

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Trigoa® Dragees

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Ein hellbraunes Dragee enthält 50 µg Levonorgestrel und 30 µg Ethinylestradiol.

Ein weißes Dragee enthält 75 µg Levonorgestrel und 40 µg Ethinylestradiol.

Ein ockerfarbenes Dragee enthält 125 µg Levonorgestrel und 30 µg Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Lactose und Sucrose

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Dragee

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

Bei der Entscheidung, Trigoa zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Trigoa mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bei bekannter oder vermuteter Schwangerschaft darf die Einnahme von Trigoa nicht begonnen oder fortgesetzt werden.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen

Dosierung

Die Dragees müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, eingenommen werden. Über 21 aufeinander folgende Tage muss jeweils ein Dragee täglich in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge (zuerst die 6 hellbraunen, danach die 5 weißen und die 10 ockerfarbenen Dragees) eingenommen werden.

Mit der Einnahme der Dragees aus der nächsten Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen. In der Regel kommt es 2 bis 3 Tage nach Einnahme des letzten Dragees zu einer Abbruchblutung. Diese kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

Beginn der Einnahme von Trigoa

Keine vorherige Verwendung hormonaler Kontrazeptiva im letzten Monat

Mit der Drageeeinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 7 begonnen wird, wird während der ersten 7 Tage der Drageeeinnahme eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme empfohlen.

Wechsel von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombinierte

orale Kontrazeptiva [KOK], Vaginalring, transdermales Pflaster)

Mit der Einnahme von Trigoa soll bevorzugt am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen Kombinationspräparates (oder nach der Entfernung des Rings oder des Pflasters) begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen tablettenfreien (ringfreien, pflasterfreien) Intervall, bzw. am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen Kombinationspräparates.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (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 erfolgen, die von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). Jedoch ist in allen Fällen während der ersten 7 Tage der Einnahme von Trigoa eine zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahme erforderlich.

Nach einem Abort im ersten Trimenon

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

Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Anwendung in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6

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. Während der ersten 7 Einnahmetage soll zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode angewendet werden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Dauer der Anwendung

Trigoa kann solange angewendet werden, wie eine hormonale Methode der Kontrazeption gewünscht wird und die Vorteile einer hormonalen Kontrazeption die gesundheitlichen Risiken überwiegen (zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen siehe Abschnitt 4.4).

Vorgehen bei vergessener Drageeeinnahme

Die kontrazeptive Wirksamkeit kann vermindert sein, wenn die regelmäßige Einnahme der Dragees versäumt wird.

Wird das Dragee **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt eingenommen, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Die Einnahme des vergessenen Dragees soll in diesem Fall sofort nachgeholt werden. Alle darauf folgenden Dragees sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn der Einnahmezeitpunkt um **mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet.

Wenn die auf die vergessene Einnahme folgende übliche Entzugsblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit einer neuen Blisterpackung begonnen wird.

Für die tägliche Praxis können folgende Empfehlungen gegeben werden:

- Die Anwenderin sollte das letzte vergessene Dragee einnehmen, sobald sie merkt, dass sie dieses vergessen hat, auch wenn dies bedeutet, dass sie 2 Dragees zur gleichen Zeit einnimmt. Die weitere Drageeeinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine nicht-hormonale Verhütungsmethode, z. B. ein Kondom, angewendet werden.
- Wenn das letzte Dragee der Packung vor Ablauf dieser 7 Tage eingenommen wurde, muss mit der Einnahme der Dragees aus der nächsten Blisterpackung direkt nach Aufbrauchen der Dragees der aktuellen Blisterpackung begonnen werden, d. h. zwischen den beiden Packungen liegt kein einnahmefreies Intervall. Dies verhindert eine längere Unterbrechung der Drageeeinnahme. Eine längere Pause kann das Risiko einer Ovulation erhöhen. Es ist dabei unwahrscheinlich, dass es bei der Anwendung der zweiten Packung zur üblichen Entzugsblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollen zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden.

Falls es innerhalb der ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme von Trigoa zu Erbrechen oder schwerem Durchfall kommt, gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Drageeeinnahme (siehe auch Abschnitt 4.4). Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss das Ersatzdragee mit der entsprechenden Farbe aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nicht-hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung des KOK zum ersten Mal auftritt, muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

- bestehende Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulantien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])

- bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
- größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
- hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
 - zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
 - bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans), eine thrombogene Valvulopathie oder thrombogene Herzrhythmusstörungen
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen, wie z. B. Aura
 - hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
 - nicht kontrollierte Hypertonie
 - schwere Dyslipoproteinämie
 - Rauchen (siehe Abschnitt 4.4)
- bestehende oder vorausgegangene Pancreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- akute und chronische Lebererkrankungen, sowie Zustand nach Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben (auch Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom)
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig)
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z. B. der Mamma oder Gebärmutter-schleimhaut)
- diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Amenorrhö unbekannter Ursache
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe Levonorgestrel und Ethinylestradiol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Trigoa ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung von Arzneimitteln, die Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir, Dasabuvir, Glecaprevir/ Pibrentasvir und Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Trigoa (siehe Abschnitt 4.3):

- eingetretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf

- erste Anzeichen von Venenentzündungen bzw. Anzeichen für eine mögliche Thrombose (auch Netzhautthrombose), Embolie oder Myokardinfarkt (siehe „Warnhinweise“ weiter unten)
- ständig erhöhter Blutdruck auf Werte über 140/90 mmHg. Die neuerliche Einnahme von KOK kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben.
- geplante Operation (mindestens 4 Wochen vorher) und/ oder längere Immobilisation (z. B. nach Unfällen). Die Einnahme sollte frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden.
- erstmaliges Auftreten oder Verschlechterung einer Migräne
- wenn Kopfschmerzen ungewohnt häufig, anhaltend oder stark auftreten, bzw. sich plötzlich fokale neurologische Symptome entwickeln (plötzliche Empfindungs-, Wahrnehmungs- [Seh-, Hörstörungen] sowie Bewegungsstörungen, insbesondere Lähmungen [mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls])
- starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung (mögliche Hinweise auf einen Lebertumor)
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Cholestase sowie auffälligen Leberfunktionswerten. Bei eingeschränkter Leberfunktion werden Steroidhormone vermindert metabolisiert.
- akute Entgleisung eines Diabetes mellitus
- Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie
- Verschlechterung einer bestehenden Depression

Erkrankungen/ Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern:

- Rauchen (siehe Abschnitt 4.4)
- Frauen ab 35 Jahren (da die Thrombose-neigung mit dem Alter zunimmt) (siehe „Warnhinweise“ weiter unten)
- Adipositas
- Herz- und Nierenerkrankungen, da der Wirkstoff Ethinylestradiol zu einer Flüssigkeitsretention führen kann
- oberflächliche Phlebitiden, stark ausgeprägte Neigung zu Varikosis, periphere Durchblutungsstörungen, da diese mit dem Auftreten von Thrombosen vergesellschaftet sein können
- Blutdruckanstieg (über 140/90 mmHg)
- Migräne
- Depressionen
- Epilepsie. Bei einer Zunahme epileptischer Anfälle unter Trigoa sollte die Anwendung anderer kontrazeptiver Methoden in Betracht gezogen werden.
- Diabetes mellitus
- Fettstoffwechselstörungen
- Chorea minor (Sydenham)
- vorausgegangene Lebererkrankungen
- Gallenblasenerkrankungen
- Uterus myomatosus
- Otosklerose
- Lupus erythematoses
- längere Immobilisierung (siehe auch unter „Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme“)

Warnhinweise

Die Eignung von Trigoa sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Fol-

genden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Trigoa beendet werden sollte.

Thromboembolische Erkrankungen und andere Gefäßerkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

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 jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Die Entscheidung, Trigoa anzuwenden, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht:**

- **das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Trigoa,**
- **wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen,**
- **und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist.**

Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung eines KOK am höchsten.

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Ungefähr 6¹ von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE.

Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1 bis 2% der Fälle tödlich.

Siehe Abbildung auf Seite 3

Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und

¹ Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren, Gehirn oder Retina.

Risikofaktoren für VTE

Das Risiko für venöse thromboembolische Komplikationen bei Anwenderinnen von KHK kann deutlich ansteigen, wenn bei der Anwenderin zusätzliche Risikofaktoren bestehen, insbesondere wenn mehrere Risikofaktoren vorliegen (siehe Tabelle).

Trigoa ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe untenstehende Tabelle

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bzgl. des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zu „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einer tiefen Beinvenenthrombose (TVT) können folgende Symptome auftreten:

- unilaterale Schwellung des Beins und/oder Fußes oder entlang einer Beinvene;
- Schmerz oder Druckschmerz im Bein, der möglicherweise nur beim Stehen oder Gehen bemerkt wird;
- Erwärmung des betroffenen Beins; gerötete oder entfärbte Haut am Bein.

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Auftreten unerklärlicher Kurzatmigkeit oder schnellen Atmens;
- plötzlich auftretender Husten möglicherweise in Verbindung mit Hämoptyse;
- stechender Brustschmerz;
- starke Benommenheit oder Schwindelgefühl;
- schneller oder unregelmäßiger Herzschlag.

Einige dieser Symptome (z. B. „Kurzatmigkeit“, „Husten“) sind unspezifisch und können als häufiger vorkommende und weniger schwerwiegende Ereignisse fehlinterpretiert werden (z. B. als Atemwegsinfektionen).

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen

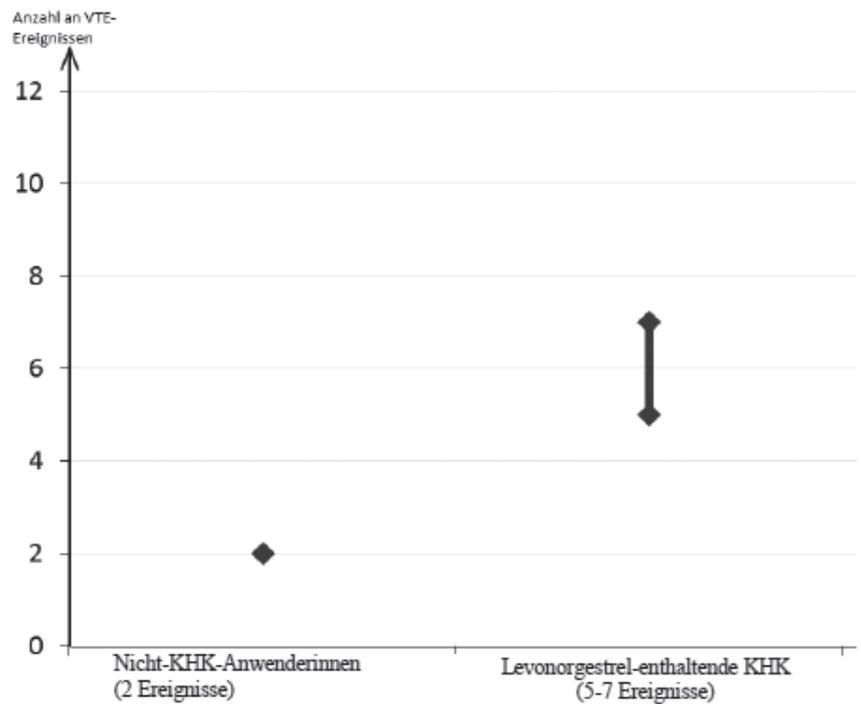


Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Einnahme der Dragees (bei einer geplanten Operation mindestens 4 Wochen vorher) zu unterbrechen und erst 2 Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere nicht-hormonale Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Trigoa nicht vorab abgesetzt wurde.
Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Die ersten 4 Wochen nach einer Geburt oder einer Fehlgeburt im 2. Trimenon.	siehe auch Abschnitt 4.2

Tritt der Gefäßverschluss im Auge auf, können die Symptome von einem schmerzlosen verschwommenen Sehen bis zu einem Verlust des Sehvermögens reichen. In manchen Fällen tritt der Verlust des Sehvermögens sehr plötzlich auf.

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokard-

infarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

Risikofaktoren für ATE

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Trigoa ist kontraindiziert bei

Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterien-thrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/ Risiko-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe nebenstehende Tabelle

Symptome einer ATE

Beim Auftreten von Symptomen ist den Frauen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

Vorübergehende Symptome deuten auf eine transitorische ischämische Attacke (TIA) hin.

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

- Schmerz, Unbehagen, Druck, Schweregefühl, Enge- oder Völlegefühl in Brust, Arm oder unterhalb des Sternums;
- in den Rücken, Kiefer, Hals, Arm, Magen ausstrahlende Beschwerden;
- Völlegefühl, Indigestion oder Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

Tumorerkrankungen

Zervix

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die langfristige Anwendung von KOK mit einem erhöhten Risiko für Gebärmutterhalskrebs verbunden ist. Es besteht aber noch immer Unstimmigkeit darüber, in welchem Ausmaß dieser Befund auch auf das Sexualverhalten und auf andere Faktoren, wie z. B. das humane Papillomavirus (HPV), zurückzuführen ist.

Mamma

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

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Das Risiko an z. T. schwerwiegenden Folgen von Gefäßveränderungen zu erkranken (z. B. Herzinfarkt, Schlaganfall) nimmt mit zunehmendem Alter und steigendem Zigarettenkonsum zu. Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 30 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere nicht-hormonale Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes

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, basierend auf 54 epidemiologischen Studien, ergab, dass Frauen, die derzeit KOK einnehmen, ein geringfügig erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) aufweisen. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren relativ selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebserkrankungen bei ehemaligen oder momentanen Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva klein im Vergleich zum Gesamtrisiko für Brustkrebs. Diese Studien liefern keinen Nachweis der 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.

Leber

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 vereinzelt zu lebensgefährlichen intra-

abdominellen Blutungen geführt haben. Das Risiko steigt mit der Dauer der Anwendung (siehe Abschnitt 4.8). Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva auftreten, soll ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Sonstige Erkrankungen

Bluthochdruck

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.

Angioödem

Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Lebererkrankungen

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.

Chloasma

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Anwendung von KOK Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.

Augenerkrankungen

Bei der Anwendung von KOK wurde über Fälle von Thrombosen der Retinagefäße berichtet, die zu einem teilweisen oder auch vollständigen Verlust des Sehvermögens führen können. Bei entsprechenden Anzeichen oder Symptomen wie z. B. Veränderungen des Sehvermögens, Hervortreten des Bulbus, Doppelsehen, Papillenödemen oder Gefäßveränderungen der Retina sind kombinierte orale Kontrazeptiva abzusetzen und die Ursache unverzüglich zu ermitteln.

Gallenwegserkrankungen

Gallenwegserkrankungen 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).

Migräne/ Kopfschmerzen

Bei erstmaligem Auftreten migräneartiger oder gehäufter 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 (siehe Abschnitt 4.3).

ALT-Erhöhungen

Während klinischer Studien mit Patienten, die gegen Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln mit Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, traten Transaminase (ALT)-Erhöhungen um mehr als das 5-Fache des oberen Normalwertes signifikant häufiger bei Frauen auf, die Ethinylestradiol-haltige Arzneimittel wie kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) einnahmen. ALT-Erhöhungen wurden ebenso

mit antiviralen HCV Medikamenten beobachtet, die Glecaprevir/ Pibrentasvir und Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Wichtige Informationen über bestimmte sonstige Bestandteile von Trigoa

Trigoa enthält Lactose und Sucrose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose- oder Fructose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten Trigoa nicht einnehmen.

Ärztliche Untersuchung/ Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Trigoa muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert.

Familiäre Häufung von Herz-Kreislaufkrankungen, Diabetes mellitus, Gerinnungsstörungen; in der Eigenanamnese: zusätzliche Faktoren wie Rauchen und Medikamenteneinnahme sind zu beachten. Außerdem ist es wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Trigoa im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt 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.

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass dieses Präparat nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützt.

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Trigoa kann beeinträchtigt sein,

- wenn die Einnahme von Dragees vergessen wird,
- bei Erbrechen oder Durchfall (siehe Abschnitt 4.2),
- wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn KOK und Johanniskraut gleichzeitig eingenommen werden, wird eine zusätzliche nicht-hormonale Verhütungsmethode empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Unregelmäßige Blutungen

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durch-

bruchblutungen) kommen. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Umstellungsphase von ungefähr 3 Zyklen sinnvoll. Die Art und Dosis des Gestagens können von Bedeutung sein.

Wenn diese unregelmäßigen Blutungen bestehen bleiben oder nach vormals regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nicht-hormonelle Ursachen in Betracht gezogen werden und angemessene diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss von Malignität oder Schwangerschaft eingeleitet werden. Eine Ausschabung kann notwendig sein.

Es ist möglich, dass es bei einigen Anwenderinnen während der Einnahmepause zu keiner Abbruchblutung kommt. Wenn das KOK wie in Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme jedoch vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Abbruchblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOK fortgesetzt wird. In diesem Fall sollte eine nicht-hormonale Verhütungsmethode angewandt werden.

Nach dem Absetzen von hormonalen Kontrazeptiva kann es längere Zeit dauern, bis wieder ein normaler Zyklus abläuft. Bei einigen Frauen kann es zu Amenorrhö (möglicherweise mit Anovulation) oder Oligomenorrhö kommen, insbesondere wenn diese Zyklusstörungen früher schon aufgetreten waren.

Klinisch-chemische Normalwerte

Einige klinisch-chemischen 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 Serumisenwerten sowie der alkalischen Leukozytenphosphatase, 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 PBU-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 Glukosetoleranz berichtet. Frauen mit verminderter Glukosetoleranz oder Diabetes mellitus müssen besonders sorgfältig überwacht werden.

Andere Stoffwechselfunktionen:

Vereinzelt kann es zu Störungen des Folsäurestoffwechsels 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.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen der jeweils gleichzeitig verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Trigoa

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln vorkommen, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/ oder kontrazeptivem Versagen führen.

Frauen, die mit einem dieser Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere nicht-hormonale Verhütungsmethode zusätzlich zu dem KOK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

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

Reduzierte Absorption:

Arzneimittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, wie z. B. Metoclopramid, können die Absorption von Hormonen verringern.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion) wie z. B.:

Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Barbitoxolon, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Oxcarbazepin, Topirammat und Felbammat), Griseofulvin, Modafinil, einige Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir).

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten, sollen nicht gleichzeitig mit Trigoa verwendet werden, da sie die kontrazeptive Wirksamkeit von Trigoa reduzieren können. Über Durchbruchblutungen und unbeabsichtigte Schwangerschaften wurde berichtet. Der enzyminduzierende Effekt kann bis zu 2 Wochen nach Beendigung der Behandlung mit Johanniskraut anhalten.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK, wie z. B.:

Ritonavir, Nevirapin

Viele HIV/ HCV-Proteaseinhibitoren (z. B. Indinavir) und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Substanzen, die die Wirkstoffkonzentrationen von KOK erhöhen (Enzyminhibitoren), wie z. B.:

- Wirkstoffe, die die Sulfatierungen von Ethinylestradiol in der Magen-Darm-Wand hemmen, z. B. Ascorbinsäure oder Paracetamol;
- Atorvastatin (Erhöhung der AUC von Ethinylestradiol um 20 %);
- Wirkstoffe, die die mikrosomalen Enzyme in der Leber hemmen (starke und moderate CYP 3A4-Inhibitoren), wie Azol-Antimykotika (z. B. Itraconazol, Voriconazol, Fluconazol), Verapamil, Makrolide (z. B. Clarithromycin, Erythromycin, Troleandomycin), Diltiazem und Grapefruitsaft können die Plasmakonzentrationen von Estrogen und Gestagen oder beiden erhöhen.

Für Etoricoxib in Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag wurde gezeigt, dass es die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol 1,4- oder 1,6-fach erhöht, wenn gleichzeitig KOK genommen werden, die 35 Mikrogramm Ethinylestradiol enthalten.

Einfluss von KOKs auf andere Arzneimittel

Troleandomycin kann bei gleichzeitiger Gabe mit KOKs das Risiko einer intrahepatischen Cholestase erhöhen.

Levonorgestrel/ Ethinylestradiol kann die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen

- über die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme mit der Folge erhöhter Serumkonzentrationen von Wirkstoffen wie z. B. Diazepam (und einigen anderen Benzodiazepinen), Ciclosporin, Theophyllin, Melatonin, Tizanidin und Glukokortikoide,
- über die Induktion der hepatischen Glukuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen z. B. von Clofibrat, Morphin, Lorazepam (sowie einigen anderen Benzodiazepinen) und Lamotrigin.

In vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP 2C19, CYP 1A1 und CYP 1A2 sowie ein Mechanismus basierter Inhibitor von CYP 3A4/ 5, CYP 2C8 und CYP 2J2. In klinischen Studien führte die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums, das Ethinylestradiol enthält, nicht zu einem erhöhten oder nur zu einem schwachen Anstieg der Plasmakonzentrationen von CYP 3A4-Substraten (z. B. Midazolam), während die Plasmakonzentrationen von CYP 1A2-Substraten schwach (z. B. Theophyllin) oder mäßig (z. B. Melatonin und Tizanidin) erhöht sein konnten.

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

Andere Formen von Wechselwirkungen

Labortests

Unter Anwendung von KOK können die Ergebnisse bestimmter Labortests verändert werden, einschließlich derer zur Bestimmung der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie der Plasmaspiegel von Trägerproteinen (z. B. SHBG, Lipoproteine), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und Fibrinolyse und Serum-Folsäurespiegel können vermindert sein. Art und Ausmaß sind zum Teil abhängig von der Dosis der angewendeten Hormone. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

Pharmakodynamische Interaktionen

Die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln, die Ombitasvir/ Paritaprevir/ Ritonavir, Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, Glecaprevir/ Pibrentasvir und Sofosbuvir/ Velpatasvir/ Voxilaprevir enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Trigoa Anwenderinnen müssen daher zu einer alternativen Verhütungsmethode wechseln (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle Methoden), bevor die Therapie mit diesen Arzneimitteln gestartet wird. Trigoa kann zwei Wochen, nachdem die Einnahme dieser Arzneimittel beendet wurde, wieder angewendet werden.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Trigoa darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

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 gestagen-/ estrogenhaltiger Kombinationspräparate 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.

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, da die Milchproduktion reduziert sein kann und geringe Wirkstoffmengen in die Milch übergehen. Bei gestillten Kindern wurden Nebenwirkungen wie Gelbsucht und Brustvergrößerung berichtet. Wenn möglich, sollten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht-hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet werden.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung nach einer Anwendungspause bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

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 von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist verbunden mit einem erhöhten Risiko für:

- arterielle und venöse thromboembolische Erkrankungen (z. B. venöse Thrombosen, Lungenembolien, zerebrovaskuläre Ereignisse [ischämischer und hämorrhagischer Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke], Herzinfarkt);
- gutartige Lebertumoren (z. B. fokale noduläre Hyperplasie, hepatische Adenome);
- Zervixkarzinom;
- Mammakarzinom.

Nähere Angaben siehe Abschnitt 4.4.

Die häufigsten ($\geq 1/10$) mit der Anwendung von Trigoa verbundenen Nebenwirkungen sind Kopfschmerz (einschließlich Migräne), Schmier- und Durchbruchblutungen.

Weiterhin wurden die folgenden Nebenwirkungen unter Anwendung von levonorgestrel-/ ethinylestradiolhaltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet.

Siehe Tabelle auf Seite 8

Weiterhin wurden unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva folgende Nebenwirkungen berichtet (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Häufigkeit dieser Nebenwirkungen lässt sich aus den Berichten nicht berechnen:

- Ischämische Kolitis
- chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa)
- Leberschaden (z. B. Hepatitis, Leberfunktionsstörung)

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

Es gab keine Berichte über schwerwiegende Nebenwirkungen durch Überdosierung. Symptome einer Überdosierung mit oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Benommenheit, Bauchschmerzen, Schläfrigkeit/ Müdigkeit; bei Frauen und Mädchen können vaginale Blutungen auftreten. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, Sequenzialpräparate, **ATC-Code: G03AB03**

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 bis 60 %.

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 Metaboliten 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.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol und Levonorgestrel 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. Levonorgestrel zeigte im Tierexperiment einen embryolethalen Effekt und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Feten. Reproduktionstoxikologische Studien in Ratten, Mäusen und Kaninchen erbrachten keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung.

Basierend auf den konventionellen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität und zum kanzerogenen Potential lassen die präklinischen Daten keine besonderen Gefahren für den Menschen erkennen.

Es sollte jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualsteroidoide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hellbraune Dragees: Lactose-Monohydrat, Povidon K25, K90, Magnesiumstearat, Saccharose (Saccharose), Talkum, Macrogol 6000, Calciumcarbonat, Glycerol 85 %, Montanglycolwachs, Maisstärke, Titandioxid (E 171), Eisenoxidhydrat (E 172), Eisen(III)-oxid (E 172)

Organsystem	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)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis, einschließlich Candidiasis, Fluor vaginalis			
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)					hepatozelluläre Karzinome
Erkrankungen des Immunsystems				Allergische Reaktionen, Urtikaria, Angioödem*, schwere anaphylaktische Reaktionen, mit Atem- und Kreislaufsymptomen	Verschlechterung eines systemischen Lupus erythematoses
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Änderung des Appetits (Zunahme oder Abnahme)	Glucoseintoleranz	Verschlechterung einer Porphyrrie
Psychiatrische Erkrankungen		Stimmungsschwankungen, einschließlich Depressionen; Änderungen der Libido			
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen (Migräne)	Nervosität, Schwindelgefühl			Chorea oder Verschlechterung einer Chorea
Augenerkrankungen				Kontaktlinsen-unverträglichkeit	Sehnerventzündung**, Thrombose der Retinagefäße
Gefäßerkrankungen					Verschlechterung variköser Venen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Erbrechen, Bauchschmerzen	Bauchkrämpfe, Blähungen		
Leber- und Gallenerkrankungen				Cholestatischer Ikterus	Gallenblasenerkrankungen, einschließlich Gallensteine***, Pankreatitis
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne	Exantheme, Chloasma (Melasma) möglicherweise persistierend, Hirsutismus, Alopezie	Erythema nodosum	Erythema multiforme
Erkrankungen der Nieren und Harnwege					Hämolytisch-urämisches Syndrom
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Durchbruch-, Schmierblutungen	Brustschmerzen, Druckempfindlichkeit der Brust, Brustvergrößerung, Brustdrüsensekretion, Dysmenorrhoe, Änderungen des Menstruationsflusses, Änderungen der zervikalen Umwandlungszone und zervikalen Sekretion, Amenorrhoe			
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Flüssigkeitsretention/ Ödeme			
Untersuchungen		Gewichtsveränderungen (Zunahme oder Abnahme)	Blutdruckerhöhung, Veränderungen der Serumlipidspiegel, einschließlich Hypertriglyzeridämie	Abnahme der Serumfolsäurespiegel****	

* Exogen verabreichte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

** Eine Sehnerventzündung kann zu teilweisem oder vollständigem Verlust des Sehvermögens führen.

*** KOK können eine vorbestehende Gallenblasenerkrankung verschlechtern oder die Entwicklung dieser Erkrankung bei zuvor asymptomatischen Frauen beschleunigen.

**** Serumfolsäurespiegel können durch KOK-Therapie vermindert sein. Im Falle einer Schwangerschaft, die kurz nach Absetzen des oralen Kontrazeptivums eintritt, können erniedrigte Serumfolsäurespiegel von klinischer Relevanz sein.

Weißer Dragees: Lactose-Monohydrat, Povidon K25, K90, Magnesiumstearat, Sucrose (Saccharose), Talkum, Macrogol 6000, Calciumcarbonat, Montanglycolwachs, Maisstärke

Ockerfarbene Dragees: Lactose-Monohydrat, Povidon K25, K90, 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 Dragees
3 × 21 Dragees
6 × 21 Dragees

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dragees, die nicht mehr verwendet werden, sollten nicht über das regionale Abwassersystem entsorgt werden. Bitte bringen Sie die Packungen in Ihre Apotheke oder lassen Sie sich vom Apotheker über eine geeignete Entsorgungsmöglichkeit informieren. Diese Maßnahmen dienen dem Schutz der Umwelt.

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

März 2020

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt