FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Belara 28 2 mg/0,03 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

21 blassrosa Tabletten:
Jede Filmtablette enthält 2 mg Chlormadinonacetat und 0,030 mg Ethinylestradiol.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 66,07 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

7 weiße Tabletten:
Die Tablette enthält keinen Wirkstoff.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Jede Filmtablette enthält 94,44 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Die wirkstoffhaltige Filmtablette ist eine blassrosa, runde, bikonvexe Filmtablette ohne Prägung. Durchmesser ca. 6 mm.

Die Placebo-Filmtablette ist eine weiße bis fast weiße, runde, bikonvexe Filmtablette ohne Prägung. Durchmesser ca. 7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonale Kontrazeption.

Bei der Entscheidung, Belara 28 zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Belara 28 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 selben Zeit eine blassrosa wirkstoffhaltige Filmtablette (vorzugsweise am Abend) an 21 aufeinanderfolgenden Tagen eingenommen werden, gefolgt von einem 7-tägigen Intervall, in dem die weißen Placebo-Tabletten eingenommen werden; innerhalb dieses Zeitraums sollte eine menstruationsähnliche Entzugsblutung zwei bis vier Tage nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Filmtablette eintreten. Nach dem 7-tägigen Placebo-Tabletten-Intervall wird die Einnahme mit der ersten wirkstoffhaltigen Filmtablette aus der nächsten Packung Belara 28 fortgesetzt, und zwar unabhängig davon, ob die Blutung schon beendet ist oder noch andauert.

Art der Anwendung
Die erste wirkstoffhaltige Filmtablette sollte aus der Blisterpackung an der Position, die mit „Start“ gekennzeichnet ist, gedrückt werden und unzerkaut, gegebenenfalls zusammen mit etwas Flüssigkeit, geschluckt werden. Die verbliebenen wirkstoffhaltigen Tabletten und die Placebo-Tabletten werden täglich in Pfeilrichtung entnommen.

Einnahmebeginn der Filmtabletten
Keine vorherige Einnahme eines hormonalen Kontrazeptivums (während des letzten Menstruationszyklus)
Die erste wirkstoffhaltige Filmtablette sollte am ersten Tag des natürlichen Monatszyklus der Frau, d. h. am ersten Blutungstag der nächsten Monatsblutung (Menstruation), eingenommen werden. Wenn die erste wirkstoffhaltige Filmtablette am ersten Zyklustag eingenommen wird, beginnt der Empfängnisschutz mit dem ersten Einnahmetag und besteht auch während des 7-tägigen Placebo-Tabletten-Intervalls.

Die erste wirkstoffhaltige Filmtablette kann auch am 2. bis 5. Tag des Menstruationszyklus eingenommen werden, unabhängig davon, ob die Blutung aufgehört hat oder nicht. In diesem Fall müssen während der ersten 7 Einnahmetage zusätzliche mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergriffen werden.

Wenn die Menstruation mehr als 5 Tage vorher eingesetzt hat, sollte die Frau angewiesen werden, ihre nächste Menstruation abzuwarten, bevor sie mit der Einnahme von Belara 28 beginnt.

Bei Umstellung von einem anderen hormonalen Kontrazeptivum auf Belara 28
Umstellung von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption
Nach der üblichen Einnahmepause oder nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette aus der Packung mit dem vorherigen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption sollte unmittelbar am darauffolgenden Tag mit der Einnahme von Belara 28 begonnen werden.

Umstellung von einem Gestagen-Monopräparat (progesteron-only pill „POP“)
Die erste wirkstoffhaltige Belara-28-Filmtablette sollte am Tag nach Absetzen des Gestagen-Monopräparats eingenommen werden. Während der ersten 7 Tage müssen zusätzliche mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung ergriffen werden.

Umstellung von einer kontrazeptiven Hormoninjektion oder einem Implantat
Mit der Einnahme von Belara 28 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 1. Trimenon kann mit der Einnahme von Belara 28 sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine weiteren empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

Nach der Entbindung oder einer Fehlgeburt oder einem Abort im 2. Trimenon
Nach der Entbindung können Frauen, die nicht stillen, 21 bis 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)
Belara 28 sollte nicht von stillenden Frauen eingenommen werden.

Nach Absetzen von Belara 28
Nachdem Belara 28 abgesetzt worden ist, kann der laufende Zyklus um ungefähr eine Woche verlängert sein.

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

Wenn der Zeitraum, in dem die Einnahme einer wirkstoffhaltigen Filmtablette vergessen wurde, **12 Stunden überschreitet**, kann die kontrazeptive Wirkung beeinträchtigt sein. Das Vorgehen bei unregelmäßiger Tabletteneinnahme kann sich an folgenden beiden Grundregeln orientieren:
- Die Tabletteneinnahme darf niemals länger als 7 Tage unterbrochen werden.
- Die Tabletten müssen mindestens 7 Tage ohne Unterbrechung eingenommen werden, um eine ausreichende Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarien-Systems zu erreichen.

Die letzte vergessene wirkstoffhaltige Filmtablette sollte umgehend eingenommen werden, selbst wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten auf einmal eingenommen werden müssen. Die weiteren wirkstoffhaltigen Filmtabletten sollten nach dem normalen Schema eingenommen werden. Zusätzlich sind weitere mechanische Maßnahmen zur Empfängnisverhütung, z. B. Kondome, für die nächsten 7 Tage anzuwenden. Wenn Tabletten in der 1. Zykluswoche ausgelassen wurden und es in den sieben Tagen vor der versäumten Tabletteneinnahme (einschließlich des Placebo-Tabletten-Intervalls) zum Geschlechtsverkehr gekommen ist, kann eine Schwangerschaft nicht mehr ausgeschlossen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies am Zeitraum des regulären Placebo-Tabletten-Intervalls geschieht, desto höher ist das Schwangerschaftsrisiko.

Wenn die laufende Packung weniger als sieben wirkstoffhaltige Filmtabletten enthält, muss mit der nächsten Packung Belara 28 begonnen werden, sobald die wirkstoffhaltigen Filmtabletten der laufenden Packung verbraucht sind, d. h., es soll zwischen den Packungen kein Placebo-Tabletten-Intervall bestehen. 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, sollte ein Schwangerschaftstest durchgeführt werden.

Das Auslassen der Placebo-Tabletten (Tabletten 22 bis 28) hat keinen Einfluss auf die Zuverlässigkeit der Empfängnisverhütung. Die ausgelassenen Tabletten sollten jedoch weggeworfen werden, um die unbeabsichtigte Verlängerung des Placebo-Tabletten-Intervalls zu vermeiden.

Maßnahmen bei Erbrechen oder Durchfall
Wenn es zu Erbrechen innerhalb von 4 Stunden nach der Einnahme der wirkstoffhaltigen Filmtabletten 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. Belara 28 sollte weiter eingenommen werden.

Zeitliches Verschieben einer Entzugsblutung
Um eine Regelblutung hinauszuzögern, sollte die Frau ohne Placebo-Tabletten-Intervall mit der Anwendung der wirkstoffhaltigen Filmtabletten der nächsten Blisterpackung Belara 28 fortfahren. Die zeitliche Verschiebung kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der zweiten Packung erfolgen. In dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach dem üblichen 7-tägigen Placebo-Tabletten-Intervall wird dann die regelmäßige Einnahme von Belara 28 fortgesetzt.

Soll die Regelblutung auf einen anderen Wochentag verschoben werden als dies nach dem aktuellen Schema der Fall ist, kann das bevorstehende Placebo-Tabletten-Intervall um eine beliebige Anzahl

von Tagen verkürzt werden. Je kürzer diese Pause ist, desto höher ist das Risiko, dass die Entzugsblutung ausbleibt und es während der Einnahme aus der nächsten Packung zu Durchbruch-und Schmierblutungen kommt (genau wie beim zeitlichen Verschieben einer Regelblutung).

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Die Einnahme von Belara 28 muss unverzüglich beendet werden, wenn einer dieser Umstände während der Einnahme auftritt:

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
  - 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
- Entgleister Diabetes mellitus
- Schwer einzustellender Hypertonus oder eine signifikante Blutdruckerhöhung (ständige Werte über 140/90 mmHg)
- 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 Gallensekretion
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese
- Vorangegangene oder bestehende Lebertumoren
- Starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Symptome für intraabdominale Blutungen (siehe Abschnitt 4.8)
- Erstes oder erneutes Auftreten von Porphyrie (alle 3 Formen, insbesondere die erworbene Porphyrie)
- Bestehende oder vorausgegangene hormonempfindliche bösartige Tumoren, z. B. Brust- oder Gebärmuttertumoren
- Schwere Fettstoffwechselstörungen
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, falls diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie assoziiert ist
- Erstmaliges Auftreten migräneartiger oder gehäuftes Auftreten ungewohnt starker Kopfschmerzen
- Akute sensorische Ausfälle, z. B. Seh- oder Hörstörungen
- Motorische Störungen (insbesondere Paresen)
- Zunahme epileptischer Anfälle

- Schwere Depressionen
- Otosklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften
- Ungeklärte Amenorrhö
- Endometriumhyperplasie
- Ungeklärte Genitalblutungen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

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

Belara 28 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 (KHKs). Dieses Risiko nimmt mit zunehmendem Alter und Zigarettenkonsum zu und ist besonders ausgeprägt bei Frauen über 35 Jahren. Frauen über 35 Jahre, 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 ist bei Vorliegen anderer Risikofaktoren wie erhöhtem Blutdruck, Hyperlipidämie, Übergewicht und Diabetes deutlich erhöht.

Die Eignung von Belara 28 sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.
Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Belara 28 beendet werden sollte.

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.

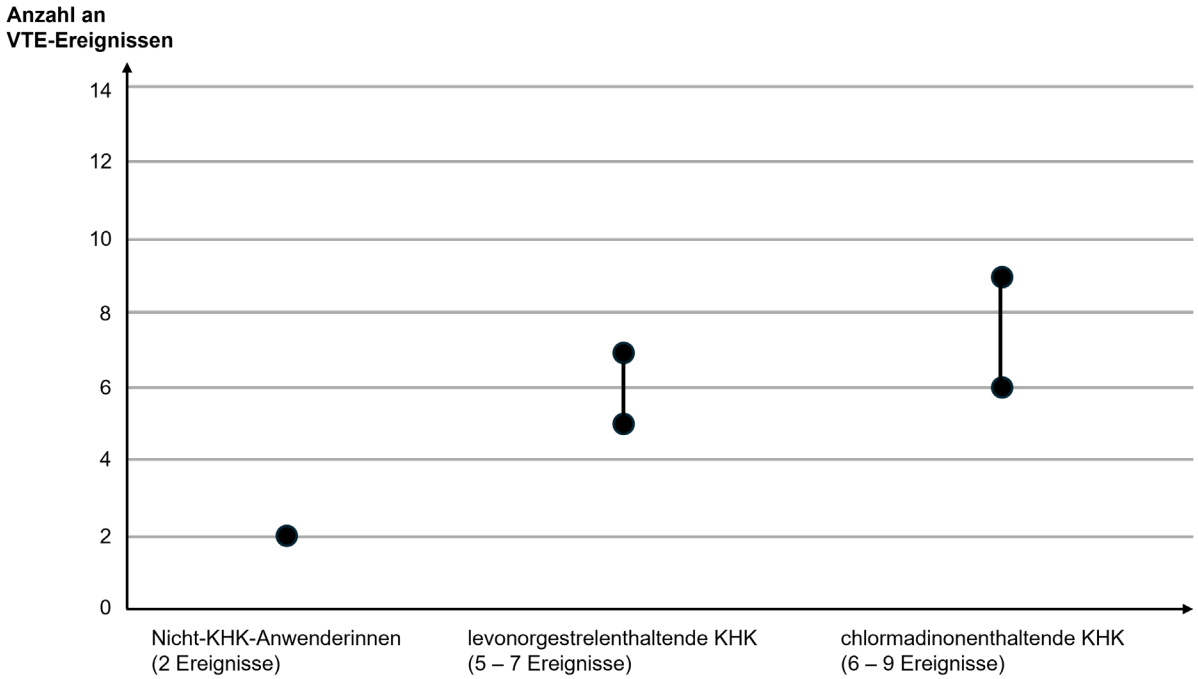
Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung. **Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere KHK wie Belara 28, 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, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Belara 28, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

Ungefähr 2 von 10 000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrigdosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, 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[1] 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 niedrigdosierten 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.

<u>Risikofaktoren für VTE</u>
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).

Belara 28 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**

[1] Mittelwert der Spannweite 5 - 7 pro 10 000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6.

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Belara 28 nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre)	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch-entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
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). Belara 28 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-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

Risikofaktor	**Anmerkung**
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	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

Tumoren
Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeit-Anwendung von hormonalen Kontrazeptiva bei Frauen, die mit dem humanen 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“).

Einer Metaanalyse aus 54 epidemiologischen Studien zufolge besteht während der Anwendung von KHK ein geringfügig erhöhtes relatives Brustkrebsrisiko (RR = 1,24). Innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen des KHK geht dieses erhöhte Risiko allmählich auf das altersentsprechende Hintergrundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen im Alter von unter 40 Jahren selten vorkommt, ist die Zahl der zusätzlichen Brustkrebsdiagnosen bei derzeitigen und früheren KHK-Anwenderinnen im Verhältnis zum Brustkrebsrisiko insgesamt gering.

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 intraabdominalen Blutungen. Bei Auftreten starker, nicht spontan reversibler Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdominaler Blutungen muss daher ein Lebertumor in Betracht gezogen werden und Belara 28 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 chlormadinonacetathaltigen Arzneimitteln abgebrochen werden.
Einige Belege deuten darauf hin, dass das Risiko für ein Meningeom nach Beendigung der Behandlung mit Chlormadinonacetat sinken könnte.

Andere Erkrankungen
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.

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 einem klinisch manifesten Hypertonus wurde bisher nicht bestätigt. Wenn unter der Einnahme der Blutdruck klinisch signifikant ansteigt, sollte

Belara 28 nicht mehr eingenommen und der Hypertonus behandelt werden. Die Einnahme von Belara 28 kann fortgesetzt werden, sobald sich unter der antihypertensiven Therapie normotensive Blutdruckwerte zeigen.

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

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 bei der Anwendung von KHK das Risiko für eine Pankreatitis erhöht. Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen machen eine Unterbrechung der Einnahme des Kombinationspräparates zur hormonalen Kontrazeption erforderlich, bis die Marker für die Leberfunktion wieder im Normalbereich liegen. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus macht das Absetzen von Kombinationspräparaten zur hormonalen Kontrazeption erforderlich.

KHK können die periphere Insulinresistenz oder die Glucosetoleranz 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 hormonaler 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. Hier ist eine besondere ärztliche Überwachung erforderlich:
- Epilepsie
- Multiple Sklerose
- Tetanie
- Migräne (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Asthma
- Herz- oder Niereninsuffizienz
- Chorea minor
- Diabetes mellitus (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Lebererkrankungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Fettstoffwechselstörungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Autoimmunerkrankungen (einschließlich des systemischen Lupus erythematodes)
- Adipositas
- Hoher Blutdruck (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Endometriose
- Varikosis
- Venenentzündungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Blutgerinnungsstörungen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Mastopathie
- Gebärmuttermyome
- Herpes gestationis
- Depressionen
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa; siehe auch Abschnitt 4.8)

Ärztliche Untersuchung/Beratung
Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Belara 28 muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert.

Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Belara 28 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 wirkstoffhaltigen 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
Durchbruchblutungen 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 Belara 28 zu Durchbruchblutungen kommt, empfiehlt sich eine eingehende Untersuchung, zum Ausschluss einer Schwangerschaft oder einer organischen Störung. Wenn dies ausgeschlossen wurde, kann Belara 28 weiter eingenommen oder zu einem anderen Präparat gewechselt werden.

Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe „Unregelmäßige Tabletteneinnahme“, „Maßnahmen bei Erbrechen oder Durchfall“ und Abschnitt 4.5).

Ausbleiben der Entzugsblutung
Nach der 21-tägigen Einnahme der wirkstoffhaltigen Filmtabletten kommt es normalerweise während des Placebo-Tabletten-Intervalls 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 wirkstoffhaltige Filmtablette vergessen worden ist, das Placebo-Tabletten-Intervall von 7 Tagen nicht verlängert worden ist oder anschließend die Einnahme unterbrochen wurde, keine anderen Arzneimittel gleichzeitig eingenommen worden sind und es nicht zum Erbrechen oder Durchfall gekommen ist, ist eine Empfängnis unwahrscheinlich, und die Einnahme von Belara 28 kann fortgesetzt werden. Wenn Belara 28 vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht gemäß diesen Anweisungen angewendet wurde oder die Entzugsblutung in 2 aufeinanderfolgenden Zyklen nicht eintritt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Pflanzliche Präparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten bei Anwendung von Belara 28 nicht verwendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält 66,07 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat) pro wirkstoffhaltiger Filmtablette und 94,44 mg Lactose (als Lactose-Monohydrat) pro Placebo-Filmtablette. Patientinnen

mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Belara 28 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 Belara-28-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Belara 28 wieder begonnen werden.

Pharmakokinetische Wechselwirkungen
Einfluss anderer Arzneimittel auf Belara 28
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 wirkstoffhaltigen Filmtabletten der KOK-Packung hinausgeht, sind die wirkstofffreien Tabletten zu verwerfen und es sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOKs begonnen werden.

Langzeitbehandlung
Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit enzyminduzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen 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, Topiramat 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 Belara 28 auf andere Arzneimittel
Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Demnach können die Plasma- und Gewebekonzentrationen 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 Glucuronidierung mit der Folge erniedrigter Serumkonzentrationen von z. B. Lamotrigin, Clofibrat, Paracetamol, Morphin und Lorazepam

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

Die Angaben können auch für vor Kurzem eingenommene Arzneimittel gelten.

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Belara 28 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. corticosteroidbindendes Globulin und Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse. Veränderungen bleiben im Allgemeinen im normalen Laborbereich.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Belara 28 ist in der Schwangerschaft nicht angezeigt. Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter Therapie mit Belara 28 eine Schwangerschaft ein, ist das Präparat sofort abzusetzen. Bisher haben sich aus den umfangreichen epidemiologischen Studien klinisch keine Hinweise auf teratogene und fetotoxische Wirkungen ergeben, wenn Estrogene in Kombination mit anderen Progestagenen in ähnlicher Dosierung, wie sie in Belara 28 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 Metaboliten können in die Milch ausgeschieden werden und könnten das Kind beeinträchtigen. Daher sollte Belara 28 während der Stillzeit nicht angewendet werden.

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

Es ist nicht bekannt, dass kombinierte hormonale Kontrazeptiva 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 Belara 28 Durchbruch- und Schmierblutungen, Kopfschmerzen und Missempfindungen in der Brust angegeben. Unregelmäßige Blutungen gehen im Allgemeinen mit zunehmender Einnahmedauer von Belara 28 zurück.

b) Die folgenden Nebenwirkungen wurden nach Einnahme von Belara 28 in einer klinischen Studie mit 1 629 Frauen berichtet.

	Häufigkeit der Nebenwirkung					
Systemorganklasse	**Sehr häufig (≥ 1/10)**	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**	**Sehr selten (< 1/10 000)**	**nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Vaginale Candidose	Vulvovaginitis		
Gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Fibroadenom der Brust			
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit gegenüber dem Arzneimittel, einschließlich allergischer Hautreaktionen			Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Veränderungen der Blutfette	Appetitsteigerung		

	Häufigkeit der Nebenwirkung					
Systemorganklasse	**Sehr häufig (≥ 1/10)**	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**	**Sehr selten (< 1/10 000)**	**nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
			einschließlich Hypertriglyzeridämie			
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung, Nervosität, Reizbarkeit	Libido vermindert			
Erkrankungen des Nervensystems		Schwindel, Migräne (und/oder deren Verschlechterung)				
Augenerkrankungen		Sehstörungen		Konjunktivitis, Kontaktlinsenunverträglichkeit		
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Hörsturz, Tinnitus		
Gefäßerkrankungen				Bluthochdruck, Hypotonie, Kreislaufkollaps, Varikosis, venöse Thromboembolie (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE)		
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit	Erbrechen	Bauchschmerzen, Blähungen, Durchfall			
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Akne	Pigmentierungsstörung, Chloasma, Haarausfall, trockene Haut, Hyperhidrosis	Urtikaria, Ekzem, Erythem, Juckreiz, Verschlechterung einer Psoriasis, Hirsutismus	Erythema nodosum	
Skelettmuskulatur-,		Schwere-	Rücken-			

	Häufigkeit der Nebenwirkung					
Systemorganklasse	**Sehr häufig (≥ 1/10)**	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**	**Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)**	**Sehr selten (< 1/10 000)**	**nicht bekannt** (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		gefühl	schmerzen, Muskelbeschwerden			
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Fluor vaginalis, Dysmenorrhö, Amenorrhö	Unterbauchschmerzen	Galaktorrhö	Brustvergrößerung, Menorrhagie, prämenstruelles Syndrom		
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Ödeme, Gewicht erhöht				
Untersuchungen		Blutdruck erhöht				

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 Anwendung kombinierter hormonaler Kontrazeptiva, einschließlich 2 mg Chlormadinonacetat und 0,03 mg Ethinylestradiol, 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 chronisch-entzündlichen Darmerkrankungen (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 dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA15

Wirkmechanismus
Unter der kontinuierlichen Einnahme der wirkstoffhaltigen Filmtabletten von Belara 28 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 Belara 28 bis zu 2 Jahre bei 1 655 Frauen getestet wurde und mehr als 22 000 Menstruationszyklen untersucht wurden, kam es zu 12 Schwangerschaften. Bei 7 Frauen lagen im Empfängniszeitraum entweder Einnahmefehler, Begleiterkrankungen, die Übelkeit oder Erbrechen verursachten, oder die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln vor, die dafür bekannt sind, dass sie die empfängnisverhütende Wirkung hormonaler Kontrazeptiva vermindern.

Art der Anwendung	**Anzahl der Schwangerschaften**	**Pearl-Index**	**95 % Konfidenz-intervall**
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 bis 2 Stunden.

Verteilung

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

Biotransformation
Verschiedene Reduktions- und Oxidationsprozesse und Konjugation zu Glucuroniden und Sulfaten resultieren in einer Vielzahl von Metaboliten. Die Hauptmetaboliten im menschlichen Plasma sind 3α- und 3β-Hydroxy-CMA, deren biologische Halbwertszeiten sich nicht wesentlich von nicht metabolisiertem CMA unterscheiden. Die 3-Hydroxy-Metaboliten weisen eine ähnliche antiandrogene Aktivität wie CMA selbst auf. Im Harn treten die Metaboliten hauptsächlich als Konjugate auf. Nach enzymatischer Spaltung ist der Hauptmetabolit 2α-Hydroxy-CMA neben 3-Hydroxy-Metaboliten und Dihydroxy-Metaboliten.

Elimination
CMA wird aus dem Plasma mit einer durchschnittlichen Halbwertszeit von ungefähr 34 Stunden (nach Einzeldosis) und ungefähr 36 bis 39 Stunden (nach Mehrfachdosen) ausgeschieden. Nach der oralen Einnahme werden CMA und seine Metaboliten sowohl über die Nieren als auch über die Fäzes in ungefähr gleichen Mengen ausgeschieden.

Ethinylestradiol (EE)

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

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

Biotransformation
Wie natürliche Estrogene wird EE über (durch Cytochrom P450 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 Glucuronide und in der Galle und im Plasma hauptsächlich Sulfate vorgefunden.

Elimination
Die durchschnittliche Plasmahalbwertszeit von EE beträgt ungefähr 12 bis 14 Stunden. EE wird über die Nieren und die Fäzes 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 eine Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet. Diese Effekte sind als spezies-spezifisch zu bewerten.

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

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

Studien zu aquatischen Auswirkungen haben gezeigt, dass Ethinylestradiol ein Risiko für die aquatische Umwelt, insbesondere für Fische, darstellen kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wirkstoffhaltige Filmtabletten:
Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon K 30
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenhülle
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Titandioxid (E 171)
Talkum
Macrogol 6000
Propylenglycol
Eisen(III)-oxid (E 172)

Placebo-Tabletten:
Tablettenkern
Lactose-Monohydrat
Povidon K 30
Crospovidon Typ A
Magnesiumstearat (Ph.Eur.) [pflanzlich]

Tablettenhülle
Hypromellose
Lactose-Monohydrat
Talkum
Titandioxid (E 171)
Macrogol 6000
Propylenglycol

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Belara 28 2 mg/0,03 mg Filmtabletten sind in Aluminium//PVC/PVDC-Blisterpackungen verpackt. Die Blisterpackungen sind in Faltschachteln verpackt.

Packungsgrößen:
1 x (21+7) Filmtabletten
3 x (21+7) Filmtabletten
6 x (21+7) Filmtabletten

Jede Blisterpackung enthält 21 blassrosa, wirkstoffhaltige Filmtabletten und 7 weiße bis fast weiße Placebo-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 beseitigen.

Dieses Arzneimittel kann ein Umweltrisiko darstellen (siehe Abschnitt 5.3).

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21
1103 Budapest
Ungarn

Örtlicher Vertreter
Gedeon Richter Pharma GmbH
Ettore-Bugatti-Straße 6 – 14
51149 Köln
Tel.: 02203 9688-0
Fax: 0180 3433366
E-Mail: service@gedeonrichter.de
www.gedeonrichter.de

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

7001548.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 26. September 2022

10. STAND DER INFORMATION

05.2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig