

Bellissima 0,03 mg/2 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Eine Filmtablette enthält als Wirkstoffe 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat.

Jede Tablette enthält 61,53 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonelle Kontrazeption.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Dosierung der Filmtabletten

Es muss jeden Tag zur selben Zeit eine Filmtablette (vorzugsweise am Abend) an 21 aufeinander folgenden Tagen eingenommen werden, gefolgt von einer 7-tägigen Pause, in der keine Filmtabletten eingenommen werden; innerhalb dieses Zeitraums sollte eine menstruationsähnliche Entzugsblutung zwei bis vier Tage nach Einnahme der letzten Filmtablette auftreten. Nach der 7-tägigen Pause wird die Einnahme aus der nächsten Packung Bellissima fortgesetzt, und zwar unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch andauert.

Die Filmtabletten sollten aus dem Blisterstreifen gedrückt werden, wobei jeweils die mit dem entsprechenden Wochentag gekennzeichnete Filmtablette eingenommen und unzerkaut, gegebenenfalls zusammen mit etwas Flüssigkeit, geschluckt werden sollte. Die Filmtabletten 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 Empfängnischutz mit dem ersten Einnahmetag und besteht auch während der 7-tägigen Pause.

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 beginnt.

Umstellung von einem anderen hormonalen Kontrazeptivum auf Bellissima

Umstellung von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum auf Bellissima:

Mit der Einnahme von Bellissima sollte am Tag nach der gewohnten Einnahmepause oder dem Placebotabletten – Intervall des bisher eingenommenen kombinierten oralen Kontrazeptivums begonnen werden.

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

Die erste Bellissima 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 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 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 sollte von stillenden Frauen nicht eingenommen werden.

Nach Absetzen von Bellissima

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

Unregelmäßige Tabletteneinnahme

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

Wenn die Einnahmezeit 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 eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu erreichen.

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 Einnahmepause) 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 der angebrochene Blisterstreifen nur noch weniger als 7 Tabletten enthält, muss mit dem nächsten Blisterstreifen Bellissima begonnen werden, sobald der angebrochene Blisterstreifen aufgebraucht wurde, d.h. es soll zwischen den Packungen keine Pause liegen. Dabei wird es wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen der zweiten Packung kommen, es können aber gehäuft Durchbruch- oder Schmierblutungen während der Tabletteneinnahme auftreten.

Falls nach Einnahme der zweiten Packung die Entzugsblutung ausbleibt, sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Erbrechen oder Durchfall

Wenn es innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme 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 sollte weiter eingenommen werden.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Frau direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus dem nächsten Blisterstreifen Bellissima fortfahren. Die Einnahme kann so lange fortgesetzt werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Packung Bellissima 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 Einnahmepause 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, das bevorstehende einnahmefreie Intervall um die gewünschte Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, 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 in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

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

- bestehende oder vorausgegangene arterielle oder venöse Thrombosen, z. B. Thrombose der tiefen Venen, Lungenembolie, Myokardinfarkt, Schlaganfall
- Vorstadien oder erste Anzeichen einer Thrombose, Thrombophlebitis oder Symptome einer Embolie, zum Beispiel eine transitorisch ischämische Attacke, Angina pectoris
- geplante Operationen (mindestens 4 Wochen vorher) und während des Zeitraums einer Ruhigstellung (z. B. bei Gipsverband nach Unfällen)
- Diabetes mellitus mit Gefäßveränderungen
- entgleister Diabetes mellitus
- schwer einzustellender Hypertonus oder eine signifikante Blutdruckerhöhung (ständige Werte über 140/90 mm Hg)
- erbliche oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen, wie APC-Resistenz, Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomöosteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Cardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
- Hepatitis, Ikterus, Leberfunktionsstörungen, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- generalisierter Pruritus und Cholestase, insbesondere während einer vorangegangenen Schwangerschaft oder Estrogentherapie
- 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 Pankreatitis, falls diese mit schwerer Hypertriglyceridämie assoziiert ist
- erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte (sog. Migräne accompagnée)
- 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 Vaginablutungen

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

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Rauchen erhöht das Risiko für schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen, die mit der Anwendung eines kombinierten oralen Kontrazeptivums (KOK) in Zusammenhang stehen. Dieses Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und Zigarettenkonsum zu, insbesondere bei Frauen über 35 Jahren. Frauen über 35 Jahre, die rauchen, sollten andere Verhütungsmethoden anwenden.

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.

Falls eine der im Folgenden beschriebenen Erkrankungen/Risikofaktoren vorhanden ist, sollte der Vorteil einer Einnahme von Bellissima gegenüber den Risiken abgewogen und mit der Frau besprochen werden, bevor sie mit der Einnahme der Filmtabletten beginnt. Falls sich diese Erkrankungen oder Risikofaktoren unter der Einnahme entwickeln oder verschlechtern, sollte die Frau ihren Arzt konsultieren. Der Arzt sollte dann entscheiden, ob die Behandlung abgesetzt werden sollte.

Thromboembolien und andere Gefäßerkrankungen

Ergebnisse epidemiologischer Studien weisen auf eine Verbindung zwischen der Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva und einem erhöhten Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen wie Herzinfarkt, Apoplexie, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie hin. Diese Ereignisse sind selten.

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

Es ist nicht bekannt, wie Bellissima das Auftreten dieser Ereignisse im Vergleich zu anderen KOK beeinflusst.

Das Risiko für venöse Thromboembolien bei Anwendung von KOK steigt mit:

- zunehmendem Alter
- positiver Familienanamnese (venöse Thromboembolie bei einem der Geschwister oder einem Elternteil in relativ jungen Jahren). Bei Verdacht auf eine ererbte Disposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor sie sich für oder gegen die Einnahme eines KOK entscheidet.

längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.3)

Adipositas (Body Mass Index >30 kg/m²).

Das Risiko für arterielle Thromboembolien steigt mit:

- dem Alter
- Rauchen
- Dyslipoproteinämie
- Adipositas (Body Mass Index >30 kg/m²)
- Hypertonie
- Herzklappenerkrankung
- Vorhofflimmern
- positiver Familienanamnese (arterielle Thromboembolie bei einem der Geschwister oder einem Elternteil in relativ jungen Jahren). Bei Verdacht auf eine vererbte Disposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor sie sich für oder gegen die Einnahme eines KOK entscheidet.

Weitere Erkrankungen, die die Blutzirkulation beeinflussen, sind Diabetes mellitus, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn und Colitis ulcerosa) und Sichelzellenanämie.

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

Das erhöhte Risiko thromboembolischer Ereignisse während des Wochenbetts sollte beachtet werden.

Es gibt keinen Konsens über die mögliche etiologische Rolle von Varizen und superfiziellen Thrombophlebitiden bei der venösen Thromboembolie.

Mögliche Symptome einer arteriellen oder venösen Thrombose sind:

- einseitige Schmerzen und/oder Schwellung des Beines
- plötzlicher schwerer Brustschmerz - unabhängig davon, ob dieser in den linken Arm ausstrahlt oder nicht
- plötzliche Kurzatmigkeit, plötzlicher Husten ohne eindeutige Ursache
- unerwartet schwere Kopfschmerzen von längerer Dauer
- partieller oder kompletter Sehverlust, Doppelbilder, Sprachstörungen oder Aphasie
- Schwindel, Kollaps - unter Umständen inklusive eines fokalen epileptischen Anfalls
- plötzliche Schwäche oder Gefühlsstörungen einer Körperhälfte oder eines Körperabschnitts
- Störungen der Motorik
- akute abdominelle Schmerzen.

Anwenderinnen von KOK müssen unbedingt darauf hingewiesen werden, bei möglichen Thrombosesymptomen ihren Arzt aufzusuchen. Bei Verdacht auf Thrombose oder bestätigter Thrombose muss Bellissima abgesetzt werden.

Eine Zunahme der Häufigkeit oder Schwere von Migräneanfällen, was ein Prodromalzeichen für ein zerebrovaskuläres Ereignis sein kann, kann Grund zum sofortigen Absetzen des KOK sein.

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 leicht 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 Brustkrebsereignisse 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 abgesetzt werden.

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 oraler Kontrazeptiva und einer klinisch manifesten Hypertonie wurde bisher nicht bestätigt. Wenn unter der Einnahme der Blutdruck klinisch signifikant ansteigt, sollte Bellissima nicht mehr eingenommen und die Hypertonie behandelt werden. Die Einnahme von Bellissima 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.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Bellissima nicht einnehmen.

Vorsichtsmaßnahmen

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

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

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

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einnahme oraler Kontrazeptiva soll eine komplette Eigen- und Familienanamnese erhoben werden, unter Berücksichtigung von Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4), sowie eine medizinische Untersuchung durchgeführt werden. Dies sollte während der Einnahme von Bellissima jährlich wiederholt werden. Eine regelmäßige medizinische Untersuchung ist auch deshalb erforderlich, weil Kontraindikationen (z. B. transiente ischämische Attacken) oder Risikofaktoren (z. B. Familienanamnese venöser oder arterieller Thrombosen) erstmalig unter der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums auftreten können. Die medizinische Untersuchung soll die Messung des Blutdrucks, die Untersuchung der Brust, des Abdomens, der inneren und äußeren Geschlechtsorgane inklusive eines Zervixabstrichs und geeignete Laboruntersuchungen enthalten.

Die Frau sollte darüber informiert werden, dass die Einnahme oraler Kontrazeptiva, einschließlich Bellissima, nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) oder anderen sexuell übertragbaren Erkrankungen schützt.

Verminderte Wirksamkeit

Die vergessene Einnahme einer Filmtablette (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 zu Durchbruchblutungen kommt, empfiehlt sich eine eingehende Untersuchung, zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer organischen Störung. Wenn dies ausgeschlossen wurde, kann Bellissima 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 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 tablettenfreie Zeitraum 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 kann fortgesetzt werden. Wenn Bellissima vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß diesen Anweisungen angewendet wurde oder die Entzugsblutung in 2 aufeinander folgenden Zyklen nicht eintritt, muss vor der weiteren Anwendung von Bellissima eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

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

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol, der Estrogenkomponente von Bellissima, 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 beeinträchtigen; erhöhte Ethinylestradiolspiegel im Serum können zu vermehrtem Auftreten und verstärkter Ausprägung von Nebenwirkungen führen.

Folgende Arzneimittel/Wirkstoffe können die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erniedrigen:

- alle Mittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen (z. B. Metoclopramid) oder die Resorption beeinträchtigen (z. B. Aktivkohle)
- Wirkstoffe, die mikrosomale Enzyme in der Leber induzieren, wie Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Carbamazepin, Phenytoin und Topiramid), Griseofulvin, Barboxadon, Primidon, Modafinil, einige Proteaseinhibitoren (z. B. Ritonavir) und Johanniskraut (s. Abschnitt 4.4)
- 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 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.

Folgende Arzneimittel/Wirkstoffe können die Ethinylestradiol-Serumkonzentration erhöhen:

- Wirkstoffe, die die Sulfatierung von Ethinylestradiol in der Darmwand hemmen, z. B. Ascorbinsäure oder Paracetamol
- Atorvastatin (Erhöhung der AUC von Ethinylestradiol um 20%)
- 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:

- 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
- 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 hin überprüft 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 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 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 Metaboliten können in die Milch ausgeschieden werden und könnten das Kind beeinträchtigen. Daher sollte Bellissima während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Bellissima 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 ($\geq 1/10$), Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), 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) 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) in einer klinischen Studie mit 1629 Frauen berichtet.

Erkrankungen des Immunsystems

Gelegentlich: Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel inklusive allergischer Hautreaktionen

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Depressive Verstimmung, Reizbarkeit, Nervosität

Erkrankungen des Nervensystems

Häufig: Schwindel, Migräne (und/oder deren Verschlechterung).

Augenerkrankungen

Häufig: Sehstörungen

Selten: Konjunktivitis, Beschwerden beim Tragen von Kontaktlinsen.

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Selten: Hörsturz, Tinnitus

Gefäßerkrankungen

Selten: Bluthochdruck, Hypotonie, Kreislaufkollaps, Varikosis, venöse Thrombose.

Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes

Sehr häufig: Übelkeit.

Häufig: Erbrechen.

Gelegentlich: Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall.

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: Akne.
Gelegentlich: Pigmentierungsstörung, Chloasma, Haarausfall, trockene Haut.
Selten: Urtikaria, allergische Hautreaktion, Ekzem, Erythem, Juckreiz, Verschlechterung einer Psoriasis, Hirsutismus.
Sehr selten: Erythema nodosum.

Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Schweregefühl.
Gelegentlich: Rückenschmerzen, Muskelbeschwerden.

Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Sehr häufig: Fluor vaginalis, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe
Häufig: Unterbauchschmerzen.
Gelegentlich: Galactorrhoe, Fibroadenom der Brust, genitale Candidainfektion, Ovarialzyste.
Selten: Brustvergrößerung, Vulvovaginitis, Menorrhagie, prämenstruelles Syndrom.

Allgemeine Erkrankungen

Häufig: Müdigkeit, Schwere in den Beinen, Ödem, Gewichtszunahme.
Gelegentlich: Abnahme der Libido, vermehrtes Schwitzen.
Selten: Appetitzunahme.

Untersuchungen

Häufig: Blutdruckanstieg.
Gelegentlich: Veränderungen der Blutfette einschließlich Hypertriglyzeridämie.
Weiterhin wurden unter der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva folgende Nebenwirkungen beobachtet:

- Die Einnahme kombinierter oraler Kontrazeptiva ist mit einem erhöhten Risiko venöser und arterieller Thromboembolien (z. B. venöse Thrombose, Lungembolie, Schlaganfall, Herzinfarkt) verbunden. Dieses Risiko kann durch zusätzliche Faktoren noch erhöht werden (siehe Abschnitt 4.4).
 - 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 umstritten.
 - In seltenen Fällen wurden gutartige - und noch seltener bösartige - Lebertumore 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).
- Hinsichtlich weiterer schwerwiegender Nebenwirkungen wie Zervix- oder Mammakarzinom siehe Abschnitt 4.4.

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; Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen;
ATC-Code: G03AA15.

Unter der kontinuierlichen Einnahme von Bellissima über 21 Tage 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.

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]

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.

Metabolismus

Verschiedene Reduktions- und Oxidationsprozesse und Konjugation zu Glukuroniden und Sulfaten resultieren in einer Vielzahl von Metaboliten. Die Hauptmetaboliten im menschlichen Plasma sind 3 α - und 3 β -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 2 α -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%).

Verteilung

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

Metabolismus

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 Dünndarm-schleimhaut 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 bilär 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 embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Diese Effekte werden als speziesspezifisch angesehen.

Chlormadinonacetat zeigte in Kaninchen, Ratte und Maus embryonale 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

Lactose-Monohydrat, Maisstärke, Povidon K30, Magnesiumstearat [pflanzlich], Poly(vinylalkohol), Titandioxid (E 171), Macrogol 3350, Talkum, Eisenoxid gelb, Chinolingelb Aluminiumlack.

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 Blister mit 1 x 21 Filmtabletten (Zykluspackung).
PVC-Aluminium Blister mit 3 x 21 Filmtabletten (Zykluspackung).
PVC-Aluminium Blister mit 6 x 21 Filmtabletten (Zykluspackung).

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. **Inhaber der Zulassung:** Madaus, Köln.
 8. **Zulassungsnummer:** 1-31506
 9. **Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung:** 20. August 2012.
- Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht:** Rezept- und apothekenpflichtig.