

Trinovum®

JANSSEN-CILAG

AMZV

Zusammensetzung

Wirkstoffe: Ethinylestradiolum, Norethisteronum.

Hilfsstoffe: Excipients pro compresso.

Galenische Form und Wirkstoffmenge pro Einheit

Weisse Tabletten zu 0,5 mg Norethisteronum und 0,035 mg Ethinylestradiolum.

Rosa Tabletten zu 0,75 mg Norethisteronum und 0,035 mg Ethinylestradiolum.

Orange Tabletten zu 1,0 mg Norethisteronum und 0,035 mg Ethinylestradiolum.

Jede Monatspackung Trinovum enthält 7 weisse, 7 rosa und 7 orange Tabletten.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Orale Kontrazeption.

Dosierung/Anwendung

Übliche Dosierung

Es wird an 21 aufeinander folgenden Tagen jeweils zur gleichen Tageszeit eine Tablette mit etwas Flüssigkeit eingenommen, gefolgt von einer 7-tägigen tablettfreien Zeitdauer (Einnahmepause).

Eine Durchdrückpackung Trinovum enthält 7 weisse, 7 rosa und 7 orange-farbene Tabletten. Auf der Rückseite der Packung sind die Wochentage aufgeführt; diese können mit einem Stift markiert bzw. eingedrückt werden.

Bei erstmaliger Anwendung (siehe unten) wird am ersten Tag der Menstruation die erste weisse Tablette Trinovum (Nr. 1) eingenommen und der Wochentag markiert, an dem mit der Einnahme begonnen wurde. Der Pfeilrichtung folgend werden an den ersten 7 Tagen alle weissen, an den nächsten 7 Tagen alle rosa und an den letzten 7 Tagen alle orange-farbenen Tabletten eingenommen. Im Allgemeinen setzt 2–4 Tage nach Einnahme der letzten Tablette eine menstruationsähnliche Blutung ein.

Unabhängig davon, ob die Blutung zum Stillstand gekommen ist oder noch andauert, wird am 8. Tag – d.h. nach 7 tablettfreien Tagen – die Kontrazeption mit einer neuen Packung Trinovum fortgesetzt.

Beginn der Einnahme

Frauen, die im letzten Monat keine hormonalen Kontrazeptiva angewendet haben

Mit der Tabletten-Einnahme ist am 1. Tag des normalen Menstruationszyklus (also am 1. Tag der Regelblutung) zu beginnen. Ein Beginn ist auch vom 2.–5. Tag an möglich, wobei dann während der ersten 7 Tage der Tabletten-Einnahme im 1. Zyklus die zusätzliche Anwendung nichthormonaler Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Methoden wie Knaus-Ogino oder Temperaturmessung) empfohlen wird.

Wechsel von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum

Mit der Einnahme von Trinovum ist vorzugsweise am folgenden Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des bisherigen kombinierten oralen Kontrazeptivums, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall bzw. der Placebophase zu beginnen. Falls zwischen der Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des vorherigen Zyklus und der Einnahme von Trinovum mehr als 7 Tage vergangen sind, wird eine zusätzliche Anwendung nichthormonaler Methoden der Kontrazeption während der ersten 7 Einnahmetage empfohlen. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist eine Schwangerschaft auszuschliessen.

Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat, gestagenabgebendes IUD)

Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen, von einem Implantat bzw. IUD frühestens am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In all diesen Fällen sind während der ersten 7 Tage der Trinovum-Einnahme zusätzlich nichthormonale Methoden der Kontrazeption anzuwenden.

Nach einem Abort im 1. Trimenon

Mit der Einnahme von Trinovum kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmassnahmen sind dann nicht erforderlich. Es ist zu beachten, dass 10 Tage nach einem Abort Ovulationen auftreten können.

Nach einem Abort im 2. Trimenon oder einer Geburt

Nach einem Abort im 2. Trimenon oder nach einer Geburt (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Schwangerschaft/Stillzeit») sollte, wegen des in dieser Phase erhöhten Risikos thromboembolischer Erkrankungen, mit der Einnahme von Trinovum frühestens zwischen dem 21. und 28. Tag begonnen werden. Bei einem späteren Beginn wird an den ersten 7 Tagen der Tabletten-Einnahme die zusätzliche Anwendung nichthormonaler Methoden der Kontrazeption empfohlen. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft auszuschliessen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Wird *innerhalb von 12 Stunden* bemerkt, dass die Einnahme der Tablette zum üblichen Zeitpunkt vergessen wurde, soll die Tablette sofort eingenommen werden. Die folgenden Tabletten sind wieder zur gewohnten Tageszeit einzunehmen. Der kontrazeptive Schutz wird dann nicht beeinträchtigt.

Wird die Tabletten-Einnahme *mehr als 12 Stunden* über den üblichen Zeitpunkt hinaus vergessen, ist der Kontrazeptionsschutz möglicherweise reduziert. Für die versäumte Einnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme darf nicht länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmässige Einnahme über mindestens 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Daraus ergibt sich in Abhängigkeit von der Einnahmewoche folgendes Vorgehen:

1. Einnahmewoche: Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Während der folgenden 7 Tage ist zusätzlich eine nichthormonale Methode der Kontrazeption anzuwenden. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies beim einnahmefreien Intervall liegt, desto grösser ist das Risiko einer Schwangerschaft.

2. Einnahmewoche: Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Vorausgesetzt, dass an den 7 vorangegangenen Tagen eine regelmässige Einnahme erfolgte, ist keine zusätzliche kontrazeptive Massnahme erforderlich. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, sind während der nächsten 7 Tage zusätzlich nichthormonale Methoden der Kontrazeption anzuwenden.

3. Einnahmewoche: Es besteht wegen des bevorstehenden einnahmefreien Intervalls ein erhöhtes Schwangerschaftsrisiko. Wird eine der beiden folgenden Einnahmemöglichkeiten angewendet, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Massnahmen erforderlich, sofern die Einnahme an den letzten 7 Tagen regelmässig erfolgte. Andernfalls sollte die Einnahmemöglichkeit a) befolgt und während der nächsten 7 Tage zusätzlich eine nichthormonale Methode der Kontrazeption angewendet werden.

a) Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Tabletten einzunehmen sind. Die weiteren Tabletten sollen zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Die Tabletten-Einnahme aus der nächsten Packung ist unmittelbar danach, d.h. ohne Einhaltung des einnahmefreien Intervalls, zu beginnen. Es ist unwahrscheinlich, dass vor Ende der 2. Packung eine Entzugsblutung auftritt, jedoch kann es gehäuft zu Schmier- bzw. Durchbruchblutungen kommen.

b) Die Einnahme von Tabletten aus der aktuellen Packung wird abgebrochen. Nach einem einnahmefreien Intervall von bis zu 7 Tagen (einschliesslich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde), soll die nächste Packung angefangen werden.

Sollte es im nächsten einnahmefreien Intervall zu keiner Entzugsblutung kommen, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei Erbrechen/Durchfall

Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall innerhalb von 3–4 Stunden nach der Tabletten-Einnahme ist die Absorption möglicherweise unvollständig. In diesem Fall sind die Grundregeln des Abschnittes «Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme» zu beachten. Damit das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden kann, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette aus einer Reservepackung entnommen werden (bei der entsprechenden Woche, gleiche Tablettenfarbe). Andere Methoden der Empfängnisverhütung sollten erwogen werden, wenn die gastrointestinale Störung voraussichtlich länger andauert.

Verschieben der Menstruation

Hinausschieben der Menstruation (Verlängerung des Zyklus)

Die Einnahme ist ohne einnahmefreies Intervall aus der nächsten Packung fortzusetzen. Dabei kann die Menstruation so lange wie gewünscht (längstens bis zum Ende der zweiten Packung) hinausgezögert werden. Während dieser Zeit kann es zu Schmier- und Durchbruchblutungen kommen. Die regelmässige Einnahme von Trinovum wird dann nach der üblichen 7-tägigen Pause fortgesetzt.

Vorverlegen der Menstruation

Der Beginn der Menstruation kann auf einen anderen Wochentag verschoben werden, indem das einnahmefreie Intervall beliebig verkürzt wird. Je kürzer das Intervall ist, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Entzugsblutung bzw. desto häufiger treten während der Einnahme der nächsten Packung Schmier- und Durchbruchblutungen auf (ähnlich wie beim Hinausschieben der Menstruation).

Verhalten bei Blutungsunregelmässigkeiten

Bei allen kombinierten hormonalen Kontrazeptiva kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, zu unregelmässigen Blutungen (Schmier- bzw. Durchbruchblutungen) kommen. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmässiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll.

Persistieren die Blutungsunregelmässigkeiten oder treten sie erstmals nach zuvor regelmässigen Zyklen auf, müssen auch nicht-hormonal bedingte Ursachen in Betracht gezogen werden. Demnach sind entsprechende diagnostische Massnahmen zum Abschluss einer Schwangerschaft oder einer malignen Erkrankung angezeigt.

Die Entzugsblutung kann während des einnahmefreien Intervalls ausbleiben. Falls Trinovum entsprechend den Dosierungsanweisungen eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde Trinovum allerdings vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsgemäss eingenommen oder sind zwei Entzugsblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Besondere Patientengruppen

Niereninsuffizienz: Trinovum wurde bei Frauen mit Niereninsuffizienz nicht untersucht und es können keine Dosierungsempfehlungen gemacht werden.

Leberinsuffizienz: Trinovum darf bei Frauen mit Leberinsuffizienz nicht angewendet werden.

Jugendliche: Die Wirksamkeit und Sicherheit von Trinovum wurde an Frauen ab einem Alter von 18 Jahren untersucht. Für Jugendliche wird, falls indiziert, die gleiche Dosierung wie bei Erwachsenen empfohlen.

Kontraindikationen

Trinovum soll unter folgenden Umständen nicht eingenommen bzw. muss unverzüglich abgesetzt werden, wenn während der Einnahme eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen erstmalig auftritt:

– Bestehende oder frühere Arterien- oder Venenthrombose oder Embolie (z.B. tiefe Beinvenenthrombose, Retinathrombose, Lungenarterienembolie, zerebrovaskulärer Insult, Myokardinfarkt) sowie Vorstadien einer Thrombose (z.B. transitorische ischämische Attacken, Angina pectoris).

– Diabetes mellitus mit Gefässveränderungen.

- Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder das Aufeinandertreffen mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Thrombosen kann ebenfalls als Kontraindikation gewertet werden (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).
- Schwere Hypertonie (persistierende Werte $\geq 160/100$ mm Hg).
- Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen des Genitales oder der Mammae, wenn diese sexualhormonabhängig sind.
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen.
- Bestehende oder vorausgegangene Leberadenome oder -karzinome.
- Migräne mit fokaler Aura.
- Bekannte oder vermutete Schwangerschaft.
- Genitalblutungen unbekannter Ursache.
- Überempfindlichkeit gegenüber den Wirkstoffen oder einem der Hilfsstoffe.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Der Nutzen einer Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums sollte gegen die nachfolgend aufgeführten Risiken, unter Berücksichtigung des Schweregrades jedes einzelnen oder dem Aufeinandertreffen mehrerer Faktoren abgewogen und mit jeder Anwenderin besprochen werden, bevor man sich zur Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums entschliesst (siehe auch «Kontraindikationen»).

Es soll darüber aufgeklärt werden, dass hormonale Kontrazeptiva keinen Schutz vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten bieten.

Vor Beginn der Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums soll eine sorgfältige Eigen- und Familienanamnese erhoben sowie eine gründliche allgemeine und gynäkologische Untersuchung durchgeführt werden, um behandlungsbedürftige Krankheiten sowie Risikozustände festzustellen und eine Schwangerschaft ausschliessen zu können.

Diese Untersuchungen schliessen allgemein Blutdruck, Mammae, Abdomen und Beckenorgane, inkl. Zervikalzytologie und relevante Laboruntersuchungen mit ein.

Während der Anwendung empfehlen sich Kontrollen in etwa halbjährlichen bis jährlichen Abständen, wobei die Kontraindikationen (z.B. eine transitorische ischämische Attacke) oder Risikofaktoren (z.B. Familienanamnese venöser oder arterieller Thrombosen, vgl. «Vaskuläre Risikofaktoren und Komplikationen») erneut überprüft werden sollten, da diese während der Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums zum ersten Mal auftreten können. Wiederholte Durchbruchblutungen oder unerwartete vaginale Blutungen erfordern eine weitere Abklärung (siehe auch «Dosierung/Anwendung», «Verhalten bei Blutungsunregelmässigkeiten»).

Der Arzt soll die Anwenderin auf die ersten Anzeichen der folgenden Erkrankungen/Risikofaktoren aufmerksam machen. Bei Auftreten entsprechender Symptome oder Verdacht auf eine dieser Erkrankungen sollte das Präparat gegebenenfalls abgesetzt und alternative Verhütungsmethoden mit der Anwenderin besprochen werden.

Gründe zum sofortigen Absetzen

- Erstmaliges Auftreten oder Exazerbation migräneartiger oder häufigeres Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen.
- Plötzliche Seh-, Hör-, Sprech- oder sonstige Wahrnehmungsstörungen.
- Erste Anzeichen von thromboembolischen Erscheinungen (vgl. «Vaskuläre Risikofaktoren und Komplikationen»).
- Mindestens 4 Wochen vor geplanten Operationen und während einer Immobilisation, z.B. nach Unfall oder Operation.
- Signifikanter Blutdruckanstieg (bei wiederholter Messung).
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus.
- Starke Oberbauchschmerzen oder Lebervergrösserung.
- Schwangerschaft.

Vaskuläre Risikofaktoren und Komplikationen

Bei Frauen, die hormonale Kontrazeptiva anwenden, besteht ein leicht erhöhtes Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen, wie z.B. tiefe Beinvenenthrombose, Lungenembolie, Myokardinfarkt oder Apoplexie.

Venöse Thromboembolien (VTE) können während der Anwendung aller hormonalen Kontrazeptiva auftreten. Die ungefähre VTE-Inzidenz liegt bei kombinierten oralen Kontrazeptiva mit niedriger Östrogendosis (<50 µg EE) bei bis zu 4 Fällen pro 10'000 Frauenjahre verglichen mit etwa 2 Fällen pro 10'000 Frauenjahre bei Nichtanwenderinnen. Die Inzidenz einer VTE unter Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist jedoch bedeutend niedriger als bei einer Schwangerschaft (6 Fälle pro 10'000 Frauenjahre).

Äusserst selten wurde unter hormonalen Kontrazeptiva auch über Thrombosen in anderen Blutgefässen, wie z.B. hepatischen, mesenterialen, renalen oder retinalen Venen und Arterien sowie über Sinusvenenthrombosen berichtet. Es wurde ebenfalls über Einzelfälle von Subarachnoidalblutungen berichtet. Ein Zusammenhang mit der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva ist jedoch nicht erwiesen.

Die Symptome venöser und/oder arterieller Kreislaufkomplikationen können sein:

- unilaterale Schmerzen und/oder Schwellung in einem Bein;
- plötzliche Atembeschwerden oder plötzliches Auftreten von Husten;
- plötzlicher starker Schmerz im Brustkorb mit oder auch ohne Ausstrahlung in den linken Arm;
- jeder ungewöhnlich schwere, länger anhaltende Kopfschmerz;
- plötzlicher teilweiser oder vollständiger Visusverlust oder Doppelsichtigkeit, undeutliche Aussprache oder Aphasie;
- Schwindel;
- Kollaps mit oder ohne Krampfanfälle;
- Schwächegefühl oder sehr ausgeprägte Sensibilitätsstörungen, welche plötzlich eine Körperhälfte oder einen Körperteil erfassen;
- Koordinationsstörungen;

– «akutes» Abdomen.

Das Risiko venöser und/oder arterieller Thromboembolien nimmt zu mit:

- steigendem Alter;
- Rauchen (das Risiko erhöht sich zusätzlich mit zunehmendem Alter und starkem Rauchen; es betrifft primär arterielle Komplikationen). Deshalb sollten Frauen, die hormonale Kontrazeptiva einnehmen, eindringlich geraten werden, nicht zu rauchen, besonders wenn sie älter als 35 Jahre sind oder wenn andere arterielle Risikofaktoren bestehen.
- Positiver Familienanamnese (d.h. venöse oder arterielle Thromboembolien bei einem Geschwister- oder Elternteil in jungen Lebensjahren). Bei Verdacht auf hereditäre Prädisposition soll vor Beginn der Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums ein Spezialist konsultiert werden.
- Adipositas (Body Mass Index ≥ 30 kg/m²);
- Störungen des Fettstoffwechsels (Dyslipoproteinämie);
- Hypertonie;
- Herzklappenerkrankungen;
- Vorhofflimmern;
- Längerfristiger Immobilisierung, grösseren chirurgischen Eingriffen, jedem chirurgischen Eingriff an den Beinen sowie schweren Verletzungen. In diesen Fällen sollten hormonale Kontrazeptiva abgesetzt (bei geplanten chirurgischen Eingriffen mindestens 4 Wochen vorher) und die Einnahme frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wiederaufgenommen werden.
- Ob ein möglicher Zusammenhang zwischen Varikose bzw. spontan auftretender oberflächlicher Thrombophlebitis und tiefer Venenthrombose bestehen könnte, wird noch diskutiert.
- Das im Wochenbett erhöhte thromboembolische Risiko muss berücksichtigt werden (siehe «Dosierung/Anwendung»).

Andere Erkrankungen, die mit ungünstigen Zirkulationsverhältnissen assoziiert werden, sind:

- Diabetes mellitus;
- systemischer Lupus Erythematoses;
- hämolytisch urämisches Syndrom;
- chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Enteritis regionalis Crohn oder Colitis ulcerosa);
- Sichelzellenanämie;
- Migräne (eine Zunahme von Häufigkeit oder Schweregrad unter der Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums kann als Frühsymptom einer cerebrovaskulären Komplikation gewertet werden und Grund für das sofortige Absetzen eines hormonalen Kontrazeptivums sein).

Bei bestehenden Risikofaktoren ist allenfalls eine gerinnungsphysiologische Gesamtabklärung angezeigt. Das hämostatische Screeningprogramm kann die Untersuchung von Fibrinogen, Antithrombin III, Homocystein, Protein C und Protein S sowie Tests zur APC-Resistenz (Faktor-V-Leiden-Mutation) und auf Antiphospholipid-Antikörper (einschliesslich Lupus-Antikoagulans und Antikardiolipin-Antikörper) beinhalten.

Beim Abwägen von Nutzen und Risiken bzgl. vaskulärer Komplikationen gilt es zu beachten, dass durch angemessene Behandlung bestehender Krankheiten das damit verbundene Thrombosierisiko verringert werden kann und dass eine Schwangerschaft im Vergleich zur Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums ein höheres Risiko birgt.

Tumorerkrankungen

Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva hin. Möglicherweise spielen das Sexualverhalten oder andere Faktoren wie etwa Humanpapillomaviren eine Rolle.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko (RR) der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, geringfügig erhöht (RR = 1,24) ist. Nach Absetzen der kombinierten oralen Kontrazeptiva sinkt das erhöhte Risiko kontinuierlich ab und ist nach 10 Jahren nicht mehr nachweisbar. Da Mammakarzinome vor dem 40. Lebensjahr selten sind, ist bei Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum einnehmen oder bis vor kurzem eingenommen haben, die zusätzlich diagnostizierte Anzahl an Mammakarzinomen im Verhältnis zum Mammakarzinom-Gesamtrisiko gering. Diese Studien liefern keine Hinweise auf eine Kausalität. Die beobachtete Risikoerhöhung kann sowohl auf eine bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva frühzeitigere Erkennung als auch auf biologische Wirkungen von kombinierten oralen Kontrazeptiva oder auf beide Faktoren gemeinsam zurückzuführen sein. Mammakarzinome bei Frauen, die ein kombiniertes orales Kontrazeptivum eingenommen haben, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung tendenziell weniger weit fortgeschritten als bei Frauen, die nie ein kombiniertes orales Kontrazeptivum eingenommen haben.

In seltenen Fällen sind unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva gutartige und noch seltener bösartige Lebertumore beobachtet worden, zu deren möglichen Komplikationen lebensbedrohliche intraabdominale Blutungen gehören. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, eine Lebervergrösserung oder Hinweise auf intraabdominale Blutungen auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen miteinbezogen werden.

Sonstige Vorsichtsmassnahmen

Frauen, die ein hormonales Kontrazeptivum einnehmen, sollen nicht gleichzeitig mit Johanniskraut-Präparaten (Hypericum) behandelt werden, da die kontrazeptive Wirkung beeinträchtigt werden kann. Über Zwischenblutungen und Einzelfälle unerwünschter Schwangerschaften bei gleichzeitiger Anwendung von oralen hormonalen Kontrazeptiva und Johanniskraut-Präparaten wurde berichtet (vgl. auch «Interaktionen»).

Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyzeridämie ist unter der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.

Obwohl unter der Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva relativ häufig über geringfügige Blutdruckanstiege berichtet wird, sind klinisch relevant erhöhte Blutdruckwerte selten. Es gibt keinen gesicherten Zusammenhang zwischen der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva und Hypertonie. Kommt es unter Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva zu einer klinisch signifikanten Blutdruckerhöhung (nach wiederholter Messung), sollte dieses abgesetzt werden. Wo es angezeigt erscheint, kann die erneute

Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte (unter Behandlung) normalisiert haben.

Möglicherweise werden folgende Krankheiten, die sich in der Gravidität verschlimmern können, auch durch hormonale Kontrazeptiva ungünstig beeinflusst, doch lassen die verfügbaren Daten keine eindeutigen kausalen Schlüsse zu: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus; Cholelithiasis; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Chorea minor; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.

Nach einer Hepatitis sollten vor der Gabe eines oralen Kontrazeptivums die Leberfunktionstests für mindestens drei Monate normale Werte ergeben.

Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen hormonale Kontrazeptiva abgesetzt werden.

Obwohl es unter der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva zu einer Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz und der Glukosetoleranz kommen kann, scheint eine Änderung des Therapieschemas bei Diabetikerinnen nicht erforderlich. Dennoch sollten Frauen mit Diabetes sorgfältig überwacht werden.

Die Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva wurde mit dem Auftreten von Enteritis regionalis Crohn sowie Colitis ulcerosa assoziiert.

Bei prädisponierten Frauen kann die Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva gelegentlich ein Chloasma (Pigmentierung im Gesicht) verursachen, das durch intensive Sonnenbestrahlung noch verstärkt wird. Frauen, die hierzu neigen, sollten sich deshalb nicht zu starker UV-Strahlung aussetzen.

Interaktionen

Interaktionen von hormonalen Kontrazeptiva mit anderen Arzneimitteln, die die Clearance von Sexualhormonen beschleunigen, können zu Durchbruchblutungen führen und den kontrazeptiven Schutz beeinträchtigen. Belegt ist dies für Hydantoine, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Johanniskraut-Präparate (Hypericum) und Bosentan; bei Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Modafinil wird dies vermutet. Der Mechanismus der Interaktion beruht auf der Induktion des Cytochroms 3A4 durch diese Arzneimittel. Die maximale Enzyminduktion wird im Allgemeinen nach 2–3 Wochen beobachtet und kann während mindestens 4 Wochen nach dem Absetzen dieser Arzneimittel andauern.

Eine Reduktion der kontrazeptiven Wirkung von oralen Kontrazeptiva wurde auch unter Komedikation mit gewissen Antibiotika (z.B. Aminopenicilline und Tetracycline) beobachtet. Der Mechanismus beruht möglicherweise auf einer Einschränkung des enterohepatischen Kreislaufs von Ethinylestradiol.

Frauen, die kurzfristig mit einem der oben genannten Arzneimittel behandelt werden, sollten dazu aufgefordert werden, zusätzlich zu Trinovum vorübergehend, d.h. während der Verwendung der Begleitmedikation sowie während 7 Tagen nach deren Absetzen, eine nichthormonale Methode der Kontrazeption anzuwenden. Unter einer Begleitbehandlung mit Rifampicin gilt dies für weitere 28 Tage nach dem Absetzen. Wird die gleichzeitige medikamentöse Behandlung über das Ende der aktuellen Packung von Trinovum fortgesetzt, dann ist die nächste Packung ohne Unterbrechung, also ohne Einhalten des üblichen einnahmefreien Intervalls, anzufangen.

Frauen, die ein hormonales Kontrazeptivum einnehmen, sollen nicht gleichzeitig mit Johanniskrautpräparaten (Hypericum) behandelt werden, da die kontrazeptive Wirkung beeinträchtigt sein kann. Über Zwischenblutungen und Einzelfälle unerwünschter Schwangerschaften wurde bei der gleichzeitigen Anwendung von oralen Kontrazeptiva berichtet.

Bei Langzeitbehandlung mit Arzneimitteln, die eine Enzyminduktion in der Leber auslösen, werden höher dosierte Kontrazeptiva empfohlen.

Hormonale Kontrazeptiva können auch die pharmakotherapeutische Wirkung anderer Arzneimittel beeinflussen. Dazu gehören: Analgetika, Antidepressiva, Antidiabetika, Antimalariamittel, Benzodiazepine, Betablocker, Kortikosteroide, orale Antikoagulantien und Theophyllin. Bisher gibt es jedoch keine Hinweise, dass klinisch signifikante Wirkungen auftreten können, die eine Dosisanpassung oder eine alternative Medikation erforderten.

Eine gleichzeitige Behandlung mit Bosentan und Norethisteron/Ethinylestradiol kann zu tieferen Hormonkonzentrationen von Hormonen herbeiführen und dadurch das Risiko einer ungewollten Schwangerschaft oder Zwischenblutung erhöhen.

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva führen aufgrund einer Induktion der Glucuronidierung zu einer signifikanten Reduktion der Plasmakonzentrationen von Lamotrigin. Dies kann die Anfallskontrolle beeinträchtigen und eine Dosisanpassung von Lamotrigin notwendig machen. Darüber hinaus sollten auch beim Absetzen von Trinovum die Lamotrigin-Plasmaspiegel engmaschig überwacht werden, da es durch Wegfall der Inhibierung zu einem klinisch relevanten Konzentrationsanstieg mit dem Risiko entsprechender Nebenwirkungen kommen kann.

Die kombinierte Einnahme von Lamotrigin und einem Levonorgestrel-haltigen Kontrazeptivum führte in einer Studie zu einer 19%igen Reduktion der Levonorgestrel-Exposition (AUC) und einer Veränderung der FSH- und LH-Spiegel im Serum. Es ist nicht bekannt, ob dies auch für hormonale Kontrazeptiva mit der Gestagenkomponente Norethisteron (wie Trinovum) zutrifft. Da jedoch möglicherweise bei einigen Patientinnen, welche Trinovum zusammen mit Lamotrigin einnehmen, die kontrazeptive Wirksamkeit herabgesetzt sein kann, sollten die betroffenen Frauen aufgefordert werden eine zweite, nicht-hormonale Methode zur Kontrazeption (z.B. Kondome) oder eine andere primäre nicht-hormonale Methode zur Kontrazeption (z.B. Intrauterinpeessar) zu verwenden. Betroffene Frauen sollten aufgefordert werden, bei jeglichen Veränderungen ihres Blutungsmusters umgehend ihren Arzt oder ihre Ärztin zu informieren.

Schwangerschaft/Stillzeit

Die Einnahme von Trinovum ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschliessen. Tritt unter der Anwendung eine Schwangerschaft ein oder wird eine solche vermutet, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen und der Arzt oder die Ärztin zu konsultieren.

Es gibt Hinweise auf fötale Risiken, basierend auf tierexperimentellen Untersuchungen. Die meisten bis heute durchgeführten epidemiologischen Studien haben jedoch keine eindeutigen Hinweise auf eine embryotoxische oder teratogene Wirkung ergeben, wenn Kombinationen aus Estrogenen und Gestagenen, in Dosierungen, wie sie in Trinovum oder in anderen oralen Kontrazeptiva vorliegen, versehentlich während der Schwangerschaft eingenommen wurden.

Das Arzneimittel sollte nicht in der Stillzeit angewendet werden, da die Milchproduktion reduziert und die Milchqualität verändert sein kann und geringe Wirkstoffmengen in die Milch übergehen. Wenn möglich sollten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nichthormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet werden.

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Es sind keine Auswirkungen auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen festgestellt worden.

Unerwünschte Wirkungen

Die Beurteilung der klinischen Sicherheit von Norethisteron basiert auf den Resultaten von zwei Studien: eine 4-armige, doppelblinde, kontrollierte Studie mit 488 Frauen über eine Dauer von 4 Zyklen und eine 2-armige Studie über 12 Zyklen bei 669 Frauen. Die gepoolten Daten dieser Studien ergeben folgende Berichte über unerwünschte Wirkungen:

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen

Gelegentlich: Veränderungen des Körpergewichts (Zunahme oder Abnahme), Veränderungen des Appetits.

Nervensystem

Sehr häufig: Kopfschmerzen (12%).

Häufig: Starke Kopfschmerzen, Depression.

Gelegentlich: Migräne, Stimmungsschwankungen.

Augen

Gelegentlich: Beschwerden beim Tragen von Kontaktlinsen.

Gefässe

Häufig: Ödeme.

Gastrointestinale Störungen

Häufig: Bauchkrämpfe, Blähungen.

Gelegentlich: Übelkeit, Erbrechen.

Haut

Häufig: Akne.

Gelegentlich: Chloasma, Alopezie, Hautausschlag, Hirsutismus.

Reproduktionssystem und Brust

Häufig: Spannungsgefühl in den Brüsten.

Gelegentlich: Schmerzen in den Brüsten, veränderte Libido, vaginale Candidiasis, Zwischenblutungen, Amenorrhö.

Im Folgenden sind Nebenwirkungen aufgeführt, die mit hormonalen Kontrazeptiva in Zusammenhang gebracht worden sind
Augenleiden

Veränderung der Hornhautkrümmung (Zunahme), Katarakt, neurookulare Läsionen.

Funktionsstörungen der Leber und der Galle

Intrahepatische Cholestase, Budd Chiari Syndrom.

Funktionsstörungen der Haut und des subkutanen Gewebes

Seborrhö, Hypertrichose, evtl. persistierendes Melasma, hämorrhagisches Exanthem, Urtikaria, Angioödem.

Funktionsstörungen der Nieren und ableitenden Harnwege

Verminderte Nierenfunktion.

Funktionsstörungen des Reproduktionssystems und der Brust

Veränderung der menstruellen Blutung, Grössenzunahme uteriner Fibromyome, Zunahme zervikaler Sekretion und Zervixerosion, vorübergehende Infertilität nach Absetzen von Trinovum, prämenstruelles Syndrom.

Weitere Informationen zu unerwünschten Wirkungen befinden sich in der Rubrik «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen».

Überdosierung

Nach Überdosierung von hormonalen Kontrazeptiva wurden keine Fälle von schwerwiegenden Nebenwirkungen berichtet. Eine Überdosis kann zu Übelkeit und Erbrechen und bei jungen Frauen zu vaginalen Blutungen führen. Es existiert kein Antidot, eine allfällige Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

Eigenschaften/Wirkungen

ATC-Code: G03AB04

Wirkungsmechanismus

Wie bei allen kombinierten oralen Kontrazeptiva beruht die kontrazeptive Wirkung von Trinovum auf verschiedenen Faktoren, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderung des Zervikalsekrets anzusehen sind. Darüber hinaus bietet das Endometrium infolge der morphologischen und enzymatischen Veränderungen ungünstige Verhältnisse für die Nidation.

Neben der kontrazeptiven Wirkung haben kombinierte orale Kontrazeptiva verschiedene günstige Eigenschaften, die unter Berücksichtigung der möglichen nachteiligen Wirkungen (siehe «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» sowie «Unerwünschte Wirkungen») die Wahl der Verhütungsmethode beeinflussen können. Die Zyklen werden regelmässiger, die Menstruation oft weniger schmerzvoll und der Blutverlust geringer. Letzteres verringert die Häufigkeit von Eisenmangel.

Zusätzlich zeigte sich, zumindest unter höher dosierten kombinierten oralen Kontrazeptiva (50 µg Ethinylestradiol), ein verringertes Risiko von fibrozystischen Mastopathien, Ovarialzysten, Infektionen des kleinen Beckens (Pelvic inflammatory disease), ektopischen Schwangerschaften während der Anwendungsdauer sowie eine Verringerung des Risikos für die Entwicklung von Endometrium- bzw. Ovarialkarzinomen während und nach der Anwendung. Wieweit dies auch für niedriger dosierte kombinierte orale Kontrazeptiva zutrifft, bleibt nachzuweisen.

Rezeptor- und SHBG-Bindungsstudien zeigten ebenso wie Untersuchungen an Tieren und Menschen, dass Norethisteron eine hohe gestagene Wirkung bei minimaler intrinsischer androgener Wirkung hat. Der estrogeninduzierte Anstieg des SHBG, der die

Menge an freiem Testosteron im Blut verglichen zur Basislinie senkt, wird durch die Kombination von Norethisteron und Ethinylestradiol nicht aufgehoben.

Pharmakokinetik

Norethisteron

Absorption

Norethisteron wird nach oraler Verabreichung rasch und vollständig resorbiert. T_{max} beträgt 1–2 Stunden, die Bioverfügbarkeit beträgt infolge präsystemischer Metabolisierung (First-Pass-Effekt) 65–80%.

Distribution

Norethisteron wird sowohl an Albumin (79–95%) als auch an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) gebunden. Das Verteilungsvolumen beträgt 4 l/kg.

Metabolismus

Norethisteron wird, teilweise präsystemisch, vorwiegend durch Reduktion, in geringem Ausmass durch Hydroxylierung und anschliessend durch Konjugation mit Sulfat oder Glucuronsäure metabolisiert.

Elimination

Die Eliminations-Halbwertszeit von Norethisteron beträgt 5–14 Stunden. Die Elimination erfolgt in Form von Metaboliten zu ca. 33–81% mit dem Urin und zu ca. 35–43% mit den Faeces.

Ethinylestradiol (EE)

Absorption

EE wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von ca. 80 pg/ml werden 1–2 Stunden nach Verabreichung einer Einzeldosis erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt infolge präsystemischer Metabolisierung (First-Pass-Effekt) ca. 60%.

Distribution

EE ist sehr stark, aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden (ca. 98,5%) und verursacht eine Zunahme der Serumkonzentrationen von SHBG. Das Verteilungsvolumen beträgt ca. 5 l/kg.

Steady-State Bedingungen

Entsprechend der variablen terminalen Halbwertszeit werden Steady-State-Serumspiegel von EE nach etwa einer Woche erreicht.

Metabolismus

EE wird präsystemisch sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms als auch in der Leber metabolisiert. In der Dünndarmschleimhaut wird es konjugiert, in der Leber durch Phase-I-Metabolismus (Hauptmetaboliten: 2-Hydroxyethinylestradiol und 2-Methoxyethinylestradiol) und Konjugation abgebaut. Die Glucuronsäure- und Sulfatkonjugate von EE und Phase-I-Metaboliten unterliegen einem enterohepatischen Kreislauf. Cytochrom 3A4 ist am Metabolismus in erheblichem Ausmass beteiligt.

Elimination

Die Eliminationshalbwertszeit von EE beträgt zwischen 10 und 15 Stunden. Die totale Clearance beträgt ca. 5 ml/Min./kg.

EE wird vollständig metabolisiert, seine Metaboliten werden mit dem Urin und der Galle im Verhältnis von 4:6 mit einer Halbwertszeit von ca. 24 h eliminiert.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Daten zur Pharmakokinetik bei Frauen mit Leber- oder Niereninsuffizienz liegen nicht vor.

Präklinische Daten

Präklinische Untersuchungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva zur Toxizität nach wiederholter Gabe, zur Genotoxizität und zum karzinogenen Potential ergaben keine eindeutigen Hinweise auf besondere Risiken für den Menschen, wenn auch in epidemiologischen Studien ein erhöhtes Risiko für Leberkarzinome nachgewiesen werden konnte.

Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryoletalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Gestagenartige Substanzen zeigten im Tierexperiment einen embryoletalen Effekt und, in hohen Dosen, eine virilisierende Wirkung auf weibliche Feten. Reproduktionstoxikologische Studien mit Ratten, Mäusen und Kaninchen ergaben keinen Hinweis auf eine teratogene Wirkung. Für Risiken beim Menschen siehe Rubrik «Schwangerschaft/Stillzeit».

Sonstige Hinweise

Beeinflussung diagnostischer Methoden

Folgende Änderungen von Laborbefunden können bei Einnahme von oralen Kontrazeptiva auftreten:

Leberfunktion: Erhöhte Bromsulphthalein-Retention.

Blutgerinnung: Erhöhter Prothrombinwert, erhöhte Faktoren VII, VIII, IX und X; verringertes Antithrombin III, erhöhte Norepinephrin-induzierte Thrombozyten-Aggregation.

Endokrin: Erhöhtes Gesamtthyroxin (T4) und Gesamttrijodthyronin (T3) im Serum bei erniedrigter T3-Resin-Aufnahme. Die Konzentration von freiem T4 und freiem T3 bleibt unverändert. Erhöhter Blutzuckerspiegel.

Andere: Anstieg der Phospholipide und Triglyceride, Absinken der Serum-Folsäurewerte, Störungen im Tryptophan-Metabolismus, verminderte Pregnanolol-Ausscheidung.

Nach Beendigung der Anwendung von oralen Kontrazeptiva kehren diese Werte normalerweise wieder auf die Werte zurück, die vor Einnahmebeginn bestanden.

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf dem Behälter mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden.

Besondere Lagerungshinweise

Bei Raumtemperatur (15–25 °C) und ausserhalb der Reichweite von Kindern aufbewahren.

Zulassungsnummer

45305 (Swissmedic).

Zulassungsinhaberin

Janssen-Cilag AG, Baar, ZG.

Stand der Information

September 2010.

Der Text wurde behördlich genehmigt und vom verantwortlichen Unternehmen zur Publikation durch die Documed AG freigegeben. © Copyright 2011 by Documed AG, Basel. Die unberechtigte Nutzung und Weitergabe ist untersagt. [22.06.2011]