenanzeigen

Orale Kontrazeptiva sind in folgenden Fällen kontraindiziert:

- bestehende Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- akute und chronische Lebererkrankungen, sowie Zustand nach Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben (auch Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom)
- vorausgegangene oder bestehende Lebertumoren
- bestehende oder vorausgegangene venöse Thrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- bestehende oder vorausgegangene arterielle Thrombose (z. B. Myokardinfarkt) und deren Prodromalstadien (z. B. transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris)
- bekannte Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel oder eine andere thrombogene Koagulopathie, eine thrombogene Valvulopathie oder thrombogene Herzrhythmusstörungen

- bestehende oder vorausgegangene zerebrovaskuläre Erkrankung
- nicht kontrollierte Hypertonie
- Raucherinnen (siehe Abschnitt 4.4)
- Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
- Kopfschmerzen mit fokalen neurologischen Symptomen, wie z. B. Aura
- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Brust oder der Gebärmutter Schleimhaut)
- nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Trigoa ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir und Dasabuvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5)
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme des Arzneimittels

- eingetretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- erste Anzeichen von Venenentzündungen bzw. Anzeichen für eine mögliche Thrombose, Embolie oder Myokardinfarkt
- Blutdruckanstieg auf ständige Werte über 140/90 mmHg
- geplante Operationen (mindestens 4 Wochen vorher) und/ oder während längerer Bettlägerigkeit. Die Einnahme sollte frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.
- erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen, plötzliche Empfindungs-, Wahrnehmungs- (Seh-, Hörstörungen) sowie Bewegungsstörungen, insbesondere Lähmungen (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls)
- starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Cholestase sowie auffällige Leberfunktionswerte
- akute Entgleisung eines Diabetes mellitus
- Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie
- Verschlechterung einer bestehenden Depression

Zustände, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern

- Herz- und Nierenerkrankungen
- Phlebitiden, stark ausgeprägte Neigung zur Varikosis, periphere Durchblutungsstörungen
- Blutdruckanstieg (über 140/90 mmHg)
- Rauchen (siehe Abschnitt 4.4)
- vorausgegangene Lebererkrankungen
- Gallenblasenerkrankungen
- Fettstoffwechselstörungen

- Migräne
- Depressionen
- Diabetes mellitus
- Epilepsie
- Chorea minor
- Uterus myomatosus
- Otosklerose
- längere Ruhigstellung
- Adipositas
- Lupus erythematodes

Frauen über 40 sollten besonders überwacht werden, da die Thromboseneigung mit dem Alter zunimmt.

Thromboembolische Erkrankungen

Wegen der Möglichkeit erheblicher Gesundheitsschäden durch thromboembolische Ereignisse (siehe Nebenwirkungen) sind begünstigende Faktoren (z. B. Krampfadern, vorausgegangene Venenentzündungen und Thrombosen sowie Herzerkrankungen, erhebliches Übergewicht, Störungen der Blutgerinnung) bei der Anwenderin sowie venöse, thromboembolische Ereignisse, die bei nahen Verwandten im jüngeren Alter auftraten, sorgfältig zu ermitteln und in die Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels einzubeziehen.

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

Das absolute VTE-Risiko (Inzidenz) durch levonorgestrelhaltige KOK mit 30 µg Ethinylestradiol liegt ungefähr bei 20 Fällen pro 100.000 Frauen-Anwendungsjahre.

Das Risiko venöser bzw. arterieller Thrombosen und thromboembolischer Ereignisse wird durch entsprechende Risikofaktoren verstärkt. Risikofaktoren für venöse Thrombosen und thromboembolische Ereignisse sind Adipositas, längere Immobilisation, vorausgegangene Niederkunft oder Fehlgeburt im 2. Trimenon, chirurgische Eingriffe oder Trauma mit einem erhöhten Risiko von Thrombosen sowie erworbene oder angeborene Thrombophilie und zunehmendes Alter. Risikofaktoren für arterielle Thrombosen und thromboembolische Erscheinungen sind Rauchen, erworbene oder angeborene Thrombophilie, Bluthochdruck, Adipositas, Hyperlipidämie und zunehmendes Alter (vgl. auch Gegenanzeigen).

Unter der Anwendung von KOK wurden Fälle von Thrombosen der Retinengefäße berichtet, die zu einem teilweisen oder auch vollständigen Verlust des Sehvermögens führen können. Beim Auftreten von z. B. Veränderungen des Sehvermögens, Hervortreten des Bulbus, Doppelsichtigkeit, Papillenödem oder Gefäßveränderungen der Retina sollte auf eine andere nicht hormonale Verhütungsmethode ge-

wechselt und die Ursache der Erkrankung abgeklärt werden.

Rauchen

Bei Raucherinnen, die hormonhaltige Arzneimittel zur Schwangerschaftsverhütung anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko, an zum Teil schwerwiegenden Folgen von Gefäßveränderungen (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) zu erkranken. Das Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und steigendem Zigarettenkonsum zu.

Frauen, die älter als 30 Jahre sind, sollen deshalb nicht rauchen, wenn sie hormonhaltige Arzneimittel zur Verhütung einer Schwangerschaft anwenden. Wenn auf das Rauchen nicht verzichtet wird, sollen andere Verhütungsmethoden angewendet werden, besonders bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren.

Blutdruck

Ein Anstieg des Blutdrucks wurde bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) beobachtet (siehe Nebenwirkungen). Bei Frauen mit Bluthochdruck, auch in der Vorgeschichte, oder mit Bluthochdruck-bedingten Erkrankungen, einschließlich bestimmter Nierenerkrankungen, sollte eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewandt werden. Falls dennoch KOK angewendet werden, ist eine besondere Überwachung notwendig. Bei einem signifikanten Anstieg des Blutdrucks sollte die Anwendung beendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

Depressionen

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Migräne/ Kopfschmerzen

Bei erstmaligem Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen, insbesondere mit Empfindungs- bzw. Wahrnehmungsstörungen, sollte die Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) beendet und die Ursache differentialdiagnostisch abgeklärt werden. Bei Frauen mit Migräne (besonders mit Aura) kann bei der Einnahme von KOK das Risiko eines Schlaganfalls erhöht sein (vgl. Abschnitt 4.3).

Karzinome der Reproduktionsorgane

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeit-Anwendung hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen, die mit dem humanen Papillomavirus (HPV) infiziert sind, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es ist jedoch bislang nicht geklärt, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch andere Faktoren (z. B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der Anwendung mechanischer Verhütungsmethoden) beeinflusst wird.

Das Mammakarzinom gehört zu den hormonabhängigen Tumoren. Für das Mammakarzinom sind seit langem Risikofaktoren, wie z. B. familiäre Disposition, frühe Menarche, späte Menopause (nach dem 52. Lebensjahr), Nulliparität, Stillkarenz, anovulatorische Zyklen etc. bekannt. Einige davon weisen auf die Möglichkeit hormoneller Einflüsse bei der Mammakarzinomentstehung hin, wobei Geschlechtshormone die Empfindlichkeit gegenüber anderen, die Krebsentstehung begünstigenden Faktoren erhöhen können. Allerdings sind Geschlechtshormone nur einer unter verschiedenen möglichen anderen, nicht mit der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva verbundenen Risikofaktoren.

Eine Metaanalyse aus 54 epidemiologischen Studien ergab ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für die Diagnose von Brustkrebs bei Frauen, die KOK einnehmen. Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach Beendigung der KOK-Einnahme allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebskrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Brustkrebsrisiko über die Lebenszeit. Die Studien gaben keinen Aufschluss über die Ursachen. Das beobachtete erhöhte Risiko kann auf eine frühzeitigere Diagnose von Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen von KOK oder auf eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Brustkrebs, der bei Anwenderinnen diagnostiziert wird, befindet sich meist in einem weniger weit fortgeschrittenen Stadium als Brustkrebs, der bei Frauen diagnostiziert wird, die nie KOK eingenommen haben.

Gallenwegserkrankungen

Sie werden bei Langzeiteinnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) etwas häufiger beobachtet. Die mögliche Bildung von Gallensteinen unter estrogenhaltigen Präparaten wird widersprüchlich beurteilt.

Bei Frauen, die bereits einen Schwangerschaftsikerus oder einen Ikterus aufgrund der Einnahme eines KOK hatten, ist das Risiko, dass diese Erkrankung bei der Anwendung von Trigoa auftritt, erhöht (siehe Abschnitte 4.3 und 4.8).

Lebererkrankungen und hepatische Neoplasien

In seltenen Fällen sind nach der Anwendung hormonaler Wirkstoffe, wie sie auch dieses Präparat enthält, benigne (Leberadenome, fokale noduläre Hyperplasien), noch seltener maligne Lebertumoren beobachtet worden, die einzeln zu lebensgefährlichen intraabdominellen Blutungen geführt haben. Das Risiko steigt mit der Dauer der Anwendung (siehe Abschnitt 4.8).

Es liegen Berichte über Leberschäden bei Anwendung von KOK vor. Die Schwere eines Leberschadens kann gemindert werden, wenn eine durch das Arzneimittel verursachte Leberschädigung frühzeitig erkannt und das Arzneimittel abgesetzt wird. Wenn eine Leberschädigung diagnostiziert

wird, sollten die Patientinnen die Einnahme ihres KOK beenden, eine nicht hormonale Kontrazeptionsmethode anwenden und ihren Arzt konsultieren.

Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (*Upper Limit of Normal, ULN*) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Verhütungsmittel (KHK) verwendeten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Angioödem

Die Gabe von Estrogenen kann Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern, insbesondere bei Frauen mit hereditärem Angioödem.

Voraussetzung für eine Verordnung

Voraussetzung für eine Verordnung von Trigoa sind eine sorgfältige Anamnese, eine allgemeinärztliche und eine gynäkologische Untersuchung (Untersuchung der Mammae und zytologischer Abstrich). Bei der Anamnese sind zu beachten: familiäre Häufung von Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes mellitus, Gerinnungsstörungen; in der Eigenanamnese: zusätzliche Faktoren wie Rauchen und Medikamenteneinnahme. Die Kontrollen sollen auch während der KOK-Anwendung regelmäßig wiederholt werden. Der Umfang und die Häufigkeit dieser Kontrollen sollten individuell festgelegt werden. Es empfehlen sich halbjährliche, mindestens aber einmal jährliche Kontrollen. Insbesondere sollten dabei die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden: Blutdruckmessung, Untersuchung der Mammae, des Abdomens und der Beckenorgane einschließlich Zervixzytologie sowie Bestimmung relevanter Laborparameter.

Zyklusspezifische Hinweise

Zwischenblutungen:

Durchbruch- und Schmierblutungen können insbesondere während der ersten 3 Monate einer KOK-Anwendung auftreten. Die Art und Dosis des Gestagens kann von Bedeutung sein. Sollten Durchbruchblutungen nicht sistieren oder sich wiederholen, ist zum Ausschluss eines organischen Leidens eine eingehende Untersuchung mit Abrasio indiziert. Das gleiche gilt für Schmierblutungen, die mehrere Zyklen nacheinander in unregelmäßigen Abständen oder erstmalig nach längerer Anwendung von Trigoa auftreten. In diesen Fällen werden die Blutungen meist durch organische Veränderungen und nicht durch das Präparat verursacht.

Ausbleiben der Abbruchblutung:

Wenn in ganz seltenen Fällen die Abbruchblutung ausbleibt, soll die Anwendung bis zum sicheren Ausschluss einer Schwangerschaft nicht fortgesetzt werden. In diesem Fall sollte eine nicht hormonale Verhütungsmethode angewandt werden.

Ausbleiben der Menstruation nach Absetzen von Trigoa:

Nach Absetzen des Präparates kann es gelegentlich längere Zeit dauern, bis wieder ein normaler Zyklus abläuft. Bei einigen Frauen kann es zu Amenorrhoe (möglicherweise mit Anovulation) oder Oligomenorrhoe kommen, insbesondere wenn diese Zyklusstörungen früher schon aufgetreten waren.

Klinisch-chemische Normalwerte

Einige klinisch-chemische Normalwerte können durch die Einnahme hormonaler Empfängnisverhütungsmittel verändert werden. So kann sich die Blutsenkungsgeschwindigkeit erhöhen, ohne dass eine Krankheit vorliegt. Anstiege, z. B. von Serumkupfer- und Serumeisenwerten sowie der alkalischen Phosphatase, wurden neben Veränderungen anderer Laborwerte, z. B. verschiedener Leberwerte beschrieben. Die Bromsulfaleinretention kann unter der Einnahme von Ovulationshemmern gesteigert sein, so dass sie zur Beurteilung der Leberfunktion ausscheidet. Aufgrund der unter sonstige Stoffwechselwirkungen beschriebenen Zusammenhänge sind der Metopiron-Test sowie der PBJ-Gehalt im Serum bei Frauen unter hormonalen Kontrazeptiva nur bedingt aussagefähig, während der Radiojodtest unbeeinflusst bleibt.

Sonstige Stoffwechselwirkungen

Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion:

Während der Einnahme estrogenhaltiger Präparate nehmen die Bindungsproteine für Steroidhormone und Schilddrüsenhormone und damit auch die Gesamtkonzentration an Kortikosteroiden und Schilddrüsenhormonen im Plasma zu. Da jedoch der Anteil des freien, biologisch aktiven Hormons im Wesentlichen unverändert bleibt, werden die Versorgungssituation des Organismus bzw. die Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion im Allgemeinen nicht beeinflusst. Bei mit Schilddrüsenhormonen substituierten Patienten kann eine Anpassung der Dosierung erforderlich werden.

Fettstoffwechsel:

Levonorgestrel, der Gestagenanteil in Trigoa, kann zu einer Erhöhung der Lipoproteine mit geringer Dichte (LDL) führen. Die Dosierung einer bestehenden lipidsenkenden Therapie ist gegebenenfalls zu ändern. Bei Anwenderinnen mit Fettstoffwechselstörungen kann Ethinylestradiol, der Estrogenanteil, zu starken Erhöhungen der Plasmatriglyceride und nachfolgend zu Pankreatitis und anderen Komplikationen führen. Bei Frauen mit unkontrollierter Dyslipidämie sollten alternative Verhütungsmethoden in Betracht gezogen werden.

Kohlenhydratstoffwechsel:

Unter der Anwendung von oralen Kontrazeptiva wurde über das Auftreten von Glukoseintoleranz berichtet. Frauen mit verminderter Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

Andere Stoffwechselfunktionen:

Vereinzelt kann es zu Störungen des Fol-säurestoffwechsels kommen. Im Falle einer Schwangerschaft, die kurz nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums eintritt, können erniedrigte Serumfolatspiegel von klinischer Relevanz sein.

Wirkung auf die Scheidenflora:

Latente Infektionen mit *Candida albicans* oder auch mit Trichomonaden können unter oralen Kontrazeptiva exazerbieren und damit einen Fluor vaginalis begünstigen.

Hinweis

Dieses Präparat schützt nicht gegen HIV-Infektionen oder andere sexuell übertragbare Krankheiten.

Hinweise zu den sonstigen Bestandteilen Lactose und Sucrose

Dieses Arzneimittel enthält u. a. als sonstige Bestandteile Lactose und Sucrose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose- oder Fructose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol mit anderen Substanzen können die Serumkonzentration von Ethinylestradiol erhöhen oder erniedrigen. Erniedrigte Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol können häufiger zu Durchbruchblutungen und Zyklusstörungen führen und möglicherweise die Wirksamkeit von Trigoa herabsetzen. Bei gleichzeitiger Einnahme von Trigoa und Substanzen, die die Ethinylestradiolspiegel erniedrigen können, ist eine zusätzliche Anwendung nicht hormonaler Kontrazeptionsmethoden (Barrieremethoden) wie z. B. Kondome zu empfehlen. Bei einer Langzeittherapie mit solchen Substanzen sollte vorzugsweise auf nicht hormonale Verhütungsmethoden zurückgegriffen werden.

Nach Beendigung der Einnahme von Substanzen, die die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erniedrigen können, ist eine nicht hormonale Kontrazeptionsmethode (Barrieremethode) für mindestens weitere 7 Tage notwendig. Eine längere, zusätzliche Anwendung von nicht hormonalen Kontrazeptionsmethoden ist für solche Substanzen anzuraten, die über eine Induktion hepatisch-mikrosomaler Enzyme die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erniedrigen. In manchen Fällen kann es in Abhängigkeit von der Dosierung, der Dauer der Anwendung und der Eliminationsrate mehrere Wochen dauern, bis die Enzyminduktion vollständig abgeklungen ist.

Folgende Substanzen können die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erniedrigen:

- alle Substanzen, die die Verweildauer im Gastrointestinaltrakt verringern
- Substanzen, die mikrosomale Enzyme induzieren, wie z.B. Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Barbituraten, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Oxcarbazepin, Topiramidat und

Felbamat), Griseofulvin, Modafinil, einige Protease-Inhibitoren, Johanniskraut, Ritonavir

Folgende Substanzen können die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erhöhen:

- Atorvastatin
- Substanzen, die Cytochrom-P450-3A4-Isoenzyme inhibieren, wie Indinavir und Fluconazol
- Kompetitive Inhibitoren der Sulfatierung von Ethinylestradiol, wie Ascorbinsäure und Paracetamol

Ethinylestradiol kann die Metabolisierung anderer Substanzen über die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme oder über in der Leber erfolgende Konjugationsreaktionen, insbesondere der Konjugation mit Glucuronsäure beeinflussen. Daher kann die Plasma- oder Gewebekonzentration entweder erhöht (z. B. Cyclosporin, Theophyllin, Corticosteroide) oder erniedrigt sein (z. B. Lamotrigin).

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann infolge einer Beeinflussung der Glukosetoleranz verändert sein.

Troleandomycin kann das Risiko einer intrahepatischen Cholestase erhöhen.

Pharmakodynamische Gegenanzeigen

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb müssen Trigoa Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit Trigoa wieder begonnen werden.

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Präparate sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Trigoa hin überprüft werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter der Anwendung eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Die vorausgegangene Einnahme des Arzneimittels ist jedoch kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch.

Die Wirkstoffe von Trigoa treten in die Plazenta und den Feten über. Alle bisherigen Untersuchungen haben ergeben, dass die Einnahme Estrogen-Gestagen-haltiger Präparate während der Schwangerschaft, auch in der frühen Phase, das Risiko von Fehlbildungen nicht erhöht. Trotzdem sind Sexualsteroid in der Schwangerschaft kontraindiziert, da nicht völlig ausgeschlossen werden kann, dass der Fetus geschädigt wird. Vor Beginn einer Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva ist sicherzustellen, dass keine Schwangerschaft besteht.

Jede Frau sollte darauf hingewiesen werden, dass beim Ausbleiben der Abbruchblutung sofort ein Arzt zu konsultieren ist; die Einnahme von Trigoa ist in diesen Fällen zu unterbrechen.

Epidemiologische Studien ergaben kein erhöhtes Fehlbildungsrisiko für Kinder von Frauen, die vor der Schwangerschaft kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen hatten.

Stillzeit

Das Arzneimittel sollte nicht in der Stillzeit angewendet werden. Bei Anwendung während der Stillzeit ist zu bedenken, dass die Milchproduktion reduziert sein kann. Geringste Wirkstoffmengen gehen in die Milch über. Dabei wurden bei gestillten Kindern Nebenwirkungen wie Gelbsucht und Brustvergrößerung berichtet. Wenn möglich, sollten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Trigoa hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die Einnahme hormonaler Empfängnisverhütungsmittel ist mit einem erhöhten Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Krankheiten (z. B. venöse Thrombosen, Lungenembolien, zerebrovaskuläre Ereignisse [ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall, transiente ischämische Attacke], Herzinfarkt) verbunden. Dieses Risiko kann durch zusätzliche Faktoren (Rauchen, Bluthochdruck, Störung der Blutgerinnung oder des Fettstoffwechsels, erhebliches Übergewicht, Krampfaderen, vorausgegangene Venenentzündungen und Thrombosen) weiter erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Über das Vorkommen von Brustkrebs, Gebärmutterhalskrebs sowie gutartigen Lebertumoren (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, hepatische Adenome) siehe Abschnitt 4.4.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

- Sehr häufig (≥ 1/10)
- Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)
- Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)
- Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
- Sehr selten (< 1/10.000)
- Häufigkeit unbekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Infektionen und parasitäre Erkrankungen

Häufig: Vaginitis, einschließlich Candidiasis, Fluor vaginalis

Erkrankungen des Immunsystems

Selten: Anaphylaktische/ anaphylaktische Reaktionen, darunter sehr seltene Fälle von Urtikaria, Quincke Ödem und schweren Reaktionen mit Atem- und Kreislaufsymptomen

Sehr selten: Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

- Häufig: Gewichtsveränderungen (Zu- oder Abnahme)
- Gelegentlich: Veränderungen der Blutfettwerte, einschließlich Hypertriglyceridämie
- Selten: Glukoseintoleranz, Verringerung des Serumfolatspiegels
- Sehr selten: Verschlechterung einer Porphyrie

Erkrankungen des Nervensystems

- Sehr häufig: Kopfschmerzen (einschließlich Migräne)
- Häufig: Stimmungsschwankungen, einschließlich depressiver Verstimmungen, Nervosität, Schwindelgefühl, Veränderung der Libido
- Sehr selten: Chorea oder Verschlechterung einer Chorea

Augenerkrankungen

- Selten: Kontaktlinsenunverträglichkeit
- Sehr selten: Sehnervenentzündung**, Thrombose der Retinagefäße

Herzkrankungen

- Gelegentlich: Blutdruckanstieg

Gefäßerkrankungen

- Sehr selten: Verschlechterung variköser Venen

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

- Häufig: Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerz
- Gelegentlich: Abdominalkrämpfe, Blähungen, Änderung des Appetits (gesteigert/ verringert)
- Häufigkeit unbekannt: Ischämische Kolitis, chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

Leber- und Gallenerkrankungen

- Selten: Cholestatischer Ikterus
- Sehr selten: Gallenblasenerkrankungen, einschließlich Gallensteine*, Pankreatitis, hepatozelluläre Karzinome
- Häufigkeit unbekannt: Leberschaden (z.B. Hepatitis, Leberfunktionsstörung)

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

- Häufig: Akne
- Gelegentlich: Exanthem, Chloasma (Melasma), möglicherweise persistierend, Hirsutismus, Alopezie
- Selten: Erythema nodosum
- Sehr selten: Erythema multiforme

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

- Sehr selten: Hämolytisch-urämisches Syndrom

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

- Sehr häufig: Durchbruch-, Schmierblutungen
- Häufig: Brustschmerzen, Empfindlichkeit der Brüste, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion, Dysmenorrhoe, Veränderung des menstruellen Blutflusses,

Veränderungen des zervikalen Ektropiums und Änderungen der zervikalen Sekretion, Amenorrhoe

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

- Häufig: Flüssigkeitsretention/ Ödeme
- * KOK können eine vorbestehende Gallenblasenerkrankung verschlechtern oder die Entwicklung dieser Erkrankung bei zuvor asymptomatischen Frauen beschleunigen.
- ** Eine Sehnervenentzündung kann zu teilweisem oder vollständigem Verlust des Sehvermögens führen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: <http://www.bfarm.de> anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung mit oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Benommenheit, Bauchschmerzen, Schläfrigkeit/ Müdigkeit; bei Frauen kann eine Entzugsblutung auftreten. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Eine weitere Behandlung der Überdosierung erfolgt, falls erforderlich, symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Orale Estrogen-Gestagen-Kombinationskontrazeptiva, ATC-Code: G03AA07

Wesentlich für die Wirkung von Trigoa ist der dosisabhängige suppressive Effekt von Ethinylestradiol und Levonorgestrel auf die Sekretion des follikelstimulierenden Hormons (FSH) und des Luteinisierungshormons (LH). Dadurch werden Follikelwachstum und Ovulation verhindert.

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol ist ein oral stark wirksames synthetisches Estrogen. Wie das natürlich vorkommende Estradiol wirkt Ethinylestradiol auf die Epithelien der weiblichen Genitalorgane proliferativ. Es stimuliert die Produktion des Zervixschleims, vermindert seine Viskosität und steigert seine Spinnbarkeit. Ethinylestradiol fördert das Wachstum der Ductus lactiferi und hemmt die Laktation. Ethinylestradiol stimuliert die Proliferation des Harntraktepithels, steigert die Kollagensynthese in der Haut und die extrazelluläre Flüssigkeitsretention. Ethinylestradiol beeinflusst Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels, der Hämostase, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie die Serumbindungsproteine.

Levonorgestrel

Levonorgestrel als die biologisch wirksame D-Konfiguration von Norgestrel hat eine sehr hohe Gestagenpotenz. Der wichtigste progestative Effekt ist die sekretorische Umwandlung des Endometriums. Die Transformationsdosis bei einer ausreichend mit Estrogenen vorbehandelten ovariectomierten Frau wird mit 5 bis 6 mg angegeben. Levonorgestrel bremst die Gonadotropinsekretion im Hypophysenvorderlappen. Die Ovulationshemmdosis liegt bei 0,06 mg täglich.

Die antiestrogene Komponente äußert sich in einer deutlichen Abnahme der Spinnbarkeit des Zervixschleims und einem Verschwinden der Farnkrautkristallisation.

Androgene Partialwirkung

Die sehr geringe androgene Eigenschaft von Levonorgestrel wird bei den zur Kontrazeption erforderlichen Mengen klinisch noch nicht wirksam.

Bei den zur oralen Kontrazeption vorwiegend verwendeten Gestagenen handelt es sich um 19-Nortestosteroderivate, die alle im Tierversuch eine androgene Partialwirkung haben.

Klinisch tritt diese jedoch praktisch nie in Erscheinung, weil vergleichsweise nur geringe Dosierungen für die schwangerschaftsverhütende Wirkung erforderlich sind. Andererseits führen kombinierte orale Kontrazeptiva zu einer Suppression der endogenen Androgenproduktion im Ovar. Zudem steigt das SHBG im Plasma an, so dass die Bindungskapazität für Androgene erhöht ist und damit weniger freies Testosteron in der Peripherie zur Verfügung steht. Androgenbedingte Symptome, wie z.B. Akne, bessern sich daher eher unter Trigoa.

Ähnlich dem Progesteron besitzt Levonorgestrel einen thermogenetischen Effekt.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ethinylestradiol

Resorption

Nach oraler Einnahme wird Ethinylestradiol schnell resorbiert und in der Dünndarmwand sowie in der Leber zu 50 bis 60% vorwiegend zu Sulfatmetaboliten umgewandelt (first-pass-Effekt). Ethinylestradiol ist daher nur zu 40 bis 45% bioverfügbar.

Verteilung

Die maximalen Plasmakonzentrationen werden innerhalb der ersten 2 Stunden nach oraler Applikation erreicht. Die Halbwertszeiten in der Verteilungsphase schwanken zwischen 1 und 3 Stunden und in der Eliminationsphase zwischen 10 und 27 Stunden.

Ethinylestradiol wird von den Rezeptoren der verschiedenen Zielorgane wie Hypophyse und Uterus mit hoher Affinität gebunden. 96 bis 98% des freien Ethinylestradiols im Plasma liegen in einer unspezifischen Albuminbindung vor.

Biotransformation

Die Metabolisierung erfolgt hauptsächlich als Hydroxylierungsreaktionen.

Elimination

Die Ausscheidung der mit Glucuron- und/oder Schwefelsäure konjugierten Metaboli-

ten erfolgt bis zu 60 % über die Niere. Etwa 40 % werden über den Stuhl ausgeschieden.

Über die Muttermilch können etwa 0,02 % der mütterlichen Dosis auf den Säugling übertragen werden.

Levonorgestrel

Resorption

Nach oraler Gabe wird Levonorgestrel schnell und vollständig resorbiert. Maximale Serumspiegel sind 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht. Ein first-pass-Effekt wurde nicht gefunden. Die Halbwertszeit wurde in der Verteilungsphase mit 2 Stunden und in der Eliminationsphase mit 10 bis 24 Stunden bestimmt. Die Plasma-Clearance beträgt 106 ml/h/kg.

Verteilung

Levonorgestrel liegt im Serum zu 50 % an Albumin und zu 47,5 % an das Sexualhormon-bindende Globulin (SHBG) gebunden vor.

Biotransformation

Levonorgestrel wird in Form reduzierter und/ oder hydroxylierter Metaboliten vorwiegend mit Glucuron- und Schwefelsäure konjugiert ausgeschieden.

Elimination

Die Exkretion erfolgt etwa je zur Hälfte über den Harn und den Stuhl.

Über die Muttermilch können etwa 0,1 % der mütterlichen Dosis auf den Säugling übertragen werden.

Bioverfügbarkeit

Nach oraler Anwendung beträgt die systemische Bioverfügbarkeit von Levonorgestrel nahezu 100 %, von Ethinylestradiol 40–60 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol und Levonorgestrel ist gut bekannt. Entsprechende Studien ergaben keine Risiken für die vorschriftsgemäße Anwendung zusätzlich zu denen, welche an anderer Stelle dieser Fachinformation bereits diskutiert werden.

Verschiedene *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen ergaben für Ethinylestradiol und für Levonorgestrel bislang keine relevanten Hinweise auf mutagene Eigenschaften.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hellbraune Dragées: Lactose-Monohydrat, Povidon K 25, K 90, Magnesiumstearat, Sucrose (Saccharose), Talkum, Macrogol 6000, Calciumcarbonat, Glycerol 85 %, Montanglycolwachs, Maisstärke, Titandioxid (E 171), Eisenoxidhydrat (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172)

Weißer Dragées: Lactose-Monohydrat, Povidon K 25, K 90, Magnesiumstearat, Sucrose (Saccharose), Talkum, Macrogol 6000, Calciumcarbonat, Montanglycolwachs, Maisstärke

Ockerfarbene Dragées: Lactose-Monohydrat, Povidon K 25, K 90, Magnesiumstearat, Sucrose (Saccharose), Talkum, Macrogol 6000, Calciumcarbonat, Glycerol 85 %, Montanglycolwachs, Maisstärke, Titandioxid (E 171), Eisenoxidhydrat (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Kalenderpackung mit
1 × 21 Dragées N 1
3 × 21 Dragées N 2
6 × 21 Dragées N 3

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

PFIZER PHARMA PFE GmbH
Linkstr. 10
10785 Berlin
Tel.: 0800 8535555
Fax: 0800 8545555

8. ZULASSUNGSNUMMER

33599.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
14. August 1995
Datum der Verlängerung der Zulassung:
16. Februar 2001

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2018

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt