

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bellissima® 21 + 7
0,03 mg/2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

21 gelbe Filmtabletten
Eine Filmtablette enthält als Wirkstoffe 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlor-
madinonacetat.

7 weiße Placebotabletten.
Die Placebotabletten enthalten keine Wirkstoffe.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede gelbe Filmtablette enthält 61,53 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette/Tablette

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonelle Kontrazeption
Bei der Entscheidung, Bellissima 21 + 7 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 Bellissima 21 + 7 mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung der Filmtabletten

Es muss jeden Tag zur selben Zeit eine Filmtablette/Placebotablette (vorzugsweise am Abend) an 28 aufeinander folgenden Tagen eingenommen werden. Eine menstruationsähnliche Entzugsblutung setzt üblicherweise 2–4 Tage nach Einnahmebeginn der Placebotabletten ein. Ohne Pause wird die Einnahme aus dem nächsten Blisterstreifen Bellissima 21 + 7 fortgesetzt, und zwar unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch andauert.

Sie beginnen die Einnahme mit der Filmtablette, die mit Start gekennzeichnet ist. Diese sollte aus dem Blisterstreifen gedrückt werden, eingenommen und zer-
kaut, gegebenenfalls zusammen mit etwas Flüssigkeit, geschluckt werden. Die Filmtabletten/Placebotabletten werden täglich in Pfeilrichtung entnommen.

Einnahmebeginn der Filmtabletten Keine vorherige Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums (während des letzten Menstruationszyklus)

Die erste Filmtablette sollte am ersten Tag der nächsten Monatsblutung (Menstruation) eingenommen werden. Wenn die erste Filmtablette am ersten Zyklustag eingenommen wird, beginnt der Empfängnisschutz mit dem ersten Einnahmetag.

Die erste Filmtablette kann auch am 2.–5. Tag des Menstruationszyklus eingenommen werden, unabhängig davon, ob die Blutung aufgehört hat oder nicht. In diesem Fall müssen während der ersten 7 Einnahmetage zusätzliche mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergriffen werden. Wenn die Menstruation mehr als 5 Tage vorher eingesetzt hat, sollte die Frau angewiesen werden, ihre nächste Menstruation abzuwarten, bevor sie mit der Einnahme von Bellissima 21 + 7 beginnt.

Umstellung von einem anderen hormonalen Kontrazeptivum auf Bellissima 21 + 7

Umstellung von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum:

Mit der Einnahme von Bellissima 21 + 7 sollte am Tag nach der gewohnten Einnahmepause beziehungsweise am Tag nach Einnahme der Placebotabletten des vorherigen kombinierten oralen Kontrazeptivums begonnen werden.

Umstellung von einem Gestagenmonopräparat („POP“, progesteron only pill):

Die erste Bellissima 21 + 7 Filmtablette sollte am Tag nach Absetzen des Gestagenmonopräparats eingenommen werden. Während der ersten 7 Tage müssen zusätzliche mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergriffen werden.

Umstellung von einer kontrazeptiven Hormoninjektion oder einem Implantat:

Mit der Einnahme von Bellissima 21 + 7 kann am Tag der Entfernung des Implantats oder dem Tag der ursprünglich geplanten Injektion begonnen werden. Während der ersten 7 Tage müssen zusätzliche mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergriffen werden.

Nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch im 1. Trimenon

Nach einer Fehlgeburt oder einem Schwangerschaftsabbruch kann sofort mit der Einnahme von Bellissima 21 + 7 begonnen werden. In diesem Fall sind keine weiteren empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach der Entbindung oder einem Abort im 2. Trimenon

Nach der Entbindung können Frauen, die nicht stillen, 21–28 Tage post partum mit der Einnahme beginnen, wobei in diesem Fall keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich sind. Wenn die Einnahme mehr als 28 Tage nach der Entbindung beginnt, sind während der ersten 7 Tage zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen erforderlich. Falls die Frau bereits Geschlechtsverkehr hatte, muss eine Schwangerschaft vor dem

Einnahmebeginn ausgeschlossen werden oder die Frau muss mit der Einnahme bis zum Beginn ihrer nächsten Menstruationsblutung warten.

Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Bellissima 21 + 7 sollte von stillenden Frauen nicht eingenommen werden.

Nach Absetzen von Bellissima 21 + 7

Nachdem Bellissima 21 + 7 abgesetzt worden ist, kann der erste Zyklus um ungefähr eine Woche verlängert sein.

Unregelmäßige Tabletteneinnahme

Die folgenden Hinweise beziehen sich nur auf vergessene wirkstoffhaltige Filmtabletten.

Wenn eine Filmtablette vergessen wurde, die Einnahme jedoch **innerhalb von 12 Stunden** nachgeholt wurde, sind keine weiteren empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich. Die Einnahme sollte normal fortgesetzt werden.

Wenn die Einnahmezeit der gelben Filmtablette **um mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, kann die kontrazeptive Sicherheit vermindert sein.

Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

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

Die letzte vergessene Filmtablette sollte umgehend eingenommen werden, auch wenn dadurch zwei Tabletten zur selben Zeit eingenommen werden. Die weiteren Filmtabletten sollten wie gewohnt eingenommen werden. Zusätzlich sind weitere mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung, z.B. Kondome, für die nächsten 7 Tage anzuwenden.

Wenn in der ersten Woche des Zyklus eine Tabletteneinnahme vergessen wurde und in den 7 Tagen vor der vergessenen Tabletteneinnahme (auch während der Einnahme der Placebotabletten) Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich am regulären einnahmefreien Intervall liegt.

Wenn während dieser 7 Tage die gelben Filmtabletten zu Ende gehen, muss direkt mit der Einnahme der ersten gelben Filmtablette des nächsten Blisterstreifens Bellissima 21 + 7 begonnen werden, d.h. die weißen Placebotabletten der letzten Reihe müssen verworfen werden („7-Tage-Regel“). Dabei wird es wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen der zweiten Zykluspackung kommen, es können aber gehäuft Durchbruch- oder Schmierblutungen während der Tabletteneinnahme auftreten. Falls die Entzugsblutung nach Einnahme der gelben Filmtabletten der zweiten Zykluspackung ausbleibt, sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Die vergessene Einnahme von Placebotabletten kann vernachlässigt werden. Die vergessenen Placebotabletten sollten verworfen werden, um eine versehentliche Verlängerung der 7-tägigen Placebotablettenphase zu vermeiden.

Erbrechen oder Durchfall

Wenn es innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach Einnahme einer gelben Filmtablette zu Erbrechen oder zu schwerem Durchfall kommt, ist die Resorption möglicherweise unvollständig und eine zuverlässige Empfängnisverhütung nicht mehr gewährleistet. In solchen Fällen ist gemäß den Anleitungen unter „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“ (siehe oben) zu verfahren. Bellissima 21 + 7 sollte weiter eingenommen werden.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Frau direkt ohne Einnahme der Placebotabletten mit der Einnahme aus dem nächsten Blisterstreifen Bellissima 21 + 7 fortfahren. Die Einnahme kann so lange fortgesetzt werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Packung Bellissima 21 + 7 aufgebraucht ist. Während der Einnahme aus der zweiten Packung kann es bei der Frau zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahme der Placebotabletten kann die Einnahme wie üblich fortgesetzt werden.

Zur Verschiebung der Entzugsblutung auf einen anderen Wochentag als nach dem bisherigen Einnahmeschema der Frau üblich, kann ihr geraten werden, die bevorstehende Einnahme der Placebotabletten um die gewünschte Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer die Einnahme der Placebotabletten, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer ausbleibenden Entzugsblutung sowie das Auftreten von Durchbruch- und Schmierblutungen während der Einnahme aus dem folgenden Blisterstreifen (wie beim Hinausschieben der Entzugsblutung).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe (Ethinylestradiol, Chlormadinonacetat) oder einen der sonstigen Bestandteile.

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei Vorliegen einer der folgenden Erkrankungen nicht angewendet werden. Die Behandlung mit Bellissima 21 + 7 muss unverzüglich beendet werden, wenn einer dieser Umstände während der Anwendung auftritt:

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) 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)
 - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
 - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- allgemeiner Diabetes mellitus
- Hepatitis, Ikterus, Leberfunktionsstörungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- generalisierter Pruritus und Cholestase insbesondere während einer vorangegangenen Schwangerschaft oder Estrogen-therapie
- Dubin-Johnson Syndrom, Rotor-Syndrom, Störungen der Gallesekretion
- vorangegangene oder bestehende Lebertumoren
- starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Symptome für intraabdominale Blutungen (siehe Abschnitt 4.8)
- erstes oder erneutes Auftreten von Porphyrie (alle 3 Formen, insbesondere die erworbene Porphyrie)
- bestehende oder vorausgegangene hormonempfindliche bösartige Tumoren, z.B. Brust- oder Gebärmuttertumoren
- schwere Fettstoffwechselstörungen
- bestehende oder vorausgegangene Pancreatitis, falls diese mit schwerer Hypertriglyceridämie assoziiert ist
- erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen
- akute sensorische Ausfälle, z.B. Seh- oder Hörstörungen
- motorische Störungen (insbesondere Paresen)
- Zunahme epileptischer Anfälle
- schwere Depressionen
- Otosklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften
- ungeklärte Amenorrhoe
- Endometriumhyperplasie
- ungeklärte Genitalblutungen
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese.

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann eine Kontraindikation darstellen (siehe Abschnitt 4.4).

Bellissima 21+7 ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Bellissima 21 + 7 sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden 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 Bellissima 21 + 7 beendet werden sollte.

Die Einnahme von KOK ist mit einem erhöhten Risiko für verschiedene schwerwiegende Erkrankungen wie Herzinfarkt, Thromboembolie, Schlaganfall oder Leberneoplasie verbunden. Das Morbiditäts- und Mortalitätsrisiko ist bei Vorliegen anderer Risikofaktoren wie erhöhtem Blutdruck, Hyperlipidämie, Übergewicht und Diabetes deutlich erhöht.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung.

Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko mit Bellissima 21 + 7 im Vergleich zu diesen Arzneimitteln mit dem geringsten Risiko ist. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE Risiko gehört, 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 Bellissima 21 + 7, 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.

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). Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte orale

Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

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

Bisher ist nicht bekannt, wie das Risiko mit Chlormadinon-haltigen KHK im Vergleich zum Risiko mit Levonorgestrel-haltigen KHK aussieht.

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 1–2 % der Fälle tödlich.

Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z.B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren 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 1).

Bellissima 21 + 7 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).

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich 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 zur „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.

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

Tabelle 1: 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 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.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Bellissima 21 + 7 nicht vorab abgesetzt wurde.
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, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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.

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 (Myokardinfarkt) 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 aufwei-

sen (siehe Tabelle 2 auf Seite 4). Bellissima 21 + 7 ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose 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-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Abwägung des Risiko/Nutzen-Profiles sollte beachtet werden, dass eine adäquate Behandlung der aufgeführten Erkrankungen zu einer Reduktion des Thrombose-Risikos führen kann.

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.

Krebs

In einigen epidemiologischen Studien wurde ein erhöhtes Risiko für ein Zervixkarzinom bei Langzeit-Anwenderinnen von KOK, die mit humanem Papillomavirus (HPV) infiziert sind, berichtet. Es besteht allerdings eine Kontroverse darüber, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch Störfaktoren (z. B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der Anwendung von mechanischen Verhütungsmethoden) beeinflusst wird (siehe auch „Medizinische Untersuchung“).

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein geringfügig erhöhtes Brustkrebsrisiko (RR = 1,24) bei Frauen ergeben, die derzeit KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach dem Absetzen von KOK allmählich wieder zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei derzeitigen oder früheren Anwenderinnen von KOK, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken.

In seltenen Fällen wurden unter der Einnahme oraler Kontrazeptiva gutartige und in noch selteneren Fällen bösartige Lebertumoren gemeldet. In Einzelfällen führten diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Bei Auftreten starker, nicht spontan reversibler Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen muss daher ein Lebertumor in Betracht gezogen werden und Bellissima 21 + 7 abgesetzt werden.

Meningeome:

In Verbindung mit der Anwendung von Chlormadinonacetat wurde über das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel), insbesondere bei hohen Dosen und längerer Anwendung (mehrere Jahre), berichtet. Anwenderinnen sollten gemäß klinischer Praxis auf Anzeichen und Symptome von Meningeomen überwacht werden. Wenn bei einer Patientin ein Meningeom diagnostiziert wird, muss als Vorsichtsmaßnahme jede Behandlung mit Chlormadinonacetat-haltigen Arzneimitteln abgebrochen werden.

Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung

Tabelle 2: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	Anmerkung
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere 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 erythematoses.

der Behandlung mit Chlormadinonacetat sinken könnte.

Andere Erkrankungen

Ein geringfügiger Anstieg des Blutdrucks zeigte sich bei vielen Frauen unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva, allerdings ist ein klinisch signifikanter Anstieg selten. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva und einem klinisch manifesten Hypertonus wurde bisher nicht bestätigt. Wenn unter der Einnahme der Blutdruck klinisch signifikant ansteigt, sollte Bellissima 21 + 7 nicht mehr eingenommen und der Hypertonus behandelt werden. Die Einnahme von Bellissima 21 + 7 kann fortgesetzt werden, sobald sich unter der antihypertensiven Therapie normotensive Blutdruckwerte zeigen.

Bei Frauen mit Schwangerschaftsherpes in der Vorgeschichte kann es zu erneutem Auftreten unter KOK kommen.

Bei Frauen mit Hypertriglyceridämie in der eigenen oder Familienanamnese ist bei der Anwendung von KOK das Risiko für eine Pankreatitis erhöht. Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen machen eine Unterbrechung der Einnahme des KOK erforderlich, bis die Marker für die Leberfunktion wieder im Normalbereich liegen. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus macht das Absetzen von KOK erforderlich.

KOK können die periphere Insulin-Resistenz oder die Glucose-Toleranz beeinflussen. Daher sollten Diabetikerinnen während der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva sorgfältig überwacht werden.

Gelegentlich kann es zu einem Chloasma kommen, insbesondere wenn in der Vorgeschichte Chloasma gravidarum bekannt ist. Frauen, die zu Chloasma neigen, sollten sich daher unter der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva nicht direktem Sonnenlicht oder ultraviolettem Licht aussetzen.

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.

Vorsichtsmaßnahmen

Bestimmte Krankheiten/Zustände können durch die Einnahme von Estrogen oder Estrogen/Gestagenkombinationen negativ beeinflusst werden. Bei Vorliegen folgender Umstände ist eine besondere ärztliche Überwachung erforderlich:

- o Epilepsie
- o Multiple Sklerose
- o Tetanie
- o Migräne (siehe auch Abschnitt 4.3)
- o Asthma
- o Herz- oder Niereninsuffizienz
- o Chorea minor
- o Diabetes mellitus (siehe auch Abschnitt 4.3)
- o Lebererkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- o Fettstoffwechselstörungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- o Autoimmunerkrankungen (einschließlich des systemischen Lupus erythematoses)
- o Adipositas
- o hoher Blutdruck (siehe auch Abschnitt 4.3)

- o Endometriose
- o Varikosis
- o Venenentzündungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- o Blutgerinnungsstörungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- o Mastopathie
- o Gebärmuttermyome
- o Herpes gestationis
- o Depressionen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- o chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; siehe auch Abschnitt 4.8).

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

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Bellissima 21 + 7 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. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Bellissima 21 + 7 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. Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit

Die vergessene Einnahme einer Tablette (siehe „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“), Erbrechen oder Darmbeschwerden einschließlich Durchfall, die gleichzeitige langfristige Einnahme von bestimmten Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5) oder in sehr seltenen Fällen Stoffwechselstörungen können die Wirksamkeit der Empfängnisverhütung beeinflussen.

Beeinflussung der Zyklusstabilität

Zwischenblutungen und Schmierblutungen

Alle oralen Kontrazeptiva können irreguläre vaginale Blutungen (Durchbruchblutung/Schmierblutung) insbesondere in den ersten Einnahmezyklen hervorrufen. Aus diesem Grund ist eine medizinische Beurteilung unregelmäßiger Zyklen erst nach einer Anpassungsperiode von ca. drei Zyklen sinnvoll. Wenn die Durchbruchblutungen anhalten oder es nach zuvor regelmäßigen Zyklen unter der Behandlung mit Bellissima 21 + 7 zu Durchbruchblutungen kommt, empfiehlt sich eine eingehende Untersuchung, zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer organischen Störung. Wenn dies ausgeschlossen wurde, kann Bellissima

21 + 7 weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden.

Zwischenblutungen können ein Hinweis auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“, „Erbrechen und Durchfall“ und Abschnitt 4.5).

Ausbleiben der Entzugsblutung

Nach der 21-tägigen Einnahme der gelben Filmtabletten kommt es normalerweise zu einer Entzugsblutung. Gelegentlich und insbesondere in den ersten Monaten der Tabletteneinnahme kann die Entzugsblutung ausbleiben, aber dies muss kein Hinweis auf eine verminderte empfängnisverhütende Wirkung sein. Wenn die Blutung nach einem Einnahmezyklus ausbleibt, in dem keine Filmtablette vergessen worden ist, der Einnahmezeitraum der Placebotabletten von 7 Tagen nicht verlängert worden ist, keine anderen Arzneimittel gleichzeitig eingenommen worden sind und es nicht zu Erbrechen oder Durchfall gekommen ist, ist eine Empfängnis unwahrscheinlich und die Einnahme von Bellissima 21 + 7 kann fortgesetzt werden. Wenn Bellissima 21 + 7 vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß dieser Anweisungen angewendet wurde oder die Entzugsblutung in 2 aufeinander folgenden Zyklen nicht eintritt, muss vor der weiteren Anwendung von Bellissima 21 + 7 eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten bei Anwendung von Bellissima 21 + 7 nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Dieses Arzneimittel enthält Lactose und Isomalt. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose- sowie Fructose-Intoleranz, völligem Lactase Mangel oder Glucose-Galactose Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol, der Estrogenkomponente von Bellissima 21 + 7, mit anderen Arzneimitteln können die Serumkonzentration von Ethinylestradiol erhöhen oder erniedrigen. Ist eine Langzeittherapie mit diesen Wirkstoffen erforderlich, sollte vorzugsweise auf nicht-hormonale Verhütungsmethoden zurückgegriffen werden. Erniedrigte Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol können zu vermehrten Durchbruchblutungen und Zyklusstörungen führen und die kontrazeptive Wirksamkeit von Bellissima 21 + 7 beeinträchtigen; erhöhte Ethinylestradiolspiegel im Serum können zu vermehrtem Auftreten und verstärkter Ausprägung von Nebenwirkungen führen.

Folgende Arzneimittel/Wirkstoffe können die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erniedrigen:

- o alle Mittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen (z. B. Metoclopramid) oder die Resorption beeinträchtigen (z. B. Aktivkohle)
- o Wirkstoffe, die mikrosomale Enzyme in der Leber induzieren, wie Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Carbamazepin, Phenytoin und Topiramal), Griseofulvin, Barbexaclon,

Primidon, Modafinil, einige Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) und Johanniskraut (s. Abschnitt 4.4)

- o Bestimmte Antibiotika (z. B. Ampicillin, Tetracyclin) bei einigen Frauen, möglicherweise durch Herabsetzung der enterohepatischen Zirkulation von Estrogenen.

Bei gleichzeitiger Therapie mit diesen Arzneimitteln/Wirkstoffen und Bellissima 21 + 7 sollten während der Behandlung und die ersten sieben Tage danach zusätzlich mechanische Kontrazeptionsmethoden angewendet werden. Für Wirkstoffe, die über eine Induktion hepatisch-mikrosomaler Enzyme die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erniedrigen, sind bis 28 Tage nach Beendigung dieser Behandlung zusätzliche mechanische Methoden der Empfängnisverhütung anzuwenden.

Falls die Begleitmedikation auch nach Einnahmeende der wirkstoffhaltigen Tabletten der aktuellen Blisterpackung von Bellissima 21 + 7 fortgeführt werden muss, müssen die Placebotabletten verworfen werden, und es sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung von Bellissima 21 + 7 begonnen werden.

Folgende Arzneimittel/Wirkstoffe können die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erhöhen:

- o Wirkstoffe, die die Sulfatierung von Ethinylestradiol in der Darmwand hemmen, z. B. Ascorbinsäure oder Paracetamol
- o Atorvastatin (Erhöhung der AUC von Ethinylestradiol um 20 %)
- o Wirkstoffe, die die mikrosomalen Enzyme in der Leber hemmen, wie Imidazol-Antimykotika (z. B. Fluconazol), Indinavir oder Troleandomycin.

Ethinylestradiol kann die Metabolisierung anderer Substanzen beeinflussen

- o über die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme mit der Folge erhöhter Serumkonzentration von Wirkstoffen wie Diazepam (und anderen Benzodiazepinen, die hydroxyliert werden), Ciclosporin, Theophyllin und Prednisolon
- o über die Induktion der hepatischen Glukuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen z. B. von Clofibrat, Paracetamol, Morphin und Lorazepam.

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika (blutzuckersenkende Mittel) kann infolge einer Beeinflussung der Glucosetoleranz verändert sein (siehe Abschnitt 4.4).

Die Angaben können auch für vor kurzem angewandte Arzneimittel gelten.

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Präparate sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Bellissima 21 + 7 hin überprüft werden.

Pharmakodynamische Gegenanzeigen

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

Erhöhungen wurden ebenso bei Frauen beobachtet, die Ethinylestradiolhaltige Arzneimittel einnehmen und mit antiviralen HCV-Medikamenten, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten, behandelt wurden (siehe Abschnitte 4.3).

Deshalb müssen Anwenderinnen von Bellissima 21+7 auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Bellissima 21+7 wieder begonnen werden.

Laboruntersuchungen

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

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter der Therapie mit Bellissima 21+7 eine Schwangerschaft ein, ist das Präparat sofort abzusetzen. Bisher haben sich aus den meisten epidemiologischen Studien klinisch keine Hinweise auf teratogene und fetotoxische Wirkung ergeben, wenn Estrogene in Kombination mit anderen Progestagenen in ähnlicher Dosierung, wie sie in Bellissima 21+7 vorliegen, während der Schwangerschaft eingenommen wurden. Obwohl tierexperimentelle Studien eine Reproduktionstoxizität gezeigt haben (siehe Abschnitt 5.3), haben klinische Daten von über 330 exponierten Schwangeren für Chlormadinonacetat keine Hinweise auf eine embryotoxische Wirkung ergeben.

Stillzeit

Die Laktation kann durch Estrogene beeinflusst werden, da diese die Menge und die Zusammensetzung der Muttermilch verändern können. Kleine Mengen kontrazeptiver Steroide und/oder ihrer Metabolite können in die Milch ausgeschieden werden und könnten das Kind beeinträchtigen. Daher sollte Bellissima 21+7 während der Stillzeit nicht 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 Auswirkung auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bellissima 21+7 hat wie andere kombinierte orale Kontrazeptiva keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben:

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

Als häufigste Nebenwirkungen (> 20%) wurden in den klinischen Studien nach der Einnahme von 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat (den arzneilich wirksamen Inhaltsstoffen von Bellissima 21+7) Zwischen- und Schmierblutungen, Kopfschmerzen und Empfindlichkeit der Brüste angegeben.

Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Einnahme von 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat (den arzneilich wirksamen Inhaltsstoffen von Bellissima 21+7) in einer klinischen Studie mit 1629 Frauen berichtet.

Siehe oben stehende Tabelle auf Seite 7

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen unter der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva:

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

- Ein erhöhtes Risiko für Gallenwegserkrankungen wird bei Langzeiteinnahme von KOK in einigen Studien berichtet. Die Frage der möglichen Bildung von Gallensteinen während der Behandlung mit estrogenhaltigen Präparaten ist unstritten.
- In seltenen Fällen wurden gutartige – und noch seltener bösartige – Lebertumoren unter der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva beobachtet; in vereinzelten Fällen haben diese zu lebensbedrohlichen Blutungen in der Bauchhöhle geführt (siehe Abschnitt 4.4).
- Verschlechterung von chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; siehe auch Abschnitt 4.4).

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: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es liegen keine Informationen über schwerwiegende toxische Wirkungen bei einer

Überdosierung vor. Es können die folgenden Symptome auftreten: Übelkeit, Erbrechen und insbesondere bei jungen Mädchen eine leichte vaginale Blutung. Antidote gibt es nicht; die Behandlung erfolgt symptomatisch. In seltenen Fällen kann eine Kontrolle des Elektrolyt- und Wasserhaushalts sowie der Leberfunktion erforderlich sein.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, monophasische Präparate mit < 50 Mikrogramm Estrogen;

ATC Code: G03AA15.

Unter der kontinuierlichen Einnahme von Bellissima 21+7 kommt es zu einer Hemmung der hypophysären FSH- und LH-Sekretion und damit zu einer Hemmung der Ovulation. Das Endometrium proliferiert und wird sekretorisch transformiert. Der Zervixschleim wird in seiner Konsistenz verändert. Dies bewirkt eine Verhinderung der Spermienmigration durch den Zervixkanal und eine Motilitätsänderung der Spermien. Die niedrigste tägliche Dosis Chlormadinonacetat zur vollen Ovulationshemmung beträgt 1,7 mg. Die volle Transformationsdosis beträgt 25 mg pro Zyklus. Chlormadinonacetat ist ein antiandrogenes Gestagen. Seine Wirkung basiert auf seiner Fähigkeit, Androgene von ihrem Rezeptor zu verdrängen.

Klinische Wirksamkeit

In klinischen Studien, bei denen die Einnahme von 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat bis zu 2 Jahren bei 1.655 Frauen getestet wurde und mehr als 22.000 Menstruationszyklen untersucht wurden, kam es zu 12 Schwangerschaften. Bei 7 Frauen lagen im Empfängniszeitraum entweder Einnahmefehler, Begleiterkrankungen, die Übelkeit oder Erbrechen verursachten, oder die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln vor, die dafür bekannt sind, dass sie die empfängnisverhütende Wirkung hormonaler Kontrazeptiva vermindern.

Siehe Tabelle 3 auf Seite 7

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Chlormadinonacetat (CMA)

Resorption

Nach der oralen Einnahme wird CMA rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die systemische Bioverfügbarkeit von CMA ist hoch, da es keinem First-Pass-Metabolismus unterliegt. Die Konzentrationen im Plasma erreichen ihren Spitzenwert nach 1–2 Stunden.

Verteilung

Die Bindung von CMA an menschliche Plasmaproteine, hauptsächlich Albumine, beträgt mehr als 95%. CMA hat keine Bindungsaffinität zu SHBG oder CBG. CMA wird hauptsächlich im Fettgewebe gespeichert.

Biotransformation

Verschiedene Reduktions- und Oxidationsprozesse und Konjugation zu Glukuroniden und Sulfaten resultieren in einer Vielzahl

Häufigkeit der Nebenwirkung/Organklasse	Sehr häufig (> 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten < 1/10.000	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel inklusive allergischer Hautreaktionen			Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Nervosität				
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Migräne (und/oder deren Verschlechterung)				
Augenerkrankungen		Sehstörungen		Konjunktivitis, Beschwerden beim Tragen von Kontaktlinsen		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Hörsturz, Tinnitus		
Gefäßerkrankungen				Bluthochdruck, Hypotonie, Kreislaufkollaps, Varikosis, venöse oder arterielle Thrombose, venöse oder arterielle Thromboembolie		
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit	Erbrechen	Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall			
Erkrankung der Haut und des Unterhautgewebes		Akne	Pigmentierungsstörung, Chloasma, Haarausfall, trockene Haut	Urtikaria, allergische Hautreaktion, Ekzem, Erythem, Juckreiz, Verschlechterung einer Psoriasis, Herpes	Erythema nodosum	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Schweregefühl	Rückenschmerzen, Muskelbeschwerden			
Erkrankung der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Fluor vaginalis, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe,	Unterbauchschmerzen	Galactorrhoe, Fibroadenom der Brust, genitale Candidainfektion, Ovarialzyste	Brustvergrößerung, Vulvovaginitis, Menorrhagie, Prämenstruelles Syndrom		
Allgemeine Erkrankungen		Müdigkeit, Schwere in den Beinen, Ödem, Gewichtszunahme	Abnahme der Libido, vermehrtes Schwitzen	Appetitzunahme		
Untersuchungen		Blutdruckanstieg	Veränderungen der Blutfette einschließlich Hypertriglyzeridämie			

von Metaboliten. Die Hauptmetaboliten im menschlichen Plasma sind 3α- und 3β-Hydroxy-CMA, deren biologische Halbwertszeiten sich nicht wesentlich von nicht metabolisiertem CMA unterscheiden. Die 3-Hydroxy-Metaboliten weisen eine ähnliche antiandrogene Aktivität wie CMA selbst auf. Im Harn treten die Metaboliten hauptsächlich als Konjugate auf. Nach

enzymatischer Spaltung ist der Hauptmetabolit 2α-Hydroxy-CMA neben 3-Hydroxy-Metaboliten und Dihydroxy-Metaboliten.

Elimination

CMA wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von ungefähr 34 Stunden (nach Einzeldosis) und ungefähr 36–39 Stunden (nach Mehrfachdosen) ausgeschieden. Nach der oralen

Einnahme werden CMA und seine Metaboliten sowohl über die Nieren als auch über die Faeces in ungefähr gleichen Mengen ausgeschieden.

Ethinylestradiol (EE)

Resorption

EE wird nach oraler Einnahme schnell und fast vollständig resorbiert; die durchschnittlichen Spitzenplasmawerte werden nach 1,5 Stunden erreicht. Aufgrund der präsystemischen Konjugation und des First-Pass-Metabolismus in der Leber beträgt die absolute Bioverfügbarkeit nur ungefähr 40% und unterliegt beträchtlichen interindividuellen Schwankungen (20–65%).

Tabelle 3

Pearl-Index	Anzahl der Schwangerschaften	Pearl-Index	95 % Konfidenzintervall
typische Anwendung	12	0.698	[0.389; 1.183]
fehlerfreie Anwendung	5	0.291	[0.115; 0.650]

Verteilung

Die in der Literatur angegebenen EE-Konzentrationen im Plasma variieren deutlich. EE ist zu ca. 98 % an Plasmaproteine, fast ausschließlich an Albumin, gebunden.

Biotransformation

Wie natürliche Östrogene wird EE über (durch Cytochrom P-450 katalysierte) Hydroxylierung am aromatischen Ring biotransformiert. Der Hauptmetabolit ist 2-Hydroxy-EE, der zu weiteren Metaboliten und Konjugaten verstoffwechselt wird. EE unterliegt einer präsystemischen Konjugation sowohl in der Dünndarmschleimhaut als auch in der Leber. Im Harn werden hauptsächlich Glukuronide und in der Galle und im Plasma hauptsächlich Sulfate vorgefunden.

Elimination

Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von EE beträgt ungefähr 12–14 Stunden. EE wird über die Nieren und die Faeces im Verhältnis 2:3 ausgeschieden. Das biliär ausgeschiedene EE-Sulfat unterliegt nach Hydrolyse durch die Darmbakterien dem enterohepatischen Kreislauf.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Die akute Toxizität von Estrogenen ist gering. Wegen der ausgeprägten Unterschiede zwischen den Versuchstierarten untereinander sowie im Verhältnis zum Menschen besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen. Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol, ein häufig in kombinierten oralen Kontrazeptiva verwendetes synthetisches Estrogen, bereits in relativ geringer Dosierung einen embryoletalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Diese Effekte werden als speziesspezifisch angesehen.

Chlormadinonacetat zeigte in Kaninchen, Ratte und Maus embryoletale Effekte. Zudem wurde Teratogenität bei embryotoxischen Dosen in Kaninchen und bereits bei der niedrigsten getesteten Dosis (1 mg/kg/Tag) in Mäusen beobachtet. Die Bedeutung dieser Befunde für die Anwendung am Menschen ist unklar.

Präklinische Daten aus konventionellen Studien zur chronischen Toxizität, Genotoxizität und zum karzinogenen Potential zeigten keine speziellen Risiken für den Menschen außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Gelbe Filmtabletten:
Lactose-Monohydrat,
Maisstärke,
Povidon K30,
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich],
Poly(vinylalkohol),
Titandioxid (E 171),
Macrogol 3350,
Talkum,
Eisen(III)-hydroxid-oxid × H₂O (E 172),
Chinolingelb, Aluminiumsalz (E 104)

Weißer Tabletten:

6-O- α -D-Glucopyranosyl-D-glucitol – 1-O- α -D-Glucopyranosyl-D-mannitol (1 : 1) [Isomalt],
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC-Aluminium Blisterpackung mit 1 × 28 Filmtabletten/Tabletten (Zykluspackung)
PVC-Aluminium Blisterpackung mit 3 × 28 Filmtabletten/Tabletten (Zykluspackung)
PVC-Aluminium Blisterpackung mit 6 × 28 Filmtabletten/Tabletten (Zykluspackung)

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

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

7. INHABER DER ZULASSUNG

Viatris Healthcare GmbH
Lütticher Straße 5
53842 Troisdorf

8. ZULASSUNGSNUMMER

78368.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

02.11.2009/21.01.2015

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2022 (2)

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt