

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

**TRINOVUM®**, Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe:

Norethisteron und Ethinylestradiol

1 Zykluspackung enthält 7 weiße, 7 hellrosa und 7 rosa Tabletten

1 weiße Tablette enthält:  
 0,50 mg Norethisteron  
 0,035 mg Ethinylestradiol

1 hellrosa Tablette enthält:  
 0,75 mg Norethisteron  
 0,035 mg Ethinylestradiol

1 rosa Tablette enthält:  
 1,0 mg Norethisteron  
 0,035 mg Ethinylestradiol

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose und Gelborange S (nur hellrosa und rosa Tabletten)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

7 runde, abgeflachte, weiße Tabletten mit der Prägung „C 535“ auf beiden Seiten.

7 runde, abgeflachte, hellrosa Tabletten mit der Prägung „C 735“ auf beiden Seiten.

7 runde, abgeflachte, rosa Tabletten mit der Prägung „C 135“ auf beiden Seiten.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonale Kontrazeption für die Frau.

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung

#### 4.2.1 Erwachsene

Um die maximale kontrazeptive Wirksamkeit zu erreichen, müssen TRINOVUM Tabletten genau wie vorgeschrieben und zur jeweils gleichen Tageszeit, z. B. vor dem Schlafengehen, eingenommen werden. Die Tabletten werden ohne Unterbrechung folgendermaßen eingenommen:

Eine Packung TRINOVUM enthält für die ersten 7 Tage sieben weiße Tabletten, für die zweiten 7 Tage sieben hellrosa und die letzten 7 Tage sieben rosa Tabletten. Die Einnahme jeweils einer Tablette erfolgt, beginnend mit einer weißen Tablette, täglich für die Dauer von 21 Tagen jeweils zur gleichen Uhrzeit mit etwas Wasser. Nachdem die letzte rosa Tablette eingenommen wurde, erfolgt eine Einnahmepause von 7 Tagen, in der es gewöhnlich zu einer Entzugsblutung kommt (normalerweise 2–4 Tage nach Einnahme der letzten Tablette). Nach dieser 7-tägigen Einnahmepause wird die Einnahme von TRINOVUM mit einer weißen Tablette aus einer neuen Packung beginnend wieder aufgenommen und zwar unabhängig vom Einsetzen und der Dauer der Entzugsblutung.

Beim ersten Anwendungszyklus sollte die Einnahme am ersten Tag der Menstruation beginnen.

Bei vorschriftsmäßiger Einnahme von TRINOVUM besteht ab dem ersten Tag der Einnahme ein sicherer Konzeptionsschutz, auch während der 7-tägigen Einnahmepause.

#### 4.2.2 Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Verträglichkeit von TRINOVUM Tabletten wurde für Frauen im reproduktiven Alter ermittelt. Die pubertäre Entwicklung in den ersten Jahren nach der Menarche wird durch die Anwendung niedrig dosierter oraler Ovulationshemmer nicht beeinträchtigt. Deshalb können auch sehr junge Frauen – selbst wenn noch keine regelmäßigen Zyklen ablaufen – TRINOVUM einnehmen, sofern eine zuverlässige Kontrazeption erforderlich ist. Die Einnahme von TRINOVUM vor der Menarche ist nicht indiziert.

#### 4.2.3 Ältere Frauen

Die Anwendung des Produktes von Frauen in der Post-Menopause ist nicht indiziert.

Art der Anwendung

#### 4.2.4 Beginn der Einnahme von TRINOVUM

*Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva im letzten Monat:*

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen.

Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und Tag 5 begonnen wird, sollte zusätzlich während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine nicht-hormonale Methode der Kontrazeption angewendet werden.

*Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption (kombiniertes orales Kontrazeptivum [KOK], Vaginalring, transdermales Pflaster):*

Je nach Art des zuvor angewendeten KOK soll die Einnahme von TRINOVUM entweder am Tag nach dem üblichen Tabletten-freien Intervall, das auf die Anwendung der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoff-freien Tablette des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden. Falls mehr als 7 Tage zwischen der Einnahme der letzten Pille des vorherigen und der Einnahme der ersten Pille des neuen Anwendungszyklus liegen sollten, muss so lange zusätzlich ein nicht-hormonales Kontrazeptivum angewendet werden, bis 7 Pillen ohne Unterbrechung eingenommen wurden. Hatte die Anwenderin während eines solchen verlängerten pillenfreien Intervalls Geschlechtsverkehr, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so soll mit der Einnahme von TRINOVUM am Tag nach dem üblichen Ring- bzw. Pflaster-freien Intervall begonnen werden.

*Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat):*

Bei einem Wechsel von einem oralen Kontrazeptivum, das nur ein Gestagen enthält („Minipille“), auf TRINOVUM, muss mit TRI-

NOVUM direkt im Anschluss an die letzte Minipille begonnen werden. Die Umstellung von einem Implantat muss am Tag des Entfernens und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Einnahme von TRINOVUM zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

#### 4.2.5 Anwendung nach einem Abort oder einer Entbindung

*Nach einem Abort im ersten Trimenon*

Es kann sofort mit der Einnahme von TRINOVUM begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich. Es wird darauf hingewiesen, dass innerhalb von 10 Tagen nach einem Abort eine Ovulation stattfinden kann.

*Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon*

Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung folgenden Zeitraum das Risiko thromboembolischer Ereignisse erhöht ist (siehe Abschnitt 4.4.3), sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht früher als 21 bis 28 Tage nach einer Geburt bei nicht stillenden Frauen oder nach einem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Während der ersten 7 Einnahmetage soll zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

#### 4.2.6 Empfehlungen bei ausgelassenen Tabletten

Bei Auslassen einer Tablette (der Einnahmezyklus erfordert eine regelmäßige Einnahme in Abständen von 24 Stunden) ist die Einnahme sofort nach Bemerkung nachzuholen. Die nächste Tablette sollte wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Das bedeutet, dass ggf. 2 Tabletten an einem Tag eingenommen werden müssen.

Wurden zwei TRINOVUM Tabletten während der ersten oder zweiten Einnahmewoche vergessen, müssen zwei Tabletten unverzüglich und zwei Tabletten am nächsten Tag zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Danach wird die Einnahme wie vorgeschrieben fortgesetzt. Zusätzlich muss eine nicht-hormonale Methode der Kontrazeption durchgeführt werden, bis TRINOVUM ohne Unterbrechung über 7 aufeinander folgende Tage eingenommen wurde.

Wurden zwei Tabletten im Verlauf der dritten Einnahmewoche vergessen, sollten die übrigen Tabletten der angebrochenen TRINOVUM-Packung verworfen und am selben Tag ein neuer Einnahmezyklus aus einer neuen Packung begonnen werden. Zusätzlich muss eine nicht-hormonale Methode der Kontrazeption durchgeführt werden, bis TRINOVUM an 7 aufeinander folgenden Tagen eingenommen wurde.

Wurden drei oder mehr Tabletten im Verlauf der drei Einnahmewochen vergessen, sollten die übrigen Tabletten der angebrochenen TRINOVUM-Packung verworfen und am selben Tag ein neuer Einnahmezyklus

aus einer neuen Packung begonnen werden. Zusätzlich muss eine nicht-hormonale Methode der Kontrazeption durchgeführt werden, bis TRINOVUM an 7 aufeinander folgenden Tagen eingenommen wurde.

#### 4.2.7 Verhalten bei Durchfall und Erbrechen

Bei Erbrechen innerhalb der ersten drei Stunden nach Tabletteneinnahme oder bei hochgradiger Diarrhö über mehr als 24 Stunden kann die kontrazeptive Wirkung für den Rest des Zyklus eingeschränkt sein. In diesen Fällen muss eine andere, nicht-hormonale Methode der Kontrazeption durchgeführt werden, bis TRINOVUM über 7 aufeinander folgende Tage eingenommen wurde. Bei Persistieren von Erbrechen und/oder Diarrhö sollte ein Arzt aufgesucht werden, weil die Wirksamkeit des oralen Kontrazeptivums eingeschränkt sein kann.

#### 4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe, Gelborange S oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Raucherinnen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Gefäß- und Herzerkrankungen

- Thrombophlebitis, thromboembolische Erkrankungen,
- zerebrovaskuläre oder koronare arterielle Erkrankungen, klinische Komplikationen bei Herzklappenerkrankungen, persistierende Blutdruckwerte  $\geq 160$  mmHg systolisch oder  $\geq 100$  mmHg diastolisch.
- Bekannte ererbte und erworbene Thrombophilie (siehe Abschnitt 4.4).

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann, abhängig von Typ und Schweregrad, eine Kontraindikation darstellen (siehe Abschnitt 4.4).

#### Lebererkrankungen

- cholestatischer Ikterus oder Pruritus während einer früheren Schwangerschaft oder Estrogen-Gestagen-Behandlung,
- akute oder chronische Lebererkrankung mit anomaler Leberfunktion, (u. a. Dubin-Johnson-, Rotor-Syndrom),
- Störungen der Gallenausscheidung (Cholestase, auch in der Vorgeschichte).

#### Endokrine Erkrankungen

- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht.

#### Stoffwechselerkrankungen

- Angeborene Fettstoffwechselstörungen, Adipositas per magna, Diabetes mellitus mit Gefäßbeteiligung.

#### Tumore

- Mammakarzinom, Endometriumkarzinom oder andere sexualhormonabhängige Neoplasien, auch nach Behandlung bzw. Verdacht darauf,
- vorausgegangene oder bestehende Adenome oder Karzinome der Leber.

#### Andere Veränderungen

- Migräne mit fokaler Aura, vaginale Blutungen oder blutiger Ausfluss unbekannter Ursache.

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Orale Kontrazeptiva schützen nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten.

Vor der Anwendung von TRINOVUM und in regelmäßigen Abständen während der Anwendung wird eine gründliche allgemeinarztliche und gynäkologische Untersuchung angeraten. Insbesondere sollten dabei die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden: Blutdruckmessung, Untersuchung der Mammæ, des Abdomens und der Beckenorgane, einschließlich Zervixzytologie sowie Bestimmung relevanter Laborparameter. Dabei sollte eine komplette medizinische und Familienanamnese erhoben werden. Wiederholte Durchbruchblutungen oder unerwartete genitale Blutungen bedürfen einer Abklärung.

#### 4.4.1 Vorerkrankungen

Wegen der Möglichkeit erheblicher Gesundheitsschäden durch thromboembolische Ereignisse oder arterielle Thrombosen (siehe Abschnitt 4.8 „Gefäß- und Herzerkrankungen“) sind Risikofaktoren (z. B. Varikose, vorausgegangene Thrombophlebitis und Thrombosen, längere Immobilisation, große Operationen, Herzerkrankungen, Hypertonie (persistierende Blutdruckwerte  $\geq 140$  mmHg systolisch oder Blutdruckwerte  $\geq 90$ – $99$  mmHg diastolisch), Adipositas, Störungen der Blutgerinnung, Rauchen, Hyperlipidämie) sorgfältig zu ermitteln und in die Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels einzubeziehen (siehe Abschnitt 4.4.3).

#### 4.4.2 Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern

- Herz- und Nierenerkrankungen, da der Wirkstoff Ethinylestradiol zu einer Flüssigkeitsretention führen kann
- oberflächliche Phlebitiden, stark ausgeprägte Neigung zu Varikose, periphere Durchblutungsstörungen, da diese mit dem Auftreten von Thrombosen vergesellschaftet sein können
- Blutdruckanstieg (auf über 140/90 mmHg)
- Fettstoffwechselstörungen. Bei Anwenderinnen mit Fettstoffwechselstörungen kann Ethinylestradiol, der Estrogenanteil, zu starken Erhöhungen der Plasmatriglyceride und nachfolgend zu Pankreatitis und anderen Komplikationen führen (siehe Abschnitt 4.3).
- Sichelzellenanämie
- vorausgegangene Lebererkrankungen
- Gallenblasenerkrankungen
- Migräne
- Depressionen. Es ist abzuklären, ob die Depression mit der Anwendung von TRINOVUM in Zusammenhang steht. Gegebenenfalls sind andere, nicht hormonale Verhütungsmethoden anzuwenden.
- Verminderte Glucosetoleranz/Diabetes mellitus. Da KOK die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz beeinflussen können, ändert sich möglicherweise die erforderliche Dosis von Insulin oder anderen Antidiabetika.
- Raucherinnen
- Epilepsie. Bei einer Zunahme epileptischer Anfälle unter TRINOVUM sollte die

Anwendung anderer kontrazeptiver Methoden in Betracht gezogen werden.

- Chorea minor (Sydenham)
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
- hämolytisch-urämisches Syndrom
- Uterus myomatosus
- Otosklerose
- längere Immobilisierung (siehe auch Abschnitt 4.4.1)
- Adipositas
- Lupus erythematosus
- Frauen ab 40 Jahre (siehe auch Abschnitt 4.4.3)

**Weitere Erkrankungen, bei denen eine besondere ärztliche Überwachung erforderlich ist:**

- Asthma
- Mastopathie
- Endometriose
- Multiple Sklerose
- Tetanie
- Porphyrie

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten TRINOVUM nicht einnehmen.

#### 4.4.3 Thromboembolische und andere vaskuläre Erkrankungen

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 Schwangerschaften geschätzt wird. In 1–2% der Fälle führt eine VTE zum Tode. Es ist nicht bekannt, welchen Einfluss TRINOVUM im Vergleich zu anderen KOK auf das VTE-Risiko hat.

Bezüglich postoperativer thromboembolischer Komplikationen wurde eine zwei- bis vierfache Erhöhung des relativen Risikos bei Anwendung oraler Kontrazeptiva berichtet. Das relative Risiko für venöse Thrombosen ist bei Frauen mit prädisponierenden Faktoren doppelt so hoch wie bei Frauen ohne diese Faktoren. Wenn möglich, sollte die Einnahme oraler Kontrazeptiva von sechs Wochen vor einer elektiven Operation, die mit einem erhöhten Thromboembolie-Risiko verbunden ist, bis zwei Wochen nach vollständiger Remobilisierung unterbrochen werden.

Es hat klinische Berichte zum Auftreten von Retinathrombosen in Zusammenhang mit einer Anwendung oraler Kontrazeptiva gegeben. Deshalb sollten orale Kontrazeptiva bei Verschwommensehen, Doppelbildern, unerklärbarem vorübergehenden, teilweisem oder vollständigem Verlust des Sehvermögens, bei Papillenödem oder retinalen Gefäßveränderungen abgesetzt werden. Es sind sofort angemessene diagnostische und therapeutische Maßnahmen zu ergreifen.

Das erhöhte Risiko für venöse Thrombosen oder Thromboembolien (z. B. Lebervenen-thrombose (Budd-Chiari-Syndrom), Retinathrombose) kann durch zusätzliche Faktoren

(Rauchen, Bluthochdruck, Blutgerinnungsstörungen, Fettstoffwechselstörungen, erhebliches Übergewicht, vorausgegangene Operationen, Varikose, vorausgegangene Thrombophlebitis oder Thrombosen) weiter gesteigert werden. Eine besondere Überwachung ist deshalb erforderlich.

Das relative Risiko für arterielle Thrombosen (z. B. Schlaganfall, Herzinfarkt, Lungenarterien- oder Thromboembolie) ist bei Vorliegen folgender prädisponierender Faktoren erhöht und erfordert eine besondere Überwachung:

- zunehmendes Alter,
- Rauchen,
- Adipositas,
- Hypertonie,
- Hyperlipidämie,
- Diabetes mellitus,
- Gestose in der Anamnese.

Das Risiko schwerwiegender kardiovaskulärer Nebenwirkungen nimmt mit dem Alter und zunehmendem Zigarettenkonsum zu. Es ist bei Raucherinnen über 35 Jahre sehr ausgeprägt. Raucherinnen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, sollte deshalb dringend angeraten werden, das Rauchen aufzugeben. Wenn auf das Rauchen nicht verzichtet wird, sollten andere Verhütungsmethoden angewendet werden, besonders bei Vorliegen weiterer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.3).

Bei ersten Anzeichen einer Thrombophlebitis, Thrombose oder Thromboembolie, akuten sensorischen Ausfällen (Hörstörungen u. ä.), motorischen Störungen (insbesondere Lähmungen), Erkrankungen der Hirngefäße oder Myokardinfarkt muss TRINOVUM sofort abgesetzt werden.

Symptome einer venösen oder arteriellen Thrombose können sein:

- ungewöhnliche Schmerzen oder Schwellungen an einem Bein,
- plötzlich einsetzende starke Schmerzen in der Brust, möglicherweise in den linken Arm ausstrahlend,
- plötzlich auftretende Atemnot,
- plötzlich auftretender Husten,
- ungewöhnliche, starke oder anhaltende Kopfschmerzen,
- plötzlicher partieller oder kompletter Sehverlust,
- Diplopie,
- undeutliche Sprache oder Aphasie,
- Vertigo,
- Kollaps mit oder ohne fokalem Krampfanfall,
- plötzliche Schwäche oder ausgeprägtes Taubheitsgefühl einer Körperseite oder eines Körperteils,
- Störungen der Motorik,
- „akutes“ Abdomen.

Bei einigen Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, wurde über erhöhten Blutdruck berichtet. Studien mit Formulierungen, die 50 µg oder mehr Estrogen enthielten, zeigten, dass der Blutdruckanstieg sowohl bei älteren Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva als auch bei Langzeitanwendung wahrscheinlicher ist. Bei vielen Frauen sinkt der erhöhte Blutdruck nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums wieder auf Normalwerte ab. Hypertonie ist bei ehemaligen Anwenderinnen nicht häufiger als bei Frauen,

die nie orale Kontrazeptiva eingenommen haben.

Bei Frauen mit Bluthochdruck (persistierender systolischer Wert von 140–159 oder persistierender diastolischer Wert von 90–99 mmHg) sollte der Blutdruck gut eingestellt sein, bevor mit der Anwendung oraler Kontrazeptiva begonnen wird. Die Einnahme sollte bei einer wesentlichen persistierenden und nicht adäquat zu kontrollierenden Blutdruckerhöhung ( $\geq 160$  mmHg systolisch oder  $\geq 100$  mmHg diastolisch) abgebrochen werden (siehe auch Abschnitt 4.3). Im Allgemeinen sollten Frauen, die während einer Therapie mit hormonalen Kontrazeptiva Bluthochdruck entwickeln, auf ein nicht-hormonales Kontrazeptivum umgestellt werden. Wenn andere kontrazeptive Methoden nicht geeignet sind, kann die hormonale kontrazeptive Therapie kombiniert mit einer antihypertensiven Therapie fortgeführt werden. Während der Therapie mit hormonalen Kontrazeptiva werden regelmäßige Kontrollen des Blutdrucks empfohlen.

#### 4.4.4 Leber- und Gallenerkrankungen

Nach Abklingen einer Hepatitis (Normalisierung der Leberparameter) sollten sechs Monate vergehen, bevor man orale Kontrazeptiva anwendet.

Die Inzidenz sowohl von benignen als auch malignen Lebertumoren (hepatische Adenome und hepatozelluläre Karzinome) ist niedrig. Fall-Kontrollstudien haben gezeigt, dass das Risiko, an diesen Tumoren zu erkranken, mit der Anwendung und Dauer der Anwendung von oralen Kontrazeptiva steigen kann. Rupturen benignen, hepatischer Adenome können durch intraabdominelle Blutungen zum Tode führen.

Bei Anwendung oraler Kontrazeptiva wurde über Gallenblasenerkrankungen einschließlich Gallenblasenentzündung und Gallensteine berichtet.

Starke Oberbauchbeschwerden, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung (siehe Abschnitt 4.8), Ikterus, Hepatitis, generalisierter Pruritus, Cholestase sowie auffällige Leberfunktionswerte sind Gründe für das sofortige Absetzen von TRINOVUM.

#### 4.4.5 Karzinome der Reproduktionsorgane und der Brust

Im Falle ungeklärter, persistierender oder rezidivierender anomaler Vaginalblutungen sollten angemessene Maßnahmen ergriffen werden, um eine Malignität auszuschließen.

Zur Inzidenz von Brust-, Endometrium-, Ovarial- und Zervixkarzinomen bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva wurden zahlreiche epidemiologische Studien durchgeführt. Einige Studien haben ein erhöhtes relatives Risiko für Brustkrebs bei Frauen jüngeren Alters erkennen lassen. Dieses scheint im Zusammenhang mit der Dauer der Einnahme zu stehen.

Eine Meta-Analyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich wieder auf

das altersentsprechende Grundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebskrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Das möglicherweise erhöhte Brustkrebsrisiko sollte mit den Frauen besprochen und gegen die Vorteile der Anwendung von KOK abgewogen werden.

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeit-Anwendung hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen, die mit humanem 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.

#### 4.4.6 Auswirkungen auf den Stoffwechsel

Orale Kontrazeptiva können die Glucosetoleranz herabsetzen. Aus diesem Grunde sollten prädiabetische und besonders Frauen mit Diabetes mellitus sorgfältig überwacht werden, wenn sie orale Kontrazeptiva anwenden.

Bei einem kleinen Anteil der Frauen, die orale Kontrazeptiva einnehmen, tritt eine persistierende Hypertriglyceridämie auf. Auch über veränderte Serum-Triglycerid- und Lipoprotein-Spiegel wurde berichtet.

#### 4.4.7 Kopfschmerzen

Das Neuauftreten oder die Exazerbation einer Migräne oder die Entwicklung von Kopfschmerzen mit einem neuen Muster, das rezidivierend, persistierend oder schwerwiegend ist, erfordert das Absetzen des oralen Kontrazeptivums und eine Abklärung der Ursachen.

#### 4.4.8 Unregelmäßige Blutungen

##### Durchbruch- oder Schmierblutungen oder Ausbleiben der Entzugsblutung

wurden bei Anwenderinnen von KOK beobachtet, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Einnahmedauer von ungefähr drei Monaten sinnvoll. Die Art und Dosis des Gestagens kann hierfür von Bedeutung sein. Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen, sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen und, wie bei jeder ungewöhnlichen vaginalen Blutung, geeignete diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und einer Schwangerschaft ergriffen werden. Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann TRINOVUM weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden. Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei einigen Anwenderinnen kann es zu einem **verlängerten Zyklus** kommen oder die **Entzugsblutung** während der Einnahmepause ausbleiben, besonders wenn ein solcher Zustand früher auch schon vorlag.

Wenn TRINOVUM vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2.1 eingenommen wurde oder die Entzugsblutung in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Nach dem **Absetzen** von hormonalen Kontrazeptiva kann es längere Zeit dauern, bis wieder ein normaler Zyklus abläuft.

#### 4.4.9 Chloasma

Gelegentlich kann es zu einem Chloasma kommen, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Anwenderinnen mit einer Neigung zu Chloasma sollten sich während der Anwendung von TRINOVUM nicht der Sonne oder ultravioletter Strahlung aussetzen. Ein Chloasma ist häufig nicht voll reversibel.

#### 4.4.10 Andere Gründe für das sofortige Absetzen

Epileptische Krampfanfälle, Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie, starkes Wachstum eines Uterusleiomyoms, eingetretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

##### 4.5.1 Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol und Norethisteron, den Wirkstoffen von TRINOVUM, mit anderen Arzneimitteln können die Plasmakonzentrationen der beiden kontrazeptiven Hormone erhöhen oder erniedrigen.

##### 4.5.1.1 Änderung der kontrazeptiven Wirksamkeit durch gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Einige Arzneimittel oder pflanzliche Produkte können zu verminderten Plasmakonzentrationen kontrazeptiver Hormone führen und dadurch die Wirksamkeit hormonaler Kontrazeptiva herabsetzen oder zu vermehrten Durchbruchblutungen führen.

Bei Co-Medikation mit Arzneimitteln, die Enzyme (einschließlich CYP3A4) induzieren, welche kontrazeptive Hormone metabolisieren, sowie bei einigen anderen Arzneimitteln, für die der Wechselwirkungsmechanismus nicht geklärt ist, wurden verminderte Plasmakonzentrationen kontrazeptiver Hormone beobachtet.

Folgende Wirkstoffe oder pflanzlichen Produkte können die Plasmakonzentrationen der in hormonalen Kontrazeptiva enthaltenen kontrazeptiven Hormone erniedrigen:

- einige Antiepileptika (z. B. Barbiturate, Carbamazepin, Eslicarbazepinacetat, Felbammat, Oxcarbazepin, Phenytoin, Rufinamid)
- Topiramate
- Barbiturate
- Bosentan
- (Fos-)Aprepitant
- Griseofulvin
- einige HCV-Protease-Inhibitoren (z. B. Boceprevir, Telaprevir)
- einige (in der Kombinationstherapie angewandte) HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Nelfinavir, Ritonavir, Protease-Inhibitor/Ritonavir-Kombinationspräparate)
- Modafinil

- einige nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin)
- Rifampicin und Rifabutin
- Johanniskraut (*Hypericum perforatum*)

##### Colesevelam:

Es hat sich gezeigt, dass Colesevelam (ein Gallensäurenbinder), wenn es zusammen mit einem kombinierten oralen Kontrazeptivum eingenommen wird, die AUC von Ethinylestradiol signifikant erniedrigt. Keine Wechselwirkung wurde gesehen, wenn das Kontrazeptivum 4 Stunden vor Colesevelam eingenommen wurde.

##### Antibiotika:

Über Schwangerschaften unter gemeinsamer Einnahme von Antibiotika und hormonalen Kontrazeptiva wurde berichtet, klinisch-pharmakokinetische Studien haben jedoch keine konsistenten Auswirkungen von Antibiotika auf die Plasmakonzentrationen synthetischer Hormone gezeigt. Bestimmte Antibiotika (z. B. Amoxicillin, Ampicillin, Tetrazykline), die den enterohepatischen Kreislauf der Estrogene herabsetzen, können bei einigen Frauen zu erniedrigten Plasmakonzentrationen von Estrogenen führen.

Bei gleichzeitiger Therapie mit diesen Wirkstoffen/pflanzlichen Produkten und TRINOVUM sollte während der Behandlung und die ersten sieben Tage danach zusätzlich eine nicht-hormonale Kontrazeptionsmethode angewendet werden. Für Wirkstoffe, die über eine Induktion hepatisch-mikrosomaler Enzyme die Serumkonzentration der Sexualsteroiden erniedrigen, ist bis zu 28 Tage nach deren Absetzen eine nicht-hormonale Verhütungsmethode zusätzlich anzuwenden.

Ist eine Langzeittherapie mit diesen Wirkstoffen erforderlich, sollte vorzugsweise ganz auf nicht-hormonale Verhütungsmethoden zurückgegriffen werden.

##### 4.5.1.2 Erhöhung der Plasmakonzentrationen kontrazeptiver Hormone durch gemeinsame Anwendung mit anderen Arzneimitteln

Folgende Wirkstoffe und pflanzliche Produkte können bei gemeinsamer Anwendung die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol erhöhen:

- Ascorbinsäure
- CYP3A4-Inhibitoren (einschließlich Itraconazol, Ketoconazol, Voriconazol, Fluconazol und Grapefruit-Saft)
- Etoricoxib
- einige HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Atazanavir, Indinavir)
- HMG-CoA-Reduktase-Inhibitoren (einschließlich Atorvastatin und Rosuvastatin)
- einige nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Etravirin)
- Paracetamol

##### 4.5.1.3 Veränderung der Plasmakonzentrationen anderer Wirkstoffe durch gemeinsame Anwendung mit hormonalen Kontrazeptiva

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva können die Pharmakokinetik anderer Wirkstoffe beeinflussen.

Beispiele für Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme erhöht sein können:

- Ciclosporin

- Omeprazol
- Prednisolon
- Selegilin
- Theophyllin
- Tizanidin
- Voriconazol

Beispiele für Wirkstoffe, deren Plasmakonzentrationen durch Induktion der hepatischen Glukuronidierung erniedrigt sein können:

- Clofibrat
- Lamotrigin (siehe unten)
- Morphin
- Paracetamol
- Salicylsäure
- Temazepam

##### Lamotrigin:

Es hat sich gezeigt, dass orale Kontrazeptiva, wenn sie zusammen mit Lamotrigin eingenommen werden, die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin signifikant erniedrigen – wahrscheinlich durch Induktion der Glukuronidierung von Lamotrigin. Dies kann die Anfallskontrolle reduzieren und Dosisanpassungen von Lamotrigin können erforderlich sein.

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann sich durch Beeinflussung der Glucosetoleranz ändern.

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Präparate sollten auf Informationen hinsichtlich möglicher Wechselwirkungen mit hormonalen Kontrazeptiva oder hinsichtlich des Potentials von Enzymänderungen und möglicherweise erforderlichen Dosisanpassungen überprüft werden.

#### 4.5.2 Labortests

Unter Anwendung von KOK können die Ergebnisse bestimmter Labortests verändert werden, einschließlich derer zur Bestimmung der Leber-, Nebennierenrinden- und Schilddrüsenfunktion, der Plasmaspiegel von Trägerproteinen (z. B. SHBG, Lipoproteine), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Art und Ausmaß sind zum Teil abhängig von Art und Dosis der angewendeten Hormone.

Die Folsäurekonzentrationen können durch orale Kontrazeptiva vermindert sein. Dies kann von klinischer Relevanz sein, wenn eine Frau kurz nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums schwanger wird.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

##### Schwangerschaft

TRINOVUM darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Vor Beginn der Anwendung von TRINOVUM ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter der Anwendung von TRINOVUM eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

Tierexperimentelle Studien haben Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Epidemiologische Studien liefern keine Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für Geburtsdefekte bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva angewandt haben. Auch in der Mehrzahl der

neueren Studien fanden sich keine Hinweise auf eine teratogene Wirkung, z. B. in Bezug auf kardiale Anomalien und Gliedmaßenverkürzungen, wenn orale Kontrazeptiva versehentlich in der frühen Schwangerschaft angewendet wurden.

**Stillzeit**

Kontrazeptive Steroide und/oder ihre Metaboliten können in die Muttermilch gelangen. Außerdem können kombinierte hormonale Kontrazeptiva die Laktation beeinträchtigen, wenn sie in der Post-partum-Zeit eingenommen werden, indem sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern. Daher ist die Anwendung von TRINOVUM und anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva nicht zu empfehlen, und es sollte eine andere Verhütungsmethode angewandt werden, solange die Mutter Ihr Kind noch nicht vollständig abgestillt hat.

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

Nicht bekannt.

**4.8 Nebenwirkungen**

Die Sicherheit von TRINOVUM wurde an 2542 Frauen, die an 5 klinischen Studien teilnahmen, evaluiert. Drei der 5 Studien

waren kontrollierte, randomisierte, doppelblinde Studien, eine war eine randomisierte, doppelblinde Studie, in der 4 verschiedene Norethisteron/Ethinylestradiol-Formulierungen verglichen wurden, und eine war eine nicht kontrollierte, offene Studie. Basierend auf den Sicherheitsdaten dieser klinischen Studien waren die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (sehr häufig) Kopfschmerzen, Erbrechen, Dysmenorrhö, Metrorrhagie und prämenstruelles Syndrom. Die Inzidenz der Nebenwirkungen Erbrechen, Dysmenorrhö, Metrorrhagie und prämenstruelles Syndrom war im ersten Behandlungszyklus am höchsten und nahm im Laufe weiterer Behandlungszyklen (4. oder 6. Zyklus) ab. Das prämenstruelle Syndrom wurde nach dem 4. Zyklus nicht mehr berichtet.

Tabelle 1 umfasst alle Nebenwirkungen, die während der Anwendung von TRINOVUM in den klinischen Studien auftraten oder nach Markteinführung unter Norethisteron/Ethinylestradiol-haltigen Tabletten berichtet wurden.

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)
- Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Siehe Tabelle

Weiterhin wurden unter der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva folgende Nebenwirkungen berichtet. Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen lässt sich aus den Berichten nicht berechnen.

- Sehnervenentzündung (kann zu teilweisem oder vollständigem Verlust des Sehvermögens führen)
- Verschlechterung einer Varikose
- Gallenblasenerkrankung oder cholestatischer Ikterus (KOK können zum Auftreten einer Gallenblasenerkrankung führen oder eine vorbestehende Gallenblasenerkrankung verschlechtern)
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Herpes gestationis
- Otosklerose
- Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematodes
- Verschlechterung einer Porphyrie
- Verschlechterung einer Chorea minor (Sydenham)
- Verschlechterung chronisch-entzündlicher Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)

**Tabelle 1: Nebenwirkungen**

Systemorganklasse	Häufigkeiten					
	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)	Nicht bekannt
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>			Vulvovaginale Candidose <sup>a</sup>			
<b>Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)</b>			Knoten in der Brust	zervikale Dysplasie*	Brustkrebs*, Brustneoplasie*, Zervixkarzinom*, Leberzelladenom*, maligne hepatische Neoplasie*	
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>			Hypersensitivität			anaphylaktische/anaphylaktoide Reaktion
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>			Flüssigkeitsretention, vermindertes Appetit	erhöhter Appetit, Unfähigkeit abzunehmen		Dyslipidämie, beeinträchtigte Glucosetoleranz
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>		Depression, Nervosität	Ängstlichkeit, Stimmungsschwankung, verminderte Libido, veränderte Stimmung			
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen <sup>b</sup>	Schwindel	Migräne			Schlaganfall*
<b>Augenerkrankungen</b>				Kontaktlinsenintoleranz		vaskuläre Retinathrombose*
<b>Herzkrankungen</b>						Herzinfarkt*
<b>Gefäßkrankungen</b>		Bluthochdruck				tiefe Beinvenenthrombose*
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>						Lungenarterienembolie*

Fortsetzung Tabelle 1

Systemorganklasse	Häufigkeiten					
	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)	Nicht bekannt
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Erbrechen	Bauchschmerzen <sup>c</sup> , aufgetriebener Leib (z. B. Völlegefühl), Diarrhö	Übelkeit			Pankreatitis, Mesenterialgefäß-Thrombose*
<b>Leber- und Gallenerkrankungen</b>				Gallensteine, Hepatitis*		Budd-Chiari-Syndrom*
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>		Akne	Alopezie, Chloasma, Pruritus, Hautausschlag, Urtikaria	Hirsutismus		Angioödem, Erythema nodosum, Photosensitivitätsreaktion, pruritischer Hautausschlag
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Rückenschmerzen, Muskelspasmen				
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Dysmenorrhö, Metrorrhagie*, prämenstruelles Syndrom	Amenorrhö*, Brustspannen, Brustschmerzen, genitaler Ausfluss, Menorrhagie*, Beckenschmerzen, uterine Zervixerosion, vulvovaginaler Juckreiz, Entzugsblutung*			Brustvergrößerung, Galaktorrhö, vulvovaginale Trockenheit	unregelmäßige Menstruation*, verspätet eintretende Menstruation*, unterdrückte Laktation, vaginale Blutungen
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>			asthenischer Zustand, Erschöpfung, Reizbarkeit, Unwohlsein, Ödem, peripheres Ödem			
<b>Untersuchungen</b>			erhöhtes Gewicht	verringertes Gewicht		

<sup>a</sup> Die Häufigkeitsangabe basiert auf der Zusammenfassung der Berichte zu Candidose und Vulvovaginalcandidose.

<sup>b</sup> Die Häufigkeitsangabe basiert auf der Zusammenfassung der Berichte zu Kopfschmerzen und Spannungskopfschmerzen.

<sup>c</sup> Die Häufigkeitsangabe basiert auf der Zusammenfassung der Berichte zu Bauchschmerzen und Unterbauschmerzen.

\* Zu den Nebenwirkungen wie thromboembolische und andere vasculäre Erkrankungen, Lebererkrankungen, Karzinome der Reproduktionsorgane und der Brust sowie Blutungsunregelmäßigkeiten siehe auch Abschnitte 4.4.3 bis 4.4.5 und 4.4.8.

- Erythema multiforme
- fokale noduläre Hyperplasien

Gelborange S kann allergische Reaktionen hervorrufen.

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

Auch nach Einnahme hoher Dosen oraler Kontrazeptiva wurden keine schwerwiegenden Krankheitserscheinungen berichtet.

Eine Überdosierung kann Übelkeit und Erbrechen und bei jungen Mädchen vaginale Blutungen verursachen. Da ein spezifisches Antidot nicht bekannt ist, sollte die Behandlung symptomatisch erfolgen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

##### Wirkmechanismus

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonale Kontrazeption zur systemischen Anwendung; Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen  
ATC-Code: G03 AA05

Die in TRINOVUM enthaltenen synthetischen Hormone Ethinylestradiol und Norethisteron hemmen die Ovulation sicher und reversibel. Durch eine Hemmung der Sekretion des Gonadotropin-Releasinghormons (Gn-RH) im Hypothalamus wird die rhythmische und tonische Sekretion der Gonadotropine, insbesondere des follikelstimulierenden Hormons (FSH), unterdrückt. Daneben wird die Empfindlichkeit des Ovars auf Gonadotropine herabgesetzt. Weiterhin kommt es durch TRINOVUM am Ovar direkt zu einer Hemmung der Steroidbiosynthese. Bedingt durch diese Wirkungen fällt die ovarielle Produktion der Steroide unter Einnahme von TRINOVUM auf minimale Werte ab.

Die kontrazeptive Sicherheit von TRINOVUM wird zusätzlich bestimmt durch eine Verringerung und Verdickung des Zervixschleims. Dies geschieht unter dem Einfluss der in oralen Kontrazeptiva enthaltenen Gestagene und bewirkt eine erschwerte Penetration für Spermien.

Bei korrekter Anwendung ohne Auslassen von Pillen ist die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Schwangerschaft < 1% (d.h. < 1 Schwangerschaft pro 100 Frauen im

Bei korrekter Anwendung ohne Auslassen von Pillen ist die Wahrscheinlichkeit des Eintretens einer Schwangerschaft < 1% (d.h. < 1 Schwangerschaft pro 100 Frauen im

ersten Anwendungsjahr). Im ersten Anwendungsjahr beträgt die typische Fehlerrate bei der Anwendung 5%. Die Möglichkeit, schwanger zu werden, steigt mit der Anzahl der ausgelassenen Pillen während eines Menstruationszyklus.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Resorption

Norethisteron wird sowohl einzeln als auch in der Kombination mit der Estrogen-Komponente rasch und vollständig resorbiert. Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe ebenfalls rasch und nahezu vollständig resorbiert. Nach oraler Gabe werden maximale Blutspiegel nach 1–4 Stunden (Norethisteron) und nach 1–2 Stunden (Ethinylestradiol) erreicht.

### Verteilung

Sowohl Norethisteron als auch Ethinylestradiol besitzen ein hohes Verteilungsvolumen und werden zu 79–95% (Norethisteron) und zu 98% (Ethinylestradiol) an Albumin gebunden.

### Metabolisierung

Norethisteron und Ethinylestradiol unterliegen einem First-pass-Effekt in Dünndarm und Leber, woraus eine relative Bioverfügbarkeit von 65–80% (Norethisteron) und 40–50% (Ethinylestradiol) resultiert. Norethisteron wird primär durch Reduktion des Ringes metabolisiert, woraus die Bildung von Glucuronid- und Sulfat-Konjugaten resultiert. Ethinylestradiol wird zu verschiedenen hydroxylierten Metaboliten und ihren Glucuronid- und Sulfat-Konjugaten verstoffwechselt.

### Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit liegt für Norethisteron zwischen 5 und 14 Stunden und für Ethinylestradiol zwischen 6 und 20 Stunden. Die Metabolite von Norethisteron und Ethinylestradiol werden sowohl fäkal als auch renal und im Falle von Ethinylestradiol zudem biliär eliminiert.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol und Norethisteron bzw. Norethisteronacetat ist gut bekannt.

Wegen ausgeprägter Speziesunterschiede besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Für Norethisteron wurden unter anderem ein embryolethaler Effekt und eine Virilisierung weiblicher Feten berichtet.

Präklinische Daten für Ethinylestradiol und Norethisteron bzw. Norethisteronacetat aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Kapiteln der Fachinformation beschrieben sind.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Lactose  
 Vorverkleisterte Stärke (Maisstärke)  
 Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Die hellrosa und rosa Tabletten enthalten zusätzlich Gelborange S (E 110).

### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Originalpackungen:  
 21 Tabletten in der Zykluspackung  
 Packung mit 3 × 21 Tabletten (3 Zykluspackungen)  
 Packung mit 6 × 21 Tabletten (6 Zykluspackungen)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

JANSSEN-CILAG GmbH  
 Johnson & Johnson Platz 1  
 41470 Neuss  
 Telefon: (02137) 955-955  
 Internet: www.janssen-cilag.de

## 8. ZULASSUNGSNUMMER

2537.00.00

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Erteilung der Zulassung:  
 27.12.1982

Verlängerung der Zulassung:  
 01.08.2007

## 10. STAND DER INFORMATION

November 2013

## 11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55  
 60329 Frankfurt