

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

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

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BILINDA GYNIAL 0,03 mg/2 mg Filmtabletten

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat 47,17 mg.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Bilinda Gynial sind runde, rosafarbene Filmtabletten.

### 4. KLINISCHE ANGABEN

#### 4.1 Anwendungsgebiete

Hormonale Kontrazeption.

Bilinda Gynial wird angewendet bei weiblichen Erwachsenen und Jugendlichen nach der Menarche und vor der Menopause.

Bei der Entscheidung, Bilinda Gynial zu verschreiben, sind die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), zu berücksichtigen. Auch muss das Risiko für eine VTE bei Einnahme von Bilinda Gynial mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

#### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

##### Dosierung

Es muss jeden Tag zur gleichen Zeit eine Filmtablette (vorzugsweise am Abend) an 21 aufeinanderfolgenden 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 eintreten. Nach der 7-tägigen Pause wird die Einnahme aus der nächsten Packung Bilinda Gynial fortgesetzt, und zwar unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch andauert.

## Art der Anwendung

### Zum Einnehmen.

Die Filmtabletten werden aus der Blisterpackung gedrückt, wobei jeweils die mit dem entsprechenden Wochentag gekennzeichnete Filmtablette eingenommen und unzerkaut, gegebenenfalls zusammen mit etwas Flüssigkeit, geschluckt wird. Die Filmtabletten werden täglich in Pfeilrichtung entnommen.

### Einnahmebeginn der Filmtabletten

#### Keine vorherige Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums (während des letzten Menstruationszyklus)

Die erste Filmtablette ist am ersten Tag des natürlichen Zyklus (d. h. am ersten Tag der Menstruation) einzunehmen. 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, wird die Frau angewiesen, ihre nächste Menstruation abzuwarten, bevor sie mit der Einnahme von Bilinda Gynial beginnt.

#### Bei Umstellung von einem anderen hormonalen Kontrazeptivum auf Bilinda Gynial

##### Umstellung von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum

Die Einnahme von Bilinda Gynial ist am Tag nach der üblichen Einnahmepause oder nach dem Placebotabletten-Intervall des vorherigen kombinierten hormonalen Kontrazeptivums zu beginnen.

##### Umstellung von einem Gestagenmonopräparat ("Progesteron only pill" („POP“))

Die erste Filmtablette Bilinda Gynial ist am Tag nach Absetzen des Gestagenmonopräparats einzunehmen. 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 Bilinda Gynial 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 im ersten Trimenon kann mit der Einnahme von Bilinda Gynial sofort 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 mechanischen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich sind.

Wenn die Einnahme mehr als 28 Tage nach der Entbindung beginnt, sind während der ersten 7 Tage zusätzliche mechanische empfängnisverhütende Maßnahmen erforderlich.

Falls die Frau bereits Geschlechtsverkehr hatte, muss eine Schwangerschaft vor dem Einnahmebeginn ausgeschlossen werden, oder die Frau muss bis zum Beginn ihrer nächsten Menstruationsblutung mit der Einnahme warten.

##### Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)

Bilinda Gynial soll von stillenden Frauen nicht eingenommen werden.

### Nach Absetzen von Bilinda Gynial

Nachdem Bilinda Gynial abgesetzt worden ist, kann der aktuelle 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 empfangnisverhütenden Maßnahmen erforderlich. Die Tabletteneinnahme wird normal fortgesetzt.

Wenn der Zeitraum, in dem die Einnahme einer Filmtablette vergessen wurde, **12 Stunden überschreitet**, kann der kontrazeptive Schutz herabgesetzt sein. Zur Vorgehensweise beim Vergessen können folgende 2 Basisregeln gelten:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Tabletteneinnahme über 7 zusammenhängende Tage ist erforderlich, um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Achse zu erreichen.

Die Einnahme der vergessenen Filmtablette ist so schnell wie möglich nachzuholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Filmtabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weiteren Filmtabletten sind nach dem normalen Schema einzunehmen. Zusätzlich sind weitere mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung, z. B. Kondome, für die nächsten 7 Tage anzuwenden.

Wenn die Tabletteneinnahme in der ersten Zykluswoche vergessen wurde und Geschlechtsverkehr in den 7 Tagen vor der vergessenen Tabletteneinnahme stattgefunden hat (inklusive einnahmefreies Intervall), muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko ist umso größer, je mehr Filmtabletten vergessen wurden und je näher dies im Bereich des einnahmefreien Intervalls liegt.

Wenn die aktuelle Blisterpackung weniger als 7 Filmtabletten beinhaltet, wird mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen; d. h. zwischen den beiden Blisterpackungen liegt kein einnahmefreies Intervall.

Es wird dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen Entzugsblutung bis zum Aufbrauchen der zweiten Packung kommen, es können aber gehäuft Durchbruch- bzw. Schmierblutungen während der Tabletteneinnahme auftreten. Falls nach Einnahme der zweiten Packung die Entzugsblutung ausbleibt, soll ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

### Maßnahmen bei Erbrechen und Durchfall

Wenn es zu Erbrechen innerhalb von 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme oder zu schwerem Durchfall kommt, ist die Resorption möglicherweise unvollständig und eine zuverlässige Empfängnisverhütung nicht mehr gewährleistet. In diesem Fall ist gemäß den Anleitungen unter „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“ (siehe oben) zu verfahren. Bilinda Gynial soll weiter eingenommen werden.

### Verschieben der Monatsblutung

Um die Monatsblutung hinauszuschieben, ist nach Aufbrauchen einer Blisterpackung Bilinda Gynial direkt ohne Einnahmepause mit der nächsten Blisterpackung zu beginnen. 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 Bilinda Gynial regulär fortgesetzt werden.

Zum Verschieben 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 die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens der Entzugsblutung sowie Durchbruch- und Schmierblutungen während der Einnahme aus der folgenden Blisterpackung (wie beim Hinauszögern der Monatsblutung).

### **Kinder und Jugendliche:**

Bilinda Gynial ist nur nach der Menarche indiziert.

## **4.3 Gegenanzeigen**

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht eingenommen werden. Die Einnahme von Bilinda Gynial muss unverzüglich beendet werden, wenn einer dieser Umstände während der Einnahme auftritt:

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- entgleister Diabetes mellitus
- unkontrollierte Hypertonie oder eine signifikante Blutdruckerhöhung (ständige Werte über 140/90 mmHg)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden-Mutation), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
  - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
  - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
    - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
    - Schwere Hypertonie
    - Schwere Dyslipoproteinämie
- 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)
- erstmaliges oder erneutes Auftreten von Porphyrrie (alle 3 Formen, insbesondere die erworbene Porphyrrie)
- bestehende oder vorausgegangene hormonempfindliche bösartige Tumoren, z. B. Brust- oder Gebärmuttertumoren
- schwere Fettstoffwechselstörungen
- bestehende oder vorangegangene Pankreatitis verbunden mit schwerer Hypertriglyzeridämie
- erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen
- akute sensorische Ausfälle, z. B. Seh- oder Hörstörungen
- motorische Störungen (insbesondere Paresen)
- Zunahme epileptischer Anfälle
- schwere Depressionen
- Otoklerosen mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften
- ungeklärte Amenorrhoe
- Endometriumhyperplasie
- ungeklärte Genitalblutungen

- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese

Ein schwerwiegender Risikofaktor oder mehrere Risikofaktoren für eine venöse oder arterielle Thrombose können eine Gegenanzeige darstellen (siehe Abschnitt 4.4).

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

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

##### Warnhinweise

Rauchen erhöht das Risiko für schwere kardiovaskuläre Nebenwirkungen des kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK). Dieses Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und Zigarettenkonsum zu und ist besonders ausgeprägt bei Frauen über 35 Jahren. Frauen über 35 Jahren, die rauchen, sollen andere Verhütungsmethoden anwenden.

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

Die Eignung von Bilinda Gynial muss mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt. Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Einnahme von Bilinda Gynial beendet werden muss.

##### Thromboembolien und andere Gefäßerkrankungen

Ergebnisse epidemiologischer Studien weisen auf eine Verbindung zwischen der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva und einem erhöhten Risiko venöser und arterieller thromboembolischer Erkrankungen wie Herzinfarkt, Apoplex, tiefe Venenthrombose und Lungenembolie hin. Diese Ereignisse sind selten. Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

##### **Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)**

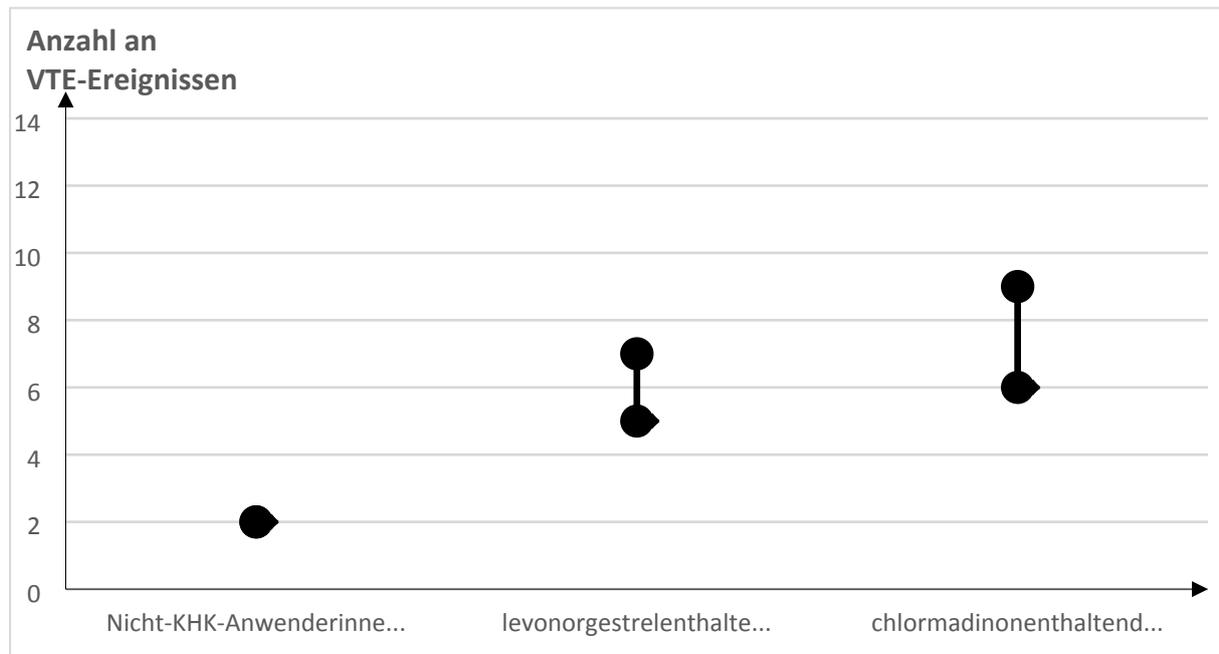
Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere KHK wie Bilinda Gynial, die Chlormadinon/Ethinylestradiol enthalten, können ein bis zu 1,25-fach erhöhtes Risiko im Vergleich zu Levonorgestrel aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE Risiko gehört, ist nur nach einem Gespräch mit der Frau zu treffen, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Einnahme von Bilinda Gynial, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

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

Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres 6 bis 9 von 10 000 Frauen, die ein chlormadinonhaltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6<sup>1</sup> von 10 000 Frauen, die ein levonorgestrelhaltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

**Anzahl der VTE-Ereignisse pro 10 000 Frauen in einem Jahr:**



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

VTE verlaufen in 1-2 % der Fälle tödlich.

**Risikofaktoren für VTE**

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

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

**Tabelle: Risikofaktoren für VTE**

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.

<sup>1</sup> Mittelwert der Spannweite 5-7 pro 10000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/des Rings/die Einnahme der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.
Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Bilinda Gynial nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister- oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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

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

### **Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)**

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

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

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

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

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

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

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

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

### **Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)**

Epidemiologische Studien haben die Anwendung von KHK mit einem erhöhten Risiko für arterielle Thromboembolie (Myokardinfarkt) oder apoplektischen Insult (z. B. transitorische ischämische Attacke, Schlaganfall) in Verbindung gebracht. Arterielle thromboembolische Ereignisse können tödlich verlaufen.

### **Risikofaktoren für ATE**

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Bilinda Gynial ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Tabelle: Risikofaktoren für ATE**

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

### **Symptome einer ATE**

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliches Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten

- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

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

### **Tumore**

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeiteinnahme von hormonalen Kontrazeptiva bei Frauen, die mit humanem Papillomavirus (HPV) infiziert sind, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es besteht allerdings Uneinigkeit darüber, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch andere Faktoren (z. B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der Anwendung von mechanischen Verhütungsmethoden) beeinflusst wird (siehe auch „Ärztliche Untersuchung/Beratung“).

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko für die Diagnosestellung eines Mamakarzinoms bei Frauen, die zu diesem Zeitpunkt ein KHK einnehmen, geringfügig erhöht ist (RR=1,24). Nach Absetzen des KHK verschwindet das erhöhte Risiko allmählich innerhalb von 10 Jahren. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Verwenderinnen, die zu diesem Zeitpunkt ein KHK einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken.

In seltenen Fällen wurden unter der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva gutartige und in noch selteneren Fällen bösartige Lebertumoren gemeldet. In Einzelfällen führten diese Tumoren 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 Bilinda Gynial abgesetzt werden.

**Meningeome:**

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

Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung der Behandlung mit Chlormadinonacetat sinken könnte.

### **Andere Erkrankungen**

Ein geringfügiger Anstieg des Blutdrucks zeigte sich bei vielen Frauen unter der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva, allerdings ist ein klinisch signifikanter Anstieg selten. Der Zusammenhang zwischen der Einnahme hormonaler Kontrazeptiva und einer klinisch manifesten Hypertonie wurde bisher nicht bestätigt. Wenn unter der Einnahme der Blutdruck klinisch signifikant ansteigt, sollte Bilinda Gynial nicht mehr eingenommen und die Hypertonie behandelt werden. Die Einnahme von

Bilinda Gynial 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 KHK kommen.

Bei Frauen mit Hypertriglyzeridämie in der eigenen oder Familienanamnese ist während der Einnahme von KHK das Risiko für eine Pankreatitis erhöht.

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

Bei akuten oder chronischen Störungen der Leberfunktion kann ein Absetzen der KHK nötig sein, bis sich die Leberwerte wieder normalisiert haben.

Erneutes Auftreten von Gelbsucht (Ikterus), die erstmals während einer Schwangerschaft oder einer vorangegangenen Einnahme von Sexualhormonen auftauchte, kann einen Abbruch der KHK-Behandlung erforderlich machen.

KHK können die periphere Insulin-Resistenz oder die Glucose-Toleranz beeinflussen. Daher sollten Diabetikerinnen während der Einnahme hormonaler 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 oraler Kontrazeptiva nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

### **Vorsichtsmaßnahmen**

Bestimmte Krankheiten und/oder Zustände können durch die Einnahme von Estrogen oder Estrogen/Gestagenkombinationen negativ beeinflusst werden. Eine besondere ärztliche Überwachung ist erforderlich bei

- Epilepsie
- multipler 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
- hohem 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)
- chronischer Darmentzündung (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; siehe auch Abschnitt 4.8).

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.

### **Ärztliche Untersuchung/Beratung**

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Bilinda Gynial muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck ist zu messen und eine körperliche Untersuchung durchzuführen, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert.

Dies ist während der Einnahme von Bilinda Gynial jährlich zu wiederholen. Eine regelmäßige ärztliche 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 hormonalen Kontrazeptivums auftreten können. Die ärztliche Untersuchung muss die Messung des Blutdrucks, die Untersuchung der Brust, des Abdomens, der inneren und äußeren Geschlechtsorgane inklusive eines Zervixabstrichs und geeignete Laboruntersuchungen enthalten.

Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Bilinda Gynial im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

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

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

### **Verminderung der 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 hormonalen 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 Bilinda Gynial zu Durchbruchblutungen kommt, empfiehlt sich eine eingehende Untersuchung zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer organischen Störung. Wenn dies ausgeschlossen wurde, kann Bilinda Gynial weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden.

Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe Abschnitt 4.2 „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“, „Maßnahmen bei 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 zum Erbrechen oder Durchfall gekommen ist, ist eine Empfängnis unwahrscheinlich und die Einnahme von Bilinda Gynial kann fortgesetzt werden.

Wenn Bilinda Gynial vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß dieser Anweisungen angewendet wurde oder die Entzugsblutung in 2 aufeinanderfolgenden Zyklen nicht eintritt, muss vor der weiteren Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

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

Dieses Arzneimittel enthält Lactose (als Lactose-Monohydrat).

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

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

Hinweis: Zur Identifizierung möglicher Wechselwirkungen sollte die Fachinformation der Begleitmedikamente herangezogen werden.

##### Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).

Deshalb müssen Bilinda Gynial-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z.B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nichthormonale Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Bilinda Gynial wieder begonnen werden.

##### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

##### Einfluss anderer Arzneimittel auf Bilinda Gynial

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren; dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

##### Handhabung

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.

##### Kurzzeitbehandlung

Frauen, die mit einem enzyminduzierenden Arzneimittel behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden. Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende der Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sollte sofort ohne Einnahmepause mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden.

##### Langzeitbehandlung

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit enzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nicht-hormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

In der Literatur wurden die folgenden Wechselwirkungen berichtet:

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

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

*Die folgenden Arzneimittel/Wirkstoffe können die Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol erniedrigen, indem sie die gastrointestinale Motilität erhöhen oder die Resorption beeinträchtigen:* Metoclopramid, Aktivkohle.

*Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK*

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern inklusive Kombinationen mit HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potenzielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen. Im Zweifelsfall sollten Frauen, die unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern stehen, eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

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.

Einfluss von Bilinda Gynial auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Demnach können die Plasma- und Gewebkonzentrationen entweder zunehmen oder abnehmen:

- 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 von z. B. Lamotrigin, Clofibrat, Paracetamol, Morphin und Lorazepam.

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

Die Angaben können auch für vor kurzem angewendete Arzneimittel gelten.

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Bilinda Gynial hin überprüft werden.

Labortests

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter von Leber, Schilddrüse, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-) Proteinen, z. B. corticosteroid-bindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein-Frakturen. Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse. Veränderungen bleiben im Allgemeinen im normalen Laborbereich.

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

Schwangerschaft

Bilinda Gynial ist in der Schwangerschaft nicht anzuwenden. Vor Beginn der Einnahme des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter Therapie mit Bilinda Gynial eine Schwangerschaft ein, ist das Präparat sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Studien fand sich weder ein erhöhtes Risiko für teratogene noch für fetotoxische Wirkungen, wenn Estrogene in Kombination mit anderen Progestagenen in ähnlicher Dosierung, wie sie in Bilinda Gynial vorliegen, versehentlich 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.

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

#### Stillzeit

Die Laktation kann durch Estrogene beeinflusst werden, da diese die Menge und die Zusammensetzung der Muttermilch verändern können. Kleine Mengen kontrazeptiver Steroide und/oder ihrer Metabolite können in die Milch ausgeschieden werden und könnten das Kind beeinträchtigen. Daher soll Bilinda Gynial während der Stillzeit nicht eingenommen werden.

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

Es ist nicht bekannt, dass KHK sich negativ auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen auswirken können.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

a) Als häufigste Nebenwirkungen (>20%) wurden in den klinischen Studien mit Tabletten mit derselben Wirkstoffkombination Zwischen- und Schmierblutungen, Kopfschmerzen und Beschwerden der Brust angegeben. Unregelmäßige Blutungen nehmen für gewöhnlich mit Fortdauer der Einnahme von Bilinda Gynial ab.

b) Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Einnahme von Tabletten mit derselben Wirkstoffkombination in einer klinischen Studie mit 1.629 Frauen berichtet.

Systemorganklassen (MedDRA)	Häufigkeit der Nebenwirkungen					Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
	Sehr häufig (≥ 1/10)	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000)	Sehr selten (< 1/10.000)	
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			vaginale Candidose	Vulvovaginitis		
Gutartige, bösartige und unspezifisch			Fibroadenom der Brustdrüse			

e Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)						
Erkrankungen des Immunsystems			Arzneimittel - Überempfindlichkeit einschließlich allergischer Hautreaktionen			Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Veränderungen der Blutfette einschließlich Hypertriglyceridämie	Appetitsteigerung		
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung, Nervosität, Reizbarkeit	Libido vermindert			
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Migräne (und/oder deren Verschlechterung)				
Augenerkrankungen		Sehstörungen		Konjunktivitis, Kontaktlinsen - Unverträglichkeit		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Hörsturz, Tinnitus		
Gefäßerkrankungen				Hypertonie, Hypotonie, Kreislaufzusammenbruch, Varikosis, venöse/arterielle Thromboembolie (VTE/ATE) <sup>3</sup>		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall			

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne	Pigmentstörung, Chloasma, Haarausfall, trockene Haut, Hyperhidrosis	Urtikaria, Ekzem, Erythem, Juckreiz, Verschlechterung der Psoriasis, Hypertrichose	Erythema nodosum	
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen		Schwerfälligkeit	Rückenschmerzen, Muskelbeschwerden			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Fluor vaginalis, Dysmenorrhoe, Amenorrhoe	Bauchschmerzen	Galactorrhoe,	Brustvergrößerung, Menorrhagie, prämenstruelles Syndrom		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Ödem, Gewichtszunahme				
Untersuchungen		Blutdruck erhöht				

<sup>3</sup> siehe Abschnitt „Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen“

Zusätzlich wurde über folgende Nebenwirkungen, die mit den Wirkstoffen Ethinylestradiol und Chlormadinonacetat in Verbindung gebracht werden, nach der Markteinführung berichtet: Asthenie und allergische Reaktionen einschließlich Angioödem.

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Weiterhin wurden unter der Einnahme von KHK, inklusive 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Chlormadinonacetat, folgende Nebenwirkungen berichtet:

- Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.
- Ein erhöhtes Risiko für Gallenwegserkrankungen wird bei Langzeiteinnahme von KHK in einigen Studien berichtet.
- In seltenen Fällen wurden gutartige – und noch seltener – bösartige Lebertumoren unter der Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva beobachtet; in vereinzelten Fällen haben diese zu lebensbedrohlichen Blutungen in der Bauchhöhle geführt (siehe Abschnitt 4.4).
- Verschlechterung von chronischen Darmentzündungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; siehe auch Abschnitt 4.4).

Hinsichtlich weiterer schwerwiegender Nebenwirkungen wie Zervix- oder Mammakarzinom siehe Abschnitt 4.4.

#### Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptives Versagen können die Folge von Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (enzyminduzierender Arzneimittel) mit oralen Kontrazeptiva sein (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 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 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: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Hormonelle Kontrazeptiva zur systemischen Anwendung, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen  
ATC-Code: G03AA15

#### Wirkmechanismus

Unter der kontinuierlichen Einnahme von Bilinda Gynial 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 Tabletten mit identischer Wirkstoffzusammensetzung bis zu 2 Jahren bei 1.655 Frauen geprüft 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 hormoneller Kontrazeptiva vermindern.

Art der Anwendung	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 Albumin, beträgt mehr als 95%. CMA hat keine Bindungsaffinität zu SHBG oder CBG. CMA wird hauptsächlich im Fettgewebe gespeichert.

#### *Biotransformation*

Verschiedene Reduktions- und Oxidationsprozesse und Konjugation zu Glukuroniden und Sulfaten resultieren in einer Vielzahl von Metaboliten. Die Hauptmetaboliten im menschlichen Plasma sind 3 $\alpha$ - und 3 $\beta$ -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 $\alpha$ -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. Auf Grund 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.

#### *Biotransformation*

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

#### *Elimination*

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

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

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

Chlormadinonacetat zeigte in Kaninchen, Ratte und Maus embryoletale Effekte. Zudem konnte eine Teratogenität bei embryoletalen Dosierungen in Kaninchen und schon bei verhältnismäßig niedrigen Dosierungen (1 mg/kg/Tag), in Mäusen beobachtet werden. Die Bedeutung dieser Befunde für die Anwendung am Menschen ist unklar.

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

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

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

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Maltodextrin  
Magnesiumstearat

Tablettenhülle:

Hypromellose  
Titandioxid (E171)  
Macrogol 400  
Eisenoxid rot (E172)  
Eisenoxid gelb (E172)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

4 Jahre

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

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

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

Transparente PVC/PE/PVdC/Aluminium Blisterpackung

1 Blisterpackung mit 21 Filmtabletten  
3 Blisterpackungen mit je 21 Filmtabletten  
6 Blisterpackungen mit je 21 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

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

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Gynial GmbH  
Ungargasse 37/4/1  
1030 Wien  
Österreich

Tel.: + 43 1 890 14 54  
E-Mail: [qm@gynial.com](mailto:qm@gynial.com)

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

Z.Nr.: 138538

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 7.11.2018

## **10. STAND DER INFORMATION**

Mai 2024

## **REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig.