

# ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 überzogene Tablette enthält 2 mg Cyproteronacetat und 0,035 mg Ethinylestradiol.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Lactose-Monohydrat: 41,2 mg

Saccharose: 10,4 mg

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe, Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette

Aussehen: gelbliche, runde, bikonvexe Tablette

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Behandlung mäßig schwerer bis schwerer Akne aufgrund von Androgenempfindlichkeit (mit oder ohne Seborrhö) und/oder Hirsutismus bei Frauen im gebärfähigen Alter.

Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg -überzogene Tabletten sollten erst nach dem Versagen einer topischen Therapie oder systemischer Antibiotikabehandlungen zur Aknetherapie angewendet werden.

Da es sich bei Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg -überzogene Tabletten gleichzeitig um ein hormonales Kontrazeptivum handelt, darf es nicht in Kombination mit anderen hormonalen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Ein weiteres hormonelles Kontrazeptivum darf nicht gleichzeitig angewendet werden, da dadurch die Patientin einer übermäßigen Hormonmenge ausgesetzt wird und dies für einen wirksamen Empfängnisschutz nicht erforderlich ist. Frauen, die schwanger werden möchten, sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

### Dosierung

Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg -überzogene Tabletten sind regelmäßig einzunehmen, damit die therapeutische Wirksamkeit und der gewünschte Empfängnisschutz gewährleistet sind. Das Dosierungsschema entspricht im Wesentlichen dem üblichen Einnahmeschema der meisten Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption. Daher müssen dieselben Regeln zur Verabreichung beachtet werden. Die unregelmäßige Einnahme von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg -überzogene Tabletten kann zu Zwischenblutungen führen und die therapeutische und kontrazeptive Zuverlässigkeit beeinträchtigen.

Die Tabletten müssen in der auf dem Blister angegebenen Reihenfolge jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, erforderlichenfalls mit etwas Flüssigkeit, eingenommen werden. Jeweils 1 Tablette muss täglich über 21 aufeinander folgende Tage eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus dem nächsten Blister wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt. Diese setzt in der Regel 2-3 Tage nach der Einnahme der letzten Tablette ein und ist möglicherweise noch nicht beendet, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

#### Wie Sie die Einnahme von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg -überzogene Tabletten beginnen

##### *Keine vorangegangene Einnahme hormonaler Kontrazeptiva (im vergangenen Monat)*

Mit der Tabletten-Einnahme muss am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden. Ein Beginn ist auch vom 2. - 5. Tag an möglich, wobei während der ersten 7 Tage der Tabletten-Einnahme im 1. Zyklus die zusätzliche Anwendung eines lokalen Verhütungsmittels empfohlen wird.

Frauen, die amenorrhöisch sind, können an jedem beliebigen Tag mit der Therapie beginnen; in diesen Fällen ist der 1. Tag der Therapie mit dem 1. Zyklustag gleichzusetzen.

##### *Umstellung von einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermalen Pflaster)*

Wenn bisher ein kombiniertes orales Kontrazeptivum eingenommen wurde, sollte die Umstellung auf Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten vorzugsweise am 1. Tag nach der letzten Einnahme der wirkstoffhaltigen „Pille“ erfolgen, oder spätestens am 1. Tag nach dem einnahmefreien Intervall (nach Einnahme der Placebo-Tabletten des vorhergehenden oralen Kontrazeptivums).

Bei der vorherigen Anwendung eines Vaginalringes oder transdermalen Pflasters soll die Anwenderin mit der Einnahme von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten vorzugsweise am Tag der Entfernung des letzten Vaginalringes oder transdermalen Pflasters einer Packung beginnen, spätestens jedoch zum Zeitpunkt, an dem die nächste Anwendung erfolgen sollte.

##### *Umstellung von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS)*

Wenn bisher eine Minipille eingenommen wurde, kann die Umstellung zu einem beliebigen Zeitpunkt erfolgen (von einem Implantat und IUS am Tag der Entfernung von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In beiden Fällen sollten während der ersten 7 Tage der Einnahme zusätzliche nicht-hormonelle Verhütungsmaßnahmen angewendet werden.

##### *Nach einem Abort im 1. Trimenon*

Mit der Einnahme von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind in diesem Fall nicht erforderlich.

##### *Nach einer Entbindung oder einem Abort im 2. Trimenon*

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

Mit der Einnahme sollte zwischen den 21. und 28. Tag nach der Entbindung oder einem Abort im 2. Trimenon begonnen werden. Bei einem späteren Beginn ist an den ersten 7 Tagen zusätzlich ein mechanisches Verhütungsmittel anzuwenden. Hat in der Zwischenzeit bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden, sollte vor Behandlungsbeginn mit Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

##### *Vergessene Einnahme*

Wenn die Einnahme zur gewohnten Zeit vergessen wurde, muss die Tablette **innerhalb von 12 Stunden** eingenommen werden. Die weiteren Tabletten sind zum gewohnten Zeitpunkt einzunehmen. Der Kontrazeptionsschutz ist gewährleistet.

Beim Überschreiten des üblichen Einnahmeabstands um **mehr als 12 Stunden** ist der Kontrazeptionsschutz in diesem Zyklus nicht mehr zuverlässig.

Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten folgende zwei Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme sollte niemals länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine ununterbrochene Einnahme über 7 Tage ist erforderlich, um die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse ausreichend zu unterdrücken.

Entsprechend können für die tägliche Praxis die folgenden Empfehlungen gegeben werden:

#### Woche 1

Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletten-Einnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewandt werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher diese im Bereich des einnahmefreien Intervalls lagen.

#### Woche 2

Die vergessene Tablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wurde, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletten-Einnahme erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Tabletten-Einnahme an den der ersten vergessenen Tablette vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. Wenn jedoch mehr als 1 Tablette vergessen wurde, soll die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

#### Woche 3

Ein voller Konzeptionsschutz kann aufgrund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause nicht mehr gewährleistet werden. Durch Anpassung des Tabletten-Einnahmeschemas kann jedoch einem verminderten Konzeptionsschutz noch vorgebeugt werden. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, dass die Tabletten-Einnahme an den der ersten vergessenen Tablette vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgte. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die erste dieser 2 Möglichkeiten befolgt und zusätzliche Schutzmaßnahmen in den nächsten 7 Tagen angewendet werden:

1. Die Verwenderin soll die letzte vergessene Tablette einnehmen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletten-Einnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus dem nächsten Blister wird direkt nach Aufbrauchen des aktuellen Blisters begonnen, d.h. zwischen den beiden Blistern soll keine Unterbrechung sein. Es ist unwahrscheinlich, dass es bis zum Ende des zweiten Blisters zu einer Abbruchblutung kommt; allerdings können noch während der Tabletten-Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es kann auch ein Abbruch der Tabletten-Einnahme aus dem aktuellen Blister empfohlen werden. Die Verwenderin sollte dann eine Einnahmepause von bis zu 7 Tagen einhalten, die Tage der vergessenen Tabletten-Einnahme eingerechnet, und anschließend mit einer neuen Blisterpackung fortsetzen.

Nach vergessener Tabletten-Einnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung in der ersten Einnahmepause soll die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

#### *Verhalten bei gastrointestinalen Störungen*

Bei schweren gastro-intestinalen Störungen ist die Resorption möglicherweise unvollständig. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind erforderlich (ausgenommen der Knaus-Ogino Kalendermethode und der Temperaturmethode). Bei Erbrechen innerhalb von 3-4 Stunden nach der Tabletten-Einnahme ist gemäß der Anleitung betreffend das Vorgehen bei vergessener Tabletten-

Einnahme, zu verfahren. Falls die Verwenderin den gewohnten Einnahmerhythmus nicht verändern will, muss sie die Ersatztablette(n) aus einem anderen Blister einnehmen.

#### *Ausbleiben der Abbruchblutung*

Wenn die Abbruchblutung ausbleibt, darf die Anwendung von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten bis zum sicheren Ausschluss einer Schwangerschaft nicht fortgesetzt werden.

#### *Zwischenblutungen*

Bei Auftreten von Zwischenblutungen ist die Einnahme von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten nicht zu unterbrechen.

Schmierblutungen (färbend oder fleckend) sistieren meist von selbst. Wenn dies nicht der Fall ist, kann für 4-5 Tage zusätzlich 1-mal täglich 0,02-0,04 mg Ethinylestradiol verabreicht werden, jedoch nicht länger als bis zum Ende des 21-tägigen Einnahmezyklus von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten.

Wenn eine Durchbruchblutung anhält oder wieder auftritt, ist zum Ausschluss organischer Ursachen eine sorgfältige Untersuchung inklusive Kürettage indiziert. Das Gleiche gilt bei wiederholtem Auftreten von Zwischenblutungen über mehrere Zyklen oder bei erstmaligem Auftreten von Zwischenblutungen nach längerer Anwendung der Tabletten.

#### *Verschieben der Menstruation*

Um die Monatsblutung hinauszuschieben, soll nach Aufbrauchen eines Blisters Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten direkt ohne Einnahmepause mit dem nächsten Blister begonnen werden. Die Einnahme kann so lange wie gewünscht fortgesetzt werden, bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während der Verlängerung der Einnahme kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der üblichen 7-tägigen Pause kann die Einnahme von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten regulär fortgesetzt werden.

Zum Vorziehen der Monatsblutung auf einen anderen als den nach dem Einnahmeschema bisher üblichen Wochentag kann empfohlen werden, die bevorstehende Einnahmepause um eine beliebige Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer Abbruchblutung sowie für Durchbruch- bzw. Schmierblutungen während der Einnahme aus dem folgenden Blister (wie beim „Verschieben der Menstruation“).

#### Dauer der Anwendung:

Die Zeit bis zur Linderung der Symptome beträgt mindestens drei Monate. Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig überprüfen, ob weiterhin ein Bedarf für die Behandlung besteht. Die Dauer der Anwendung hängt von der Schwere der Symptome und vom klinischen Status ab. Akne und Seborrhoe sprechen üblicherweise früher an als Hirsutismus.

Es wird empfohlen die Behandlung, nach Abklingen der Symptome über weitere 3 bis 4 Zyklen, zu beenden. Bei Wiederauftreten der Symptome, auch Wochen oder Monate nach dem Ende der Therapie, kann die Behandlung wieder aufgenommen werden. Im Fall einer Wiederbehandlung mit Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten (nach einem 4-wöchigen oder einem längeren pillenfreien Intervall) sollte das erhöhte VTE-Risiko in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Wenn bei Patientinnen mit schwerer Akne nach mindestens 6-monatiger Behandlung bzw. bei Patientinnen mit Hirsutismus nach mindestens 12-monatiger Behandlung keine oder keine ausreichende Wirksamkeit erzielt wird, ist die Behandlung zu überdenken.

#### Zusätzliche Hinweise für besondere Patientengruppen

##### *Kinder und Jugendliche*

Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten dürfen nur nach der Menarche angewendet werden. Die Sicherheit und Wirksamkeit von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten bei Jugendlichen unter 18 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine ausreichenden Daten vor.

### *Ältere Patientinnen*

Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten sind nach der Menopause nicht indiziert.

### *Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion*

Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten sind bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen kontraindiziert solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben (siehe Abschnitt 4.3).

### *Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion*

Es wurden keine speziellen Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion unter Behandlung mit Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten durchgeführt. Vorhandene Daten zeigen keine Notwendigkeit zur Dosisanpassung bei dieser Patientengruppe.

### Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) enthaltende Präparate dürfen nicht bei Vorliegen einer der unten angeführten Bedingungen angewandt werden. Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen zum ersten Mal während ihrer Einnahme auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- Überempfindlichkeit gegen Cyproteronacetat, Ethinylestradiol oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Gleichzeitige Anwendung eines anderen hormonalen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 4.1)
- Bestehende oder vorausgegangene Venenthrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder vorausgegangene Arterienthrombose (z. B. Myokardinfarkt) oder vorausgehende Erkrankungen (z. B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke)
- Bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult
- Vorhandensein schwerer oder mehrerer Risikofaktoren für eine Venen- oder Arterienthrombose (siehe Abschnitt 4.4) wie z. B.:
  - Diabetes mellitus mit Gefäßsymptomen
  - Schwere Hypertonie
  - Schwere Dyslipoproteinämie
- Vererbte oder erworbene Prädisposition für eine Venen- oder Arterienthrombose wie z. B. Resistenz gegenüber aktiviertem Protein C (APC-Resistenz), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
- Schwere oder kürzlich aufgetretene Lebererkrankungen, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen (einschließlich Ausscheidungsstörungen, wie Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom)
- Bestehende oder frühere Lebertumore (gutartig oder bösartig)
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese
- Bestehende oder vermutete, Sexualhormon-abhängige, maligne Erkrankungen (z.B. der Genitalien oder der Mammae)
- Persistierender Ikterus oder Pruritus während einer früheren Schwangerschaft
- Verschlechterung einer Otosklerose während einer Schwangerschaft
- Bestehende oder vermutete Schwangerschaft, Stillzeit, bestehender Schwangerschaftswunsch (siehe auch 4.6 Schwangerschaft und Stillzeit)
- Herpes gestationis in der Anamnese
- Vaginalblutung ungeklärter Ursache
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen
- Pankreatitis oder eine Vorgeschichte dazu, assoziiert mit schwerer Hypertriglyceridämie
- Sichelzellanämie
- Raucher (siehe 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung)

- Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten sind kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten dürfen nicht an Männer verabreicht werden.

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

Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten bestehen aus dem Gestagen Cyproteronacetat und dem Östrogen Ethinylestradiol und werden über 21 Tage eines monatlichen Zyklus verabreicht. Sie haben eine ähnliche Zusammensetzung wie ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK).

##### *Dauer der Anwendung*

Die Zeit bis zur Linderung der Symptome beträgt mindestens drei Monate. Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig überprüfen, ob weiterhin ein Bedarf für die Behandlung besteht (siehe Abschnitt 4.2).

Die klinische und epidemiologische Erfahrung mit Östrogen-Gestagen-Kombinationen wie Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten basiert im Wesentlichen auf KOK. Daher gelten die folgenden Warnhinweise für KOK auch für Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten.

Liegt eine der nachstehend erwähnten Erkrankungen/Risikofaktoren vor, sollte der Nutzen der Anwendung von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten gegen die möglichen Risiken für die Frau abgewogen und mit dieser diskutiert werden, bevor sie sich dazu entschließt, Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten anzuwenden. Bei einer Verschlimmerung/Exazerbation oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren sollte die Frau sich an Ihren Arzt wenden. Der Arzt sollte dann entscheiden, ob die Anwendung von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten beendet werden sollte.

##### ***Kreislaufkrankungen***

- Die Anwendung von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten birgt im Vergleich zur Nichtanwendung ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten durch eine Frau oder bei der erneuten Aufnahme oder einem Wechsel nach einer mindestens einen Monat langen pillenfreien Zeit am größten. Eine venöse Thromboembolie kann in 1-2 % der Fälle tödlich verlaufen.
- Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz von VTE bei Anwenderinnen von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten 1,5- bis 2-mal so groß ist wie bei Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) und möglicherweise ähnlich dem Risiko für Desogestrel-/Gestoden-/Drospirenon-haltige KOK.
- Die Anwendergruppe von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten umfasst wahrscheinlich Patientinnen, die ein angeborenes erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, wie z. B. aufgrund des polzystischen Ovarialsyndroms.
- Epidemiologische Studien haben die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva außerdem mit einem erhöhten Risiko für eine arterielle (Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke) Thromboembolie in Verbindung gebracht.

- In sehr seltenen Fällen wurde bei Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva vom Auftreten einer Thrombose in anderen Blutgefäßen, z. B. Arterien und Venen der Leber, des Mesenteriums, der Niere, des Gehirns oder der Netzhaut berichtet.
- **Als Symptome einer Venen- oder Arterienthrombose oder eines zerebrovaskulären Insults können die folgenden auftreten:** ungewöhnliche unilaterale Beinschmerzen und/oder -schwellung; plötzliche starke Brustschmerzen, unabhängig davon, ob diese in den linken Arm ausstrahlen; plötzliche Atemnot; plötzlich einsetzender Husten; jegliche ungewöhnlichen, schweren, länger anhaltenden Kopfschmerzen; plötzlicher teilweiser oder vollständiger Verlust des Sehvermögens; Doppelsehen; schleppende Sprache oder Aphasie; Vertigo; Kollaps mit oder ohne fokalem Anfall; Schwäche oder sehr deutliches Taubheitsgefühl, die/das plötzlich eine Seite oder einen Teil des Körpers befällt; motorische Störungen; „akutes“ Abdomen
- **Das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse steigt mit:**
  - zunehmendem Alter;
  - Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen, die älter als 35 Jahre sind, sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten anwenden wollen);
  - positiver Familienanamnese (d. h. eine venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte Prädisposition vermutet wird, sollte die Frau zur Beratung an einen Facharzt überwiesen werden, bevor Sie eine Entscheidung in Bezug auf die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums trifft;
  - längerer Bettlägerigkeit, einer großen Operation, einer Beinoperation oder einem schweren Trauma. In diesen Situationen wird empfohlen, die Anwendung zu beenden (bei einer elektiven Operation mindestens vier Wochen im Voraus) und erst zwei Wochen nach der vollständigen Rückerlangung der Beweglichkeit wieder aufzunehmen. Wenn die Anwendung von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten nicht im Voraus abgesetzt wurde, ist eine Therapie mit einem Antithrombotikum in Erwägung zu ziehen.
  - Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m<sup>2</sup>).
- **Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen zerebrovaskulären Insult steigt mit:**
  - zunehmendem Alter;
  - Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen, die älter als 35 Jahre sind, sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten anwenden wollen);
  - Dyslipoproteinämie;
  - Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m<sup>2</sup>);
  - Hypertonie;
  - Migräne;
  - Herzklappenerkrankung;
  - Vorhofflimmern;
  - positiver Familienanamnese (Arterienthrombose bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte Prädisposition vermutet wird, sollte die Frau zur Beratung an einen Facharzt überwiesen werden, bevor Sie eine Entscheidung in Bezug auf die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums trifft;
- Bei der Nutzen-Risiko-Bewertung sollte berücksichtigt werden, dass die adäquate Behandlung einer Erkrankung das damit verbundene Thromboserisiko vermindert, und dass eine Schwangerschaft ein höheres Thromboserisiko birgt als die Einnahme niedrig dosierter kombinierter oraler Kontrazeptiva (< 0,05 mg Ethinylestradiol).

- Das erhöhte Risiko für eine Thromboembolie im Wochenbett ist zu berücksichtigen (Informationen zu „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).
- Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Kreislaufereignissen verbunden wurden, einschließlich Diabetes mellitus, systemischem Lupus erythematodes, hämolytisch-urämischem Syndrom, chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (z. B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellanämie.
- Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrades einer Migräne während der Anwendung von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten (die möglicherweise Vorboten für ein zerebrovaskuläres Ereignis ist) kann ein Grund für das sofortige Absetzen von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten sein.

Arterielle thromboembolische Ereignisse können lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen. Die Möglichkeit eines erhöhten synergetischen Thromboserisikos sollte bei Frauen, die eine Kombination von Risikofaktoren oder einen höheren Schweregrad eines individuellen Risikofaktors aufweisen, in Betracht gezogen werden. Dieses erhöhte Risiko kann höher sein als das einfache kumulative Risiko der Faktoren. Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten sollte im Fall einer negativen Nutzen-Risiko-Einschätzung nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Frauen, die Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten anwenden, sollten spezifisch darauf hingewiesen werden, sich bei möglichen Symptomen einer Thrombose an Ihren Arzt zu wenden. Bei einer vermuteten oder bestätigten Thrombose ist Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten abzusetzen.**

Aufgrund der Teratogenität von Antikoagulanzen (Kumarine) sollten geeignete Verhütungsmethoden verwendet werden.

Bezüglich der möglichen Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bei venösen Thromboembolien herrscht keine Übereinstimmung.

Biochemische Faktoren, die eventuell auf eine angeborene oder erworbene Prädisposition für venöse oder arterielle Thrombosen hindeuten, sind u. a. aktivierte Protein-C-(APC)-Resistenz, Hyperhomocysteinämie, Mangel an Antithrombin-III, Protein-C oder Protein-S-Mangel sowie positive Phospholipidantikörper (Anti-Cardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans).

### ***Tumorerkrankungen***

Der bedeutendste Risikofaktor für Zervixkarzinom ist eine persistente HPV Infektion. Bei Langzeitanwendung von KOK wurde in einigen epidemiologischen Studien ein erhöhtes Zervixkarzinomrisiko berichtet. In welchem Ausmaß dieses Ergebnis allerdings auf die Störfaktoren, wie etwa Zervix-Screening und dem Sexualverhalten einschließlich des Gebrauchs von Barrieremethoden zur Kontrazeption, zurückzuführen ist, wird weiterhin kontrovers beurteilt.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass bei Frauen, die aktuell KOK einnehmen, das relative Risiko der Diagnosestellung eines Mammakarzinoms geringfügig erhöht ist (RR = 1,24). Innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen von KOK verschwindet das erhöhte Risiko kontinuierlich. Da Mammakarzinome bei Frauen vor dem 40. Lebensjahr selten sind, ist bei Frauen, die KOK 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 auf eine bei Anwenderinnen von KOK frühzeitigere Erkennung, auf biologische Wirkungen von KOK oder auf beide Faktoren gemeinsam zurückzuführen sein.

Mammakarzinome, die bei Frauen, die ein KOK eingenommen haben, diagnostiziert wurden, waren zum Zeitpunkt der Diagnosestellung tendenziell weniger fortgeschritten als bei Frauen, die nie ein KOK eingenommen haben.

In seltenen Fällen wurde unter der Anwendung von KOK über das Auftreten von gutartigen und noch seltener bösartigen Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumore zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Treten unter der Einnahme von KOK starke Schmerzen im Oberbauch, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auf, muss differentialdiagnostisch ein Lebertumor in Erwägung gezogen werden.

Bösartige Tumore können lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen.

#### Meningeom

Das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel) wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Cyproteronacetat berichtet, insbesondere bei hohen Dosen von 25 mg pro Tag und darüber sowie bei längerer Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Wenn bei einem Patienten die Diagnose Meningeom gestellt wird, muss jedes cyproteronacetat-haltige Arzneimittel, einschließlich Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten vorsichtshalber abgesetzt werden.

#### ***Sonstige Erkrankungen***

Nach erfolgter Behandlung einer viralen Hepatitis sollte mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva erst nach einer 6-monatigen Wartezeit begonnen werden.

Bei Frauen mit bestehender oder familiärer Hypertriglyceridämie kann unter der Einnahme von KOK das Pankreatitis-Risiko erhöht sein.

Obwohl bei mehreren Frauen während der Anwendung von KOK ein geringfügig erhöhter Blutdruck berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Entwickelt sich jedoch unter der Einnahme von KOK eine deutliche klinisch signifikante Blutdruckerhöhung, sollten diese abgesetzt und eine antihypertensive Behandlung eingeleitet werden. Sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Behandlung normalisiert haben, kann eine neuerliche Einnahme von KOK erwogen werden.

Über Auftreten oder Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl während einer Schwangerschaft als auch während der Anwendung von KOK berichtet, jedoch lassen die verfügbaren Daten keine klaren kausalen Schlüsse für die KOK-Anwendung zu:

Cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Gallensteinbildung, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea minor, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust, Epilepsie.

Exogene Östrogene können die Symptome des hereditären und des erworbenen Angioödems hervorrufen oder verschlimmern.

Akute und chronische Leberfunktionsstörungen können ein Absetzen von KOK erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Das Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, erfordert das Absetzen von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten.

Obwohl KOK die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz beeinflussen können, gibt es keine Hinweise für die Notwendigkeit einer Änderung des Behandlungsschemas bei Diabetikerinnen, die niedrig-dosiertes KOK einnehmen (<0,05 mg Ethinylestradiol enthaltend). Dennoch sollten Diabetikerinnen während der Einnahme von KOK sorgfältig überwacht werden.

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.

Das Auftreten von M. Crohn sowie Colitis ulcerosa wurde in einen Zusammenhang mit der Einnahme von KOK gebracht.

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann gelegentlich ein Chloasma auftreten. Frauen mit Neigung zu Chloasma sollten unter der Anwendung von KOK Sonnenlicht und UV-Strahlung meiden.

Wenn sich bei Frauen, die an Hirsutismus leiden, die Anzeichen erst kürzlich entwickelt oder deutlich verschlechtert haben, muss die Ursache (Androgen-produzierender Tumor, adrenaler Enzymdefekt) differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

#### *Ärztliche Untersuchung/Beratung*

Vor der ersten bzw. neuerlichen Einnahme von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten sind unter besonderer Berücksichtigung der „Gegenanzeigen“ (siehe Abschnitt 4.3) und „Warnhinweise“ (siehe Abschnitt 4.4) eine vollständige medizinische Anamnese sowie eine gründliche somatische und gynäkologische Untersuchung erforderlich und in regelmäßigen Abständen zu wiederholen. Regelmäßige klinische Kontrollen sind vor allem deshalb wichtig, weil Gegenanzeigen (z. B. transitorische ischämische Attacken) oder Risikofaktoren (z. B. venöse oder arterielle Thrombosen in der Familienanamnese) unter Umständen während der Einnahme von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten zum ersten Mal auftreten könnten. Häufigkeit und Umfang dieser Untersuchungen sollen in Übereinstimmung mit den in der Praxis gültigen Richtlinien durchgeführt und für jede Frau individuell angepasst werden. Es sind jedoch zumindest folgende Untersuchungen durchzuführen: Blutdruckmessung, Untersuchung der Mammae, des Abdomens und der Beckenorgane, einschließlich Zervixzytologie.

Wird mit einer Therapie begonnen, sollten diese Untersuchungen etwa halbjährlich wiederholt werden. Eine Schwangerschaft muss vor Beginn der Therapie unbedingt ausgeschlossen werden, da das Risiko zur Feminisierung bei männlichen Föten besteht.

**Frauen müssen aufgeklärt werden, dass Arzneimittel wie Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.**

#### *Verminderte Wirksamkeit*

KOK haben, abhängig von der Beachtung der Anwendungshinweise, eine Versagerquote von 0,1 – 0,9% pro Jahr. Die Wirksamkeit von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten kann durch vergessene Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinales Störungen (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitige Anwendung weiterer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) beeinträchtigt werden.

#### *Beeinträchtigung der Zykluskontrolle*

Bei Östrogen/Progesteron-Kombination können, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme, unregelmäßige Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutung) auftreten. Daher ist eine diagnostische Abklärung unregelmäßiger Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von etwa 3 Monaten sinnvoll. Wenn Blutungsunregelmäßigkeiten anhalten oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen werden. Zum Ausschluss einer malignen Erkrankung oder Schwangerschaft sind entsprechende diagnostische Maßnahmen angezeigt. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Bei manchen Frauen kann die Abbruchblutung während des einnahmefreien Intervalls ausbleiben. Wenn das KOK entsprechend den gegebenen Anweisungen eingenommen wurde, wie in Abschnitt 4.2 beschrieben, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wurde das KOK vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung jedoch nicht vorschriftsmäßig eingenommen oder sind zwei Abbruchblutungen ausgeblieben, muss vor der weiteren Einnahme des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

#### Sonstige Bestandteile

### *Lactose*

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

### *Natrium*

Diese Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Filmtablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

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

### Einfluss von anderen Arzneimitteln auf Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen. Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb von einigen Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion ca. 4 Wochen erhalten bleiben.

Frauen, die mit Arzneimitteln dieser Art behandelt werden, sollten zusätzlich zu Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode sollte während der Zeit der Einnahme der Begleitarmittel und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden. Wenn die Anwendung der Barrieremethode über das Ende der Tabletteneinnahme aus dem Blister der Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten hinausgeht, soll direkt, ohne die übliche Pause, mit der Einnahme aus dem nächsten Blister begonnen werden.

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

*Substanzen, die die Clearance von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten erhöhen (verminderte Wirksamkeit von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten durch Enzyminduktion) sind z.B.:*

Phenytoin, Barbiturate, Bosentan, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Rifabutin, Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion wie Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Produkte, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

*Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten, z.B.:*

Viele HIV/HCV Protease Inhibitoren und Nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren können, wenn sie gemeinsam mit Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten angewendet werden, die Plasmakonzentrationen von Östrogenen und Gestagenen senken oder erhöhen. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen.

*Substanzen die die Clearance von kombinierten oralen Kontrazeptiva verringern (Enzyminhibitoren)*

Die klinische Relevanz von möglichen Interaktionen mit Enzyminhibitoren bleibt unbekannt. Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Inhibitoren kann die Plasmakonzentration von Östrogen oder Gestagenen oder beiden erhöhen.

Etoricoxib Dosen von 60 – 120 mg/Tag haben eine Erhöhung der Plasmakonzentration von Ethinylestradiol um das 1,4 – 1,6-fache gezeigt, wenn es gemeinsam mit einem kombinierten hormonalen Kontrazeptivum, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, eingenommen wurde.

## Einfluss von Östrogen/Gestagen-Kombinationen auf andere Arzneimittel

Östrogen/Gestagen Kombinationen wie Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebkonzentrationen entweder ansteigen (z.B. Cyclosporin) oder abnehmen (z.B. Lamotrigin).

Klinische Daten deuten darauf hin, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2 Substraten hemmt und dadurch zu einem schwachen (z.B. Theophyllin) oder moderaten (z.B. Tizanidin) Anstieg deren Plasmakonzentration führt.

Die Dosierung von oralen Antidiabetika oder Insulin muss gegebenenfalls angepasst werden.

### Pharmakodynamische Gegenanzeigen

Während klinischer Studien mit Patienten mit einer Hepatitis C-Virusinfektion (HCV), die mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, ist eine Erhöhung der Transaminase (ALT), die um das 5-fache höher, als das oberste Limit des Normalwertes (OLN) war, deutlich öfter bei Frauen aufgetreten, die Arzneimittel mit Ethinylestradiol sowie kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) einnehmen. Zusätzlich wurde auch bei Patienten, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, eine Erhöhung der ALT bei Frauen, die Arzneimittel mit Ethinylestradiol, sowie KHKs einnehmen, beobachtet (siehe Abschnitt 4.3).

Deshalb müssen Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin 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 Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten wieder begonnen werden.

### Andere Arten von Wechselwirkungen

#### *Laboruntersuchungen*

Die Anwendung von Produkten, wie Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen. Das schließt die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Transport-) Proteine (z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fractionen), die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und der Blutgerinnung und Fibrinolyse ein. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

**Beachte:** Die Fachinformation der Begleitmedikation sollte zu Rate gezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen zu ermitteln.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft muss ausgeschlossen werden. Die Anwendung von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten ist während der Schwangerschaft kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Eintritt einer Schwangerschaft während der Anwendung von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten muss das Arzneimittel sofort abgesetzt werden.

### Stillzeit

Die Anwendung von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten ist auch während der Stillzeit kontraindiziert. Cyproteronacetat tritt in die Muttermilch über. Etwa 0,2 % der mütterlichen Dosis erreichen das Neugeborene über die Muttermilch, was einer Dosis von ungefähr 1 µg/kg entspricht. Während des Stillens können 0,02 % der mütterlichen Tagesdosis von Ethinylestradiol das Neugeborene über die Muttermilch erreichen.

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

Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

#### 4.8 Nebenwirkungen

##### Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen mit Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten sind Übelkeit, abdominale Beschwerden, Gewichtszunahme, Kopfschmerz, depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Brustschmerz, Brustspannen. Diese Nebenwirkungen treten bei  $\geq 1\%$  der Anwenderinnen auf.

Bei allen Frauen, die Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien (siehe Abschnitt 4.4).

##### Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

	Häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ , $< 1/100$ )	Selten ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1.000$ )	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen	Auslösung oder Verschlimmerung der Symptome des hereditären und des erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerz	Migräne		
Psychiatrische Erkrankungen	Depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen	verminderte Libido	vermehrte Libido	
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit	
Gefäßerkrankungen			Thromboembolie	Blutdruckanstieg
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Abdominalschmerzen, Übelkeit	Erbrechen, Durchfall		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Chloasma (kann durch Sonne-lichtexposition verstärkt werden), Ausschlag, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Spannungsgefühl in den Brüsten, Brustschmerz, Zwischenblutung	Vergrößerung der Brust	Vaginalausfluss, Sekretion der Brust	
Untersuchungen	erhöhtes Gewicht		vermindertes Gewicht	

##### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Ein erhöhtes Risiko von arteriellen und venösen thrombotischen und thromboembolischen Ereignissen, inklusive Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacke, venöse Thrombose und Lungenembolie wurde bei Frauen, die KOK anwenden, beobachtet. Diese Nebenwirkungen sind in Abschnitt 4.4 im Detail beschrieben.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden von Frauen berichtet, die Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten angewendet haben, und sind in Abschnitt 4.4 beschrieben:

- Venöse thromboembolische Erkrankungen
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Blutdruckanstieg
- Lebertumore (benigne oder maligne)
- Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen könnte es notwendig sein die Einnahme von KOK zu beenden, bis die Leberfunktionswerte wieder im Normalbereich sind
- Chloasma
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, die mit der Einnahme von KOKs in Verbindung gebracht werden, deren Ursache jedoch nicht eindeutig nachgewiesen ist: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Cholelithiasis, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea (Chorea minor), Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Uterusmyom.

Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs unter Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das Risiko an Brustkrebs zu erkranken im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Der Zusammenhang mit KOK ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit kann erhöht sein. Ebenso wurde eine Erhöhung des Serum-Kupfers, Serum-Eisens und der alkalischen Leukozytenphosphatase beobachtet.

Gelegentlich können Folsäure- oder Tryptophan-Stoffwechselstörungen auftreten.

#### Wechselwirkung

Durchbruchblutungen und/oder ein Versagen der Verhütung können durch Wechselwirkungen von anderen Arzneimitteln (Enzyminduktoren) mit oralen Kontrazeptiva auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

#### **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 direkt über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen

Traisengasse 5

1200 WIEN

ÖSTERREICH

Fax: + 43 (0) 50 555 36207

Website: <http://www.basg.gv.at/>

#### **4.9 Überdosierung**

Es liegen keine Meldungen über schädliche Folgen bei Überdosierung vor. Symptome einer Überdosierung sind: Übelkeit, Erbrechen und Abbruchblutungen. Eine Abbruchblutung kann sogar bei Mädchen vor der Menarche auftreten, falls sie das Medikament versehentlich einnehmen. Ein Antidot ist nicht bekannt, die Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene und Östrogene; ATC-Code: G03HB01

#### Wirkmodus

Die aus Talgdrüse und Haarfollikel bestehende Einheit stellt einen androgen-sensitiven Teil der Haut dar. Akne, Seborrhoe, Hirsutismus und Alopecia androgenetica sind durch Anomalien dieses Zielorgans hervorgerufene Krankheitsbilder, die möglicherweise durch eine gesteigerte Androgen-Sensitivität oder erhöhte Androgen-Plasmaspiegel verursacht werden. Beide Wirkstoffe in Cyproteronaceta/Ethinylestradiol-hältigen Tabletten haben einen günstigen Einfluss auf den Androgenüberschuss: Cyproteronacetat wirkt als kompetitiver Antagonist am Androgenrezeptor, hemmt die Androgensynthese in den Zielzellen und führt durch seine antigonadotrope Wirkung zu einem Absinken der Androgenkonzentration im Blut. Dieser antigonadotrope Effekt wird durch Ethinylestradiol verstärkt, das auch die Synthese des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) im Plasma erhöht. Dadurch wird freies, biologisch verfügbares Androgen im Blutkreislauf reduziert.

Die Therapie mit Cyproteronaceta/Ethinylestradiol führt - gewöhnlich nach 3- bis 4-monatiger Behandlung – zur Abheilung der bestehenden Akne-Effloreszenzen. Die übermäßige Fettigkeit von Haar und Haut verschwindet im Allgemeinen früher. Der Haarausfall, der häufig im Zusammenhang mit Seborrhö auftritt, verringert sich ebenfalls. Bei Frauen mit milden Formen von Hirsutismus und, insbesondere bei leicht vermehrter Gesichtsbehaarung, ist das Ergebnis erst nach mehrmonatiger Anwendung sichtbar.

Die kontrazeptive Wirkung von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten basiert auf dem Zusammenspiel verschiedener Faktoren, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderung des Zervixsekrets anzusehen sind.

#### *Meningeom*

Basierend auf einer französischen epidemiologischen Kohortenstudie wurde eine kumulative, dosisabhängige Beziehung zwischen Cyproteronacetat und Meningeomen beobachtet. Diese Studie basierte auf Daten der französischen Krankenkasse (CNAM) und umfasste eine Population von 253.777 Frauen, die 50 100 mg Cyproteron-Tabletten einnahmen. Die Inzidenz eines mittels Operation oder Strahlentherapie behandelten Meningeoms wurde zwischen Frauen, die hochdosiertem Cyproteronacetat (kumulative Dosis  $\geq 3$  g), und Frauen, die lediglich einer geringen Exposition gegenüber Cyproteronacetat (kumulative Dosis  $< 3$  g) ausgesetzt waren, verglichen. Es wurde ein Zusammenhang zwischen der kumulativen Dosis und dem Auftreten gezeigt.

Kumulative Dosis von Cyproteronacetat	Inzidenzrate (in Patienten-Jahren)	HR <sub>adj</sub> (95% KI) <sup>a</sup>
Leicht exponiert (<3 g)	4,5/100.000	Ref.
Exponiert zu $\geq 3$ g	23,8/100.000	6,6 [4,0-11,1]
12 bis 36 g	26/100.000	6,4 [3,6-11,5]
36 bis 60 g	54,4/100.000	11,3 [5,8-22,2]
mehr als 60 g	129,1/100.000	21,7 [10,8-43,5]

<sup>a</sup> Adjustiert nach Alter als zeitabhängige Variable und Östrogen bei Anwendungsbeginn

Eine kumulative Dosis von beispielsweise 12 g kann einem Behandlungsjahr mit 50 mg/Tag für 20 Tage pro Monat entsprechen.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Cyproteronacetat

#### *Resorption*

Oral verabreichtes Cyproteronacetat wird rasch und vollständig in einem breiten Dosisbereich resorbiert. Die Einnahme dieses Produktes bewirkt maximale Serumkonzentrationen von 15 ng Cyproteronacetat/ml nach 1,6 Stunden. Die absolute Bioverfügbarkeit von Cyproteronacetat ist 88 %. Die relative Bioverfügbarkeit von Cyproteronacetat dieses Produktes war 109 % im Vergleich zu einer wässrigen mikrokristallinen Suspension.

#### *Verteilung*

Cyproteronacetat ist im Plasma fast ausschließlich an Protein gebunden. Etwa 3,5 - 4,0 % des Cyproteronacetats liegen ungebunden vor, der Rest ist an Albumin gebunden. Die Bindung von Cyproteronacetat an Sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) ist nicht nachweisbar, daher haben durch Ethinylestradiol verursachte Veränderungen der SHBG-Konzentration keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cyproteronacetat.

#### *Biotransformation*

Cyproteronacetat wird über verschiedene Abbauewege verstoffwechselt, darunter Hydroxylierungs- und Konjugationsschritte. Der Hauptmetabolit im Plasma ist das 15 $\beta$ -OH-CPA.

#### *Elimination*

Der Serumspiegel des Arzneimittels sinkt in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 0,8 Stunden und 2,3 Tagen. Die Clearance von Cyproteronacetat aus dem Serum beträgt 3,6 ml/min/kg. Einige Dosisanteile von Cyproteronacetat werden unverändert mit der Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Der größte Teil der Dosis wird in Form von Metaboliten in einem Verhältnis von 3:7 über den Urin und die Galle mit einer Halbwertszeit von 1,9 Tagen ausgeschieden. Die Metaboliten aus dem Plasma wurden mit einer ähnlichen Geschwindigkeit und einer Halbwertszeit von 1,7 Tagen ausgeschieden.

#### *Bedingungen des Steady state*

Aufgrund der langen terminalen Eliminationshalbwertszeit von Cyproteronacetat aus dem Serum ist zu erwarten, dass sich Cyproteronacetat bei täglicher Einnahme innerhalb eines Behandlungszyklus im Serum anreichert. Die mittleren Serumspitzenwerte steigen von 15 ng/ml (Tag 1) auf 21 ng/ml bzw. 24 ng/ml am Ende der Behandlungszyklen 1 und 3. Steady-State-Bedingungen werden nach etwa 10 Tagen erreicht. Bei Langzeitbehandlung akkumuliert sich Cyproteronacetat im Laufe der Behandlungszyklen um einen Faktor von etwa 2-2,5.

Rauchen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cyproteronacetat.

### Ethinylestradiol

#### *Resorption*

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Nach einmaliger Einnahme des Produkts werden nach 1,7 Stunden maximale Ethinylestradiol-Spiegel von etwa 80 pg/ml erreicht. Die relative Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol des Produktes war im Vergleich zu wässriger mikrokristalliner Suspension nahezu vollständig.

#### *Verteilung*

Für Ethinylestradiol wurde ein offensichtliches Verteilungsvolumen von etwa 5 l/kg ermittelt. Ethinylestradiol ist in hohem Maße, jedoch nicht spezifisch, an Serumalbumin gebunden. 2 % der Substanz sind in freier Form verfügbar. Die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol kann durch andere Arzneimittel in beide Richtungen verändert werden. Es gibt jedoch keine Interaktion mit hochdosiertem Vitamin C. Bei wiederholter Einnahme induziert Ethinylestradiol die hepatische Synthese von SHBG und Kortikosteroid-bindendem Globulin (CBG). Das Ausmaß der SHBG-

Induktion ist jedoch abhängig von der chemischen Struktur und der Dosis des gleichzeitig verabreichten Gestagens. Während der Behandlung mit dem Produkt wurde ein Anstieg des SHBG-Spiegels von etwa 100 nmol/l auf 300 nmol/l und des CBG-Spiegels von etwa 50 µg/ml auf 95 µg/ml beobachtet.

#### *Biotransformation*

Während der Absorption und der ersten Leberpassage wird Ethinylestradiol metabolisiert, was zu einer reduzierten absoluten und variablen oralen Bioverfügbarkeit führt. Für Ethinylestradiol wurde eine metabolische Clearance aus dem Plasma von etwa 5 ml/min/kg ermittelt.

In-vitro ist Ethinylestradiol ein reversibler Inhibitor von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein Mechanismus-basierter Inhibitor von CYP3A4/5, CYP2C8 und CYP2J2.

#### *Elimination*

Die Ethinylestradiol-Plasmaspiegel nehmen in zwei Phasen ab, die durch Halbwertszeiten von 1-2 Stunden und etwa 20 Stunden gekennzeichnet sind. Aus analytischen Gründen können diese Parameter nur für höhere Dosierungen berechnet werden. Unverändertes Ethinylestradiol wird nicht ausgeschieden. Ethinylestradiol-Metaboliten werden hauptsächlich in einem Verhältnis von 4:6 über den Urin und die Galle ausgeschieden, mit einer Halbwertszeit von etwa 1 Tag.

#### *Bedingungen des Steady state*

Aufgrund der langen Halbwertszeit der terminalen Disposition von Ethinylestradiol aus dem Plasma und der täglichen Einnahme wird ein Anstieg der Ethinylestradiol-Konzentration von 30-40 % im Vergleich zur Einzeldosis beobachtet, der nach 3-4 Tagen ein Plateau erreicht.

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

#### Ethinylestradiol

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol ist gut bekannt. Präklinische Daten basierend auf üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenem Potential und Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für die Anwendung beim Menschen, anders als die, die bereits in anderen Abschnitten der SmPC beschrieben sind. Es ist jedoch zu bedenken, dass Sexualsteroidale das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumore fördern können.

#### Cyproteronacetat

##### *Systemische Toxizität*

Präklinische Daten basierend auf üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe ergaben eine niedrige Toxizität.

##### *Embryotoxizität/Teratogenität:*

Die Verabreichung von Cyproteronacetat in höheren Dosen während der hormonsensitiven Differenzierungsphase der Geschlechtsorgane führte zu Zeichen einer Verweiblichung von männlichen Föten. Die Beobachtung von männlichen neugeborenen Kindern, die in utero Cyproteronacetat ausgesetzt waren, ergab keine Zeichen einer Verweiblichung. Dennoch ist dieses Produkt in der Schwangerschaft kontraindiziert. Studien zur Toxizität der embryofötalen Entwicklung mit der Kombination beider Wirkstoffe ergaben keine Hinweise auf ein teratogenes Potenzial der Behandlung während der Organogenese (Beendigung der Behandlung vor Abschluss der Differenzierung der äußeren Genitalorgane), abgesehen von dem bekannten Einfluss auf die Differenzierung des männlichen Genitaltrakts.

##### *Gentoxizität und Kanzerogenität*

In standardisierten *in-vitro*- und *in-vivo*-Testbatterien gab es keinerlei Hinweise auf eine Gentoxizität im Zusammenhang mit Cyproteronacetat oder Ethinylestradiol. Jedoch ergaben andere Versuche mit Cyproteronacetat, dass Cyproteronacetat in Leberzellen von Ratten und Affen sowie in frisch isolierten

menschlichen Leberzellen eine Adduktbildung und einen Anstieg des DNA-Reparaturmechanismus verursachen kann. Der Spiegel der DNA-Addukte in Leberzellen von Hunden war äußerst niedrig.

Diese DNA-Addukt-Bildung trat bei systemischen Expositionen auf, die möglicherweise bei den empfohlenen Dosierungsschemata für Cyproteronacetat zustande kommen können. Eine *in-vivo*-Folge der Behandlung mit Cyproteronacetat bei weiblichen Ratten war die erhöhte Inzidenz von fokalen, möglicherweise präneoplastischen Leberläsionen, bei denen die zellulären Enzyme verändert waren und eine erhöhte Mutationsrate bei transgenen Ratten, die ein bakterielles Gen als Ziel der Mutation tragen.

Die derzeitige klinische Erfahrung und fundierte epidemiologische Untersuchung legen keine erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beim Menschen nahe. Untersuchungen zur Tumorigenität von Cyproteronacetat bei Nagetieren ergaben einen Anstieg von Hypophysen und Brusttumoren, gemeinsam mit proliferativen Veränderungen in der Leber. Keine dieser Effekte wurde bei Affen beobachtet. Allerdings gilt es zu betonen, dass Sexualhormone das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe oder Tumore stimulieren können.

Insgesamt ergeben sich aus diesen Resultaten keine Bedenken für die Anwendung von Bellgyn „ratiopharm“ 2 mg/0,035 mg-überzogene Tabletten beim Menschen, sofern das Präparat für die angegebenen Indikationen und in den empfohlenen Dosen verabreicht wird.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern:

Lactosemonohydrat  
mikrokristalline Cellulose  
Povidon  
Croscarmellose-Natrium  
Magnesiumstearat

#### Tablettenüberzug:

Hypromellose, Polyethylenglycol, Titandioxid (E 171), Indigocarmin Aluminiumlack (E 132), Eisenoxid gelb (E 172), Eisenoxid rot (E 172), Eisenoxid schwarz (E 172), Chinolin gelb, Aluminiumlack (E 104), Macrogol 400, Aluminiumhydroxid, Schellack, Carnaubawachs, gebleichtes Wachs und Saccharose.

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

3 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Blisterpackungen aus PVC-/PVDC-/Aluminiumfolie  
21 überzogene Tabletten, 3 x 21 überzogene Tabletten und 6 x 21 überzogene Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

## **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

TEVA B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Niederlande  
Tel.Nr.: +43/1/97007-0  
Fax-Nr.: +43/1/97007-66  
e-mail: info@ratiopharm.at

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-25318

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 29. März 2004  
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 29. März 2009

## **10. STAND DER INFORMATION**

11.2023

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.