

FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Bella® HEXAL® 35 2 mg/0,035 mg
überzogene Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

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

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jede überzogene Tablette enthält 27,659 mg Lactose (als Monohydrat) und 19,637 mg Saccharose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

überzogene Tablette

Gelbe, beidseitig gewölbte, runde Zucker-überzogene Tablette.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

Bella HEXAL sollte erst nach dem Versagen einer topischen Therapie oder systemischer Antibiotikabehandlungen zur Aknetherapie angewendet werden.

Da es sich bei Bella HEXAL gleichzeitig um ein hormonales Kontrazeptivum handelt, darf es nicht in Kombination mit anderen hormonalen Kontrazeptiva angewendet werden (siehe Abschnitt 4.3).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Bella HEXAL unterdrückt die Ovulation und ist damit kontrazeptiv wirksam. Patientinnen, die Bella HEXAL anwenden, sollten deshalb nicht zusätzlich ein hormonales Kontrazeptivum anwenden, da dies zu einer Überdosierung mit Hormonen führt und für einen effektiven Konzeptionsschutz nicht erforderlich ist.

Dosierung

Erster Behandlungszyklus

Eine Tablette täglich über 21 Tage, beginnend am 1. Tag des Menstruationszyklus (der 1. Tag der Menstruation zählt als Tag 1).

Frauen mit Amenorrhö sollten unmittelbar mit der Behandlung beginnen. In diesem Fall ist der 1. Einnahmetag als 1. Zyklustag anzusehen.

Nachfolgende Zyklen

Jeder nachfolgende Zyklus beginnt nach 7 tablettenfreien Tagen, die an den vorherigen Zyklus anschließen.

Wenn die kontrazeptive Wirkung von Bella HEXAL ebenfalls erwünscht ist, ist es notwendig, dass die oben gegebenen Hinweise korrekt beachtet werden. Wenn die Abbruchblutung während des tablettenfreien Intervalls nicht auftritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit der nächsten Packung begonnen wird.

Beim Wechsel von einem oralen Kontrazeptivum sollten die nachfolgenden Anweisungen eingehalten werden, wenn die empfängnisverhütende Wirkung von Bella HEXAL gewährleistet sein soll:

Wechsel von einem kombinierten oralen Kontrazeptivum mit Tabletten für 21 Einnahmetage

Die 1. Tablette Bella HEXAL sollte am 1. Tag unmittelbar nach Ende des Einnahmezyklus des vorhergehenden oralen Kontrazeptivums eingenommen werden. Zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind nicht erforderlich.

Wechsel von einem kombinierten oralen Kontrazeptivum mit Tabletten für 28 Einnahmetage

Die 1. Tablette Bella HEXAL sollte einen Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette aus der Packung des oralen Kontrazeptivums zur täglichen Einnahme genommen werden. Zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind dann nicht erforderlich.

Wechsel von einem ausschließlich Gestagen enthaltenden oralen Kontrazeptivum („Minipille“)

Die 1. Tablette Bella HEXAL sollte am 1. Tag der Blutung genommen werden, selbst wenn bereits ein ausschließlich Gestagen enthaltendes orales Kontrazeptivum an diesem Tag eingenommen wurde. Zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind dann nicht erforderlich. Die restlichen Tabletten des ausschließlich Gestagen enthaltenden oralen Kontrazeptivums sollten verworfen werden.

Anwendung nach Entbindung oder Abort

Nach einer Schwangerschaft kann mit der Einnahme von Bella HEXAL 21 Tage nach einer vaginalen Entbindung begonnen werden, vorausgesetzt, die Patientin ist vollständig genesen und es sind keine Wochenbett-Komplikationen aufgetreten. Zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind während der ersten 7 Tage der Pilleneinnahme erforderlich. Da die 1. Ovulation nach der Entbindung vor der 1. Blutung eintreten kann, sollte in der Zeit zwischen der Geburt und dem 1. Tabletten-Zyklus ein anderer Konzeptionsschutz angewendet werden. Während des Stillens ist die Einnahme von Bella HEXAL kontraindiziert.

Nach einem Abort im 1. Trimester kann mit der Anwendung von Bella HEXAL sofort begonnen werden; es sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich.

Dauer der Anwendung

Die Zeit bis zur Linderung der Symptome beträgt mindestens 3 Monate. Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig überprüfen, ob weiterhin ein Bedarf für die Behandlung besteht.

Die Behandlungsdauer richtet sich nach der Schwere des Krankheitsbildes. Eine komplette Remission der Akne ist innerhalb weniger Monate nach Beginn der Behandlung zu erwarten, in besonders schweren Fällen kann eine längerfristige Behandlung erforderlich sein, bevor der volle Nutzen zu sehen ist.

Es wird empfohlen, die Behandlung 3-4 Zyklen nachdem sich die Akne zufriedenstellend gebessert hat, zu beenden. Bella HEXAL sollte nicht ausschließlich zur oralen Kontrazeption eingenommen werden. Bei erneut auftretender androgenetischer Akne kann wieder mit Bella HEXAL behandelt werden. In diesem Fall sollte ein früher Therapiebeginn mit Bella HEXAL in Erwägung gezogen werden. Bei einer Wiederaufnahme der Behandlung mit Bella HEXAL (nach einer Einnahmepause von mindestens 4 Wochen) sollte das erhöhte Risiko einer venösen Thromboembolie berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Besondere Umstände, die eine zusätzliche Kontrazeption erfordern

Anwendungsfehler

Die Einnahme einer vergessenen Tablette sollte sobald wie möglich nachgeholt werden; geschieht dies innerhalb von 12 Stunden nach dem korrekten Einnahmezeitpunkt, bleibt der Konzeptionsschutz bestehen. Bei längeren Verzögerungen der Einnahme wird ein zusätzlicher Konzeptionsschutz benötigt. Es sollte nur die zuletzt vergessene Tablette genommen werden, jedoch nicht bereits schon vorher ausgelassene Tabletten. Die nächsten 7 Tage sollten zusätzlich zur Einnahme der folgenden 7 Tabletten nicht-hormonale Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Kalender- oder Temperaturmethode) angewendet werden.

Zusätzlich sollte, wenn 1 Tablette/mehrere Tabletten während der letzten 7 Tage einer Packung ausgelassen wurden, vor Anbruch der nächsten Packung keine Pause eingelegt werden. In diesem Fall ist eine Entzugsblutung nicht vor dem Aufbrauchen der 2. Packung zu erwarten. Eine leichte Durchbruchblutung kann an den Tagen auftreten, an denen Tabletten eingenommen werden; dies ist jedoch klinisch nicht bedeutsam. Tritt bei einer Patientin während des tablettenfreien Intervalls nach dem Aufbrauchen der 2. Packung keine Entzugsblutung ein, muss vor Anbruch der nächsten Packung die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Gastrointestinale Beschwerden

Die Wirksamkeit oraler Kontrazeptiva kann durch Erbrechen oder Diarrhö wegen der Verhinderung einer vollständigen Resorption herabgesetzt sein. Die Einnahme der Tabletten sollte fortgesetzt werden, und während der Dauer der gastrointestinalen Beschwerden sowie für 7 Tage danach sollten zusätzliche nicht-hormonale Methoden der Kontrazeption (mit Ausnahme der Kalender- oder Temperaturmethode) angewendet werden. Gehen diese 7 Tage über das Ende einer Packung hinaus, sollte die Einnahme aus der nächsten Packung ohne Unterbrechung beginnen. In diesem Fall ist eine Entzugsblutung nicht vor dem Aufbrauchen der 2. Packung zu erwarten. Tritt bei einer Patientin während des tablettenfreien Intervalls nach dem Aufbrauchen der 2. Packung keine Entzugsblutung ein, muss vor Beginn der Einnahme aus der nächsten Packung die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Andere Methoden der Kontrazeption sollten in Erwägung gezogen werden, wenn zu erwarten ist, dass die gastrointestinalen Beschwerden länger andauern.

Zusätzliche Informationen zu bestimmten Patientengruppen

Kinder und Jugendliche

Bella HEXAL darf nur nach der Menarche angewendet werden.

Ältere Patientinnen

Nicht zutreffend. Bella HEXAL ist nach der Menopause nicht indiziert.

Leberfunktionsstörungen

Bella HEXAL ist kontraindiziert bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen, so lange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben. Siehe auch Abschnitt 4.3.

Nierenfunktionsstörungen

Bella HEXAL wurde nicht speziell bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Die zur Verfügung stehenden Daten geben keinen Hinweis für eine Anpassung der Behandlung in dieser Patientengruppe.

Art der Anwendung

Orale Anwendung

4.3 Gegenanzeigen

Präparate mit einer Östrogen/Gestagen-Kombination dürfen nicht beim Vorliegen einer der unten angeführten Umstände angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Störungen zum ersten Mal während der Einnahme des Kombinationspräparates auftreten, muss die Einnahme sofort abgebrochen werden.

- gleichzeitige Anwendung eines anderen hormonalen Kontrazeptivums (siehe Abschnitt 4.1)
- bestehende oder vorausgegangene Venenthrombose (tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Eigen- oder Familienanamnese mit bekannter, idiopathischer venöser Thromboembolie (VTE) (wobei sich die Familienanamnese auf eine VTE bereits im relativ jungen Alter bei einem Geschwister- oder Elternteil bezieht)
- bestehende oder vorausgegangene Arterienthrombose (z. B. Myokardinfarkt) oder vorausgehende Erkrankungen (z. B. Angina pectoris und transitorische ischämische Attacke)
- bestehender oder vorausgegangener zerebrovaskulärer Insult
- Vorhandensein schwerer oder mehrerer Risikofaktoren für eine Venen- oder Arterienthrombose (siehe Abschnitt 4.4) wie z. B.:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßsymptomen
 - schwere Hypertonie
 - schwere Dyslipoproteinämie
- vererbte oder erworbene Prädisposition für eine Venen- oder Arterienthrombose wie z. B. Resistenz gegenüber aktiviertem Protein-C (APC-Resistenz), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel, Protein-S-Mangel, Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupus-Antikoagulans)
- Sichelzellenanämie
- Schwangerschaft oder vermutete Schwangerschaft (siehe Abschnitt 4.6)
- idiopathischer Schwangerschaftsikerus, schwerer Schwangerschaftspruritus oder Herpes gestationis in der Anamnese, Otoklerose mit Verschlechterung in vorangegangenen Schwangerschaften
- Schwangerschaft, Stillzeit (siehe Abschnitt 4.6)
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankungen z. B. Ausscheidungsstörungen wie Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom, solange sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normalisiert haben
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (bösartig oder gutartig)

- 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).
- bekannte oder vermutete sexualsteroidabhängige Tumoren (z. B. der Genitalien oder der Brust)
- ungeklärte anormale Vaginalblutungen
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Anamnese
- Raucherinnen (siehe Abschnitt 4.4)
- Meningeom oder Meningeom in der Anamnese
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Bella HEXAL ist nicht für die Anwendung bei Männern geeignet.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Medizinische Untersuchung

Die Beratung der Frauen vor Beginn der Einnahme eines oralen Kontrazeptivums (und danach in regelmäßigen Intervallen) sollte eine Eigen- und Familien-Anamnese jeder Frau beinhalten. Die körperliche Untersuchung sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) dieses Produktes orientieren. Die Häufigkeit und die Art dieser Beratungen sollte entsprechend den aktuellen Richtlinien und angepasst an die individuelle Frau erfolgen, sollte aber eine Blutdruckmessung und, wenn klinisch berechtigt, eine Brust-, Unterleibs- und Gebärmutter-Untersuchung inklusive einer Zervikal-Zytologie beinhalten. Während der Anwendung empfehlen sich Kontrollen in etwa halbjährlichen Abständen.

Eine mögliche Schwangerschaft muss vor Behandlungsbeginn ausgeschlossen werden.

Nicht abgeklärte vaginale Blutungen, die auf zugrunde liegende Erkrankungen hindeuten könnten, sollten untersucht werden.

Warnhinweise

Bella HEXAL besteht aus dem Gestagen Cyproteronacetat und dem Östrogen Ethinylestradiol und wird über 21 Tage eines monatlichen Zyklus verabreicht. Es hat eine ähnliche Zusammensetzung wie ein kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK).

Dauer der Anwendung

Die Zeit bis zur Linderung der Symptome beträgt mindestens 3 Monate. Der behandelnde Arzt sollte regelmäßig überprüfen, ob weiterhin ein Bedarf für die Behandlung besteht (siehe Abschnitt 4.2).

Die Frauen sollten aufgeklärt werden, dass Bella HEXAL nicht gegen HIV-Infektionen (AIDS) und andere sexuell übertragbare Erkrankungen schützt.

Erkrankungen, die einer strikten medizinischen Überwachung bedürfen

Liegt eine der nachstehend erwähnten Erkrankungen/Risikofaktoren vor, sollte der Nutzen der Anwendung von Bella HEXAL gegen die möglichen Risiken für die Frau abgewogen und mit dieser diskutiert werden, bevor sie sich dazu entschließt, Bella HEXAL anzuwenden. Bei einer Verschlimmerung/Exazerbation oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren sollte die Frau sich an ihren Arzt wenden. Der Arzt sollte dann entscheiden, ob die Anwendung von Bella HEXAL beendet werden sollte.

- Diabetes mellitus mit leichter vaskulärer Erkrankung oder leichter Nephropathie, Retinopathie oder Neuropathie
- Hypertonie, die entsprechend eingestellt ist d.h. systolisch > 140-159 mmHg oder diastolisch > 90-94 mmHg (siehe auch Abschnitt 4.4, „Gründe für ein sofortiges Absetzen von Bella HEXAL“)
- Porphyrie
- klinische Depression
- Adipositas
- Migräne
- kardiovaskuläre Erkrankungen
- Chloasma

Patienten mit Depression oder einer der oben genannten Erkrankungen sollten während der Behandlung mit Bella HEXAL überwacht werden.

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormonaler 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.

Gründe für ein sofortiges Absetzen von Bella HEXAL

Wenn das orale Kontrazeptivum abgesetzt wird, sollte eine nicht-hormonale Methode der Kontrazeption angewendet werden, um den Konzeptionsschutz, sofern erforderlich, zu gewährleisten.

1. erstmaliges Auftreten oder Verschlechterung von Migränekopfschmerzen oder ungewöhnlich häufige oder starke Kopfschmerzen
2. plötzliche Seh- oder Hörstörungen oder andere Wahrnehmungsstörungen
3. erste Anzeichen einer Thrombose oder thromboembolischer Symptome (z. B. ungewöhnliche Schmerzen oder Schwellung eines Beins/der Beine, stechende Schmerzen beim Atmen oder Husten ohne offensichtlichen Grund), Schmerzen und Engegefühl in der Brust
4. 6 Wochen vor einer geplanten größeren Operation (z. B. abdominal, orthopädisch), jegliche Operation an den Beinen, ärztliche Behandlung von Varizen oder längere Immobilisation, z. B. nach Unfällen oder Operationen. Die Behandlung mit Bella HEXAL sollte frühestens 2 Wochen nach völliger Genesung wieder aufgenommen werden. Bei Notoperationen ist in der Regel eine thrombotische Prophylaxe indiziert, z. B. Heparin subkutan.
5. Auftreten von Gelbsucht, Hepatitis oder Juckreiz am ganzen Körper
6. signifikanter Blutdruckanstieg
7. Auftreten einer schweren Depression
8. starke Schmerzen im Oberbauch oder Vergrößerung der Leber
9. deutliche Verschlechterung von Zuständen, von denen man weiß, dass sie sich während einer Behandlung mit hormonalen Kontrazeptiva oder während einer Schwangerschaft verschlechtern (siehe Abschnitt 4.4)
10. Schwangerschaft ist ein Grund für ein sofortiges Absetzen (siehe Abschnitt 4.6).
11. Meningeom:
Das Auftreten von Meningeomen (einzeln und multipel) wurde im Zusammenhang mit der Anwendung von Cyproteronacetat berichtet, insbesondere bei hohen Dosen von 25 mg pro Tag und darüber sowie bei längerer Anwendung (siehe Abschnitt 5.1). Wenn bei einem Patienten die Diagnose Meningeom gestellt wird, muss jedes cyproteronacetathaltige Arzneimittel, einschließlich Bella HEXAL, vorsichtshalber abgesetzt werden.

Kreislaufkrankungen

Die Anwendung von Bella HEXAL birgt im Vergleich zur Nichtanwendung ein erhöhtes Risiko für venöse Thromboembolien (VTE). Das zusätzliche VTE-Risiko ist während des ersten Jahres einer erstmaligen Anwendung von Bella HEXAL durch eine Frau oder der erneuten Aufnahme oder einem Wechsel nach einer mindestens einen Monat langen pillenfreien Zeit am größten. Eine venöse Thromboembolie kann in 1-2 % der Fälle tödlich verlaufen.

Epidemiologische Studien haben gezeigt, dass die Inzidenz von VTE bei Anwenderinnen von Bella HEXAL 1,5- bis 2-mal so groß ist wie bei Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen kombinierten oralen Kontrazeptiva (KOK) und möglicherweise ähnlich dem Risiko für Desogestrel-/Gestoden-/Drospirenon-haltige KOK.

Die Anwendergruppe von Bella HEXAL umfasst wahrscheinlich Patientinnen, die ein angeborenes erhöhtes kardiovaskuläres Risiko aufweisen, wie z. B. aufgrund des polyzystischen Ovarialsyndroms.

Epidemiologische Studien haben die Anwendung hormonaler Kontrazeptiva außerdem mit einem erhöhten Risiko für eine arterielle (Myokardinfarkt, transitorische ischämische Attacke) Thromboembolie in Verbindung gebracht.

In sehr seltenen Fällen wurde bei Anwenderinnen hormonaler Kontrazeptiva vom Auftreten einer Thrombose in anderen Blutgefäßen, z. B. in den Arterien und Venen der Leber, des Mesenteriums, der Niere, des Gehirns oder der Netzhaut berichtet.

Als Symptome einer Venen- oder Arterienthrombose oder eines zerebrovaskulären Insults können die folgenden auftreten: ungewöhnliche unilaterale Beinschmerzen und/oder -schwellung; plötzliche starke Brustschmerzen, unabhängig davon, ob diese in den linken Arm ausstrahlen; plötzliche Atemnot; plötzlich einsetzender Husten; jegliche ungewöhnlichen, schweren, länger anhaltenden Kopfschmerzen; plötzlicher teilweiser oder vollständiger Verlust des Sehvermögens; Doppeltsehen; schleppende Sprache oder Aphasie; Vertigo; Kollaps mit oder ohne fokalem Anfall; Schwäche oder sehr deutliches Taubheitsgefühl, die/das plötzlich eine Seite oder einen Teil des Körpers befällt; motorische Störungen; „akutes“ Abdomen

Das Risiko für venöse thromboembolische Ereignisse steigt mit:

- zunehmendem Alter
- Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen, die älter als 35 Jahre sind, sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie Bella HEXAL anwenden wollen.)
- positiver Familienanamnese (d. h. eine venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte Prädisposition vermutet wird, sollte die Frau zur Beratung an einen Facharzt überwiesen werden, bevor sie eine Entscheidung in Bezug auf die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums trifft.
- längerer Bettlägerigkeit, einer großen Operation, einer Beinoperation oder einem schweren Trauma. In diesen Situationen wird empfohlen, die Anwendung zu beenden (bei einer elektiven Operation mindestens 4 Wochen im Voraus) und erst 2 Wochen nach der vollständigen Rückerlangung der Beweglichkeit wieder aufzunehmen. Wenn die Anwendung von Bella HEXAL nicht im Voraus abgesetzt wurde, ist eine Therapie mit einem Antithrombotikum in Erwägung zu ziehen.
- Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen zerebrovaskulären Insult steigt mit:

- zunehmendem Alter
- Rauchen (mit zunehmendem Tabakkonsum und Alter steigt das Risiko weiter an, insbesondere bei Frauen, die älter als 35 Jahre sind. Frauen, die älter als 35 Jahre sind, sollte dringend geraten werden, nicht zu rauchen, wenn sie Bella HEXAL anwenden wollen.)
- Dyslipoproteinämie
- Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)
- Hypertonie
- Migräne
- Herzklappenerkrankung
- Vorhofflimmern
- positiver Familienanamnese (Arterienthrombose bei einem Geschwister oder Elternteil in relativ jungen Jahren). Wenn eine vererbte Prädisposition vermutet wird, sollte die Frau zur Beratung an einen Facharzt überwiesen werden, bevor sie eine Entscheidung in Bezug auf die Anwendung eines hormonalen Kontrazeptivums trifft.

Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Kreislaufergebnissen verbunden wurden, einschließlich Diabetes mellitus, systemischem Lupus erythematoses, hämolytisch-urämischem Syndrom, chronisch-entzündlicher Darmerkrankung (z. B. Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellanämie.

Das erhöhte Risiko für eine Thromboembolie im Wochenbett ist zu berücksichtigen (Informationen zu „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrades einer Migräne während der Anwendung von Bella HEXAL (die möglicherweise Vorboten für ein zerebrovaskuläres Ereignis ist) kann ein Grund für das sofortige Absetzen von Bella HEXAL sein.

Frauen, die Bella HEXAL anwenden, sollten spezifisch darauf hingewiesen werden, sich bei möglichen Symptomen einer Thrombose an ihren Arzt zu wenden. Bei einer vermuteten oder bestätigten Thrombose ist Bella HEXAL abzusetzen. Aufgrund der Teratogenität von Antikoagulanzen (Kumarine) sollten geeignete Verhütungsmethoden verwendet werden.

Arterielle thromboembolische Ereignisse können lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen. Es ist zu beachten, dass das Risiko einer Thrombose durch Synergieeffekte einzelner Risikofaktoren höher sein kann, wenn eine Kombination dieser Risikofaktoren vorliegt, oder ein Risikofaktor bei der Anwenderin verstärkt auftritt. Dieses erhöhte Risiko kann höher als das kumulative Risiko der Risikofaktoren sein.

Bella HEXAL sollte im Falle einer negativen Nutzen-/Risikobewertung nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tumoren

Wie viele andere Steroide wurde auch für Cyproteronacetat/Ethinylestradiol beschrieben, dass ein Anstieg der Inzidenz von Lebertumoren inklusive Karzinomen bei Ratten bedingt wird, wenn es in sehr hohen Dosen und für den Großteil der Lebensspanne des Tieres gegeben wird. Die Relevanz dieser Ergebnisse für den Menschen ist unbekannt.

Zahlreiche epidemiologische Studien zeigten ein Risiko für Ovarial-, Endometrial-, Zervikal- und Brustkrebs bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva angewendet haben. Es ist klar belegt, dass hohe Dosen kombinierter oraler Kontrazeptiva einen substanziellen Schutz vor Ovarial- und Endometrial-Krebs bewirken. Es ist jedoch nicht sicher, ob niedrig dosierte KOKs oder Cyproteronacetat/Ethinylestradiol die gleichen protektiven Effekte bewirken.

Brustkrebs

Eine Metaanalyse, in die 54 epidemiologische Untersuchungen eingingen, ergab ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für Brustkrebs bei Frauen, die zurzeit kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden (KOKs). Das beobachtete erhöhte Risikoprofil kann auf eine frühzeitigere Diagnosestellung von Brustkrebs bei Anwenderinnen von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption, die biologischen Wirkungen dieser Arzneimittel oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva einnehmen oder in den letzten 10 Jahren eingenommen haben, befindet sich diagnostizierter Brustkrebs tendenziell in einem weniger fortgeschrittenen klinischen Stadium als der Brustkrebs, der bei Frauen, die noch nie Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption angewandt haben, diagnostiziert wird.

Bei Frauen unter 40 Jahren tritt Brustkrebs selten auf, egal ob sie KOKs einnehmen oder nicht; dieses Hintergrundrisiko steigt mit zunehmendem Alter an. Die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die gegenwärtig oder in letzter Zeit kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen haben, ist gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken.

Diese Untersuchungen geben keinen Aufschluss über die Ursache. Das beobachtete erhöhte Risikoprofil kann auf eine frühzeitigere Diagnosestellung von Brustkrebs bei Anwenderinnen, die biologischen Wirkungen dieser Arzneimittel oder eine Kombination aus beidem zurückzuführen sein. Bei Frauen, die schon seit jeher Estrogen-Gestagen-Kombinationen einnehmen, befindet sich diagnostizierter Brustkrebs tendenziell in einem weniger fortgeschrittenen klinischen Stadium als der Brustkrebs, der bei Frauen, die noch nie Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption angewandt haben, diagnostiziert wird.

Der bedeutendste Risikofaktor für Brustkrebs bei KOK-Anwenderinnen ist das Alter der Frauen beim Absetzen des KOK; je höher das Alter beim Absetzen ist, desto mehr Fälle von Brustkrebs werden diagnostiziert. Die Dauer der Anwendung ist weniger wichtig und das zusätzliche Risiko nimmt im Laufe von 10 Jahren nach Absetzen des KOK allmählich ab, so dass nach 10 Jahren kein zusätzliches Risiko mehr vorhanden zu sein scheint.

Das eventuell erhöhte Risiko für Brustkrebs sollte mit der Anwenderin diskutiert werden und gegen den Nutzen von KOKs, einschließlich der Belege, dass sie einen Schutz gegen das Risiko, einen anderen Krebs (z. B. Ovarial- oder Endometrial-Krebs) zu entwickeln, bieten, abgewogen werden.

Zervixkarzinom

Der wichtigste Risikofaktor für Zervixkarzinome ist eine persistierende HPV-Infektion.

Einige epidemiologische Studien zeigen ein erhöhtes Risiko für ein Zervixkarzinom während der Langzeitanwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva. Es gibt weiterhin Kontroversen, in welchem Ausmaß dies auf verfälschende Parameter wie Zervix-Screening und Unterschiede im Sexualverhalten einschließlich der Verwendung von Barriere-Verhütungsmethoden zurückzuführen ist.

Leberkarzinom

In seltenen Fällen sind gutartige und in noch selteneren Fällen bösartige Lebertumoren, die in Einzelfällen zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen führten, nach der Anwendung von hormonalen Substanzen, wie sie in Bella HEXAL enthalten sind, aufgetreten. Wenn starke Oberbauchbeschwerden, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten, sollte ein Lebertumor in die differentialdiagnostischen Überlegungen einbezogen werden.

Bösartige Tumoren können lebensbedrohlich sein oder tödlich verlaufen.

Andere Erkrankungen

Die Möglichkeit, dass sich bestimmte chronische Krankheiten während der Anwendung von Bella HEXAL gelegentlich verschlechtern, kann nicht ausgeschlossen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Bekannte Hyperlipidämie

Frauen mit Hypertriglyceridämie oder einer entsprechenden familiären Anamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis haben, wenn Sie KOKs oder Bella HEXAL anwenden.

Frauen mit einer Hyperlipidämie besitzen ein erhöhtes Risiko für arterielle Erkrankungen (siehe Abschnitt 4.4). Ein Routine-Screening von Frauen, die KOKs oder Bella HEXAL anwenden, ist jedoch nicht notwendig.

Blutdruck

Hypertonie ist ein Risikofaktor für Schlaganfall und Myokardinfarkt (siehe Abschnitt 4.4, arterielle thromboembolische Erkrankungen). Allerdings ist über einen geringen Blutdruckanstieg bei vielen Frauen, die KOKs oder Bella HEXAL anwenden, berichtet worden, klinisch relevante Anstiege sind aber selten. Wenn sich jedoch eine anhaltende klinisch relevante Hypertonie während der Anwendung eines KOKs entwickelt, sollte das KOK abgesetzt und die Hypertonie behandelt werden. Wenn mit der Bluthochdruckbehandlung wieder normale Blutdruckwerte erreicht werden und es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOKs wieder aufgenommen werden.

Erkrankungen, die sich während der Schwangerschaft oder während einer früheren KOK- oder Bella HEXAL-Anwendung verschlechtert haben

Es ist beschrieben worden, dass die folgenden Erkrankungen während der Schwangerschaft oder der Anwendung eines KOK oder einer Östrogen/Gestagen-Kombination wie Bella HEXAL auftreten oder sich verschlimmern können, der Nachweis eines Zusammenhangs mit der Verwendung von KOK ist jedoch nicht schlüssig:

- Gelbsucht und/oder Juckreiz aufgrund von Cholestase
- Bildung von Gallensteinen
- Porphyrie
- systemischer Lupus erythematodes
- hämolytisch-urämisches Syndrom
- Sydenham-Chorea
- Herpes gestationis
- Otosklerose-bedingter Hörverlust
- Epilepsie

Morbus Crohn und Colitis ulcerosa wurden mit der Anwendung von Estrogen-Gestagen-Kombinationen assoziiert.

Exogene Östrogene können die Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Leberfunktionsstörungen

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen machen einen Abbruch der Anwendung von KOKs oder Bella HEXAL notwendig, bis die Leberfunktionswerte wieder im Normalbereich sind. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidal Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus macht das Absetzen von Bella HEXAL erforderlich.

Diabetes (ohne Gefäßbeteiligung)

Insulin-abhängige Diabetikerinnen ohne Gefäßerkrankung können Bella HEXAL anwenden. Allerdings sollte daran erinnert werden, dass alle Diabetiker ein erhöhtes Risiko für arterielle Erkrankungen besitzen und dies sollte beachtet werden, wenn ein KOK oder Bella HEXAL verschrieben wird. Bei Diabetes mit bestehender vaskulärer Erkrankung ist die Anwendung von Bella HEXAL kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Ebenfalls können KOKs oder Östrogen/Gestagen-Kombinationen wie Bella HEXAL einen Effekt auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben. Es gibt keinen Hinweis auf die Notwendigkeit, das Therapieregime bei Diabetikerinnen, die niedrig dosierte KOKs (mit < 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden, zu ändern. Diabetikerinnen sollten jedoch sorgfältig überwacht werden, während sie KOKs oder Bella HEXAL einnehmen.

Chloasma

Chloasma kann gelegentlich auftreten, speziell bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Tendenz zu Chloasma sollen die Sonne oder ultraviolette Strahlen meiden, während sie Bella HEXAL einnehmen.

Sollten sich bei Frauen, die unter Hirsutismus leiden, die Symptome in der letzten Zeit wesentlich verschlechtert haben, müssen die Ursachen hierfür (androgenproduzierender Tumor, Störungen der Enzyme der Nebennierenrinde) differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

Blutungsveränderungen

Verminderung der Blutung

Dies ist nicht anormal und ist bei einigen Patienten zu erwarten. Es kann sogar ein Vorteil sein, wenn vorher starke Blutungen üblich waren.

Ausbleiben der Menstruation

Gelegentlich kann die Abbruchblutung ausbleiben. Wenn die Tabletten korrekt eingenommen wurden, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Sollte die Blutung während des tablettenfreien Intervalls ausbleiben, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit der nächsten Packung begonnen wird.

Zwischenblutungen

Unregelmäßige Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) können vor allem in den ersten Monaten der Anwendung auftreten. Daher ist eine Abklärung einer unregelmäßigen Blutung erst nach der Adaptionsphase von ca. 3 Zyklen sinnvoll. Wenn Blutungsunregelmäßigkeiten weiterhin bestehen oder nach schon regulären Zyklen auftreten, dann sollten nicht-hormonale Gründe in Betracht gezogen werden, und adäquate Untersuchungen sind angezeigt, um Malignität oder Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann eine Kürettage mit einschließen.

Bei einigen Frauen kann nach Absetzen von Bella HEXAL eine Amenorrhö oder Oligomenorrhö auftreten, vor allem wenn diese bereits vor der Anwendung bestanden haben. Frauen sollten über diese Möglichkeit informiert werden.

Verminderte Wirksamkeit

Die Wirksamkeit von Bella HEXAL kann vermindert sein durch das Vergessen von Tabletten (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinale Störungen während der Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitige Anwendung von anderen Arzneimitteln (siehe Abschnitt 4.5).

Bella HEXAL enthält Lactose und Saccharose

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

Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Fachinformationen gleichzeitig verordneter Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen überprüft werden.

Wechselwirkungen

Enzyminduktoren

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme (insbesondere Cytochrom P450 3A4) induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Tagen der Behandlung beobachtet werden. Der maximale enzyminduzierende Effekt wird üblicherweise innerhalb weniger Wochen beobachtet. Nach Beendigung der Therapie kann der enzyminduzierende Effekt noch bis zu 4 Wochen anhalten.

Frauen, die kurzzeitig mit diesen Arzneimitteln behandelt werden, sollten vorübergehend eine Barrieremethode zusätzlich zu dem KOK anwenden oder eine andere Verhütungsmethode wählen. Die Barrieremethode sollte während der Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden. Geht die Verwendung einer zusätzlichen Barrieremethode über das Ende der Bella HEXAL-Packung hinaus, dann sollte die Einnahme aus der nächsten Packung ohne Unterbrechung angeschlossen werden. Bei diesem Vorgehen sollte bis zum Ende der zweiten Packung keine Entzugsblutung erwartet werden. Wenn während des tablettenfreien Intervalls nach dem Ende der zweiten Packung keine Entzugsblutung eintritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit der nächsten Packung fortgefahren werden kann.

Bei Frauen, die eine Langzeitbehandlung mit Enzyminduktoren erhalten, sollte eine andere Verhütungsmethode angewendet werden.

Substanzen, die die Clearance von Bella HEXAL erhöhen (verminderte Wirksamkeit von Bella HEXAL durch Enzym-Induktion)

z. B. Barbiturate, Rifampicin, und Antiepileptika (wie Barbexaclone, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon) und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Johanniskraut (*Hypericum*)-haltige Arzneimittel.

Substanzen mit unterschiedlicher Auswirkung auf die Clearance von Bella HEXAL

Bei gleichzeitiger Anwendung mit Bella HEXAL können viele HIV/HCV-Protease-Inhibitoren und nicht-nukleoside Reverse-Transkriptase-Inhibitoren zu einer Erhöhung oder Erniedrigung der Plasmakonzentrationen von Estrogen oder Gestagen führen. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Substanzen, die die Clearance von Estrogen-Gestagen-Kombinationen reduzieren (Enzymhemmer):

Die klinische Relevanz von potenziellen Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist unbekannt.

Eine gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Hemmern kann die Plasmakonzentration von Estrogenen oder Gestagenen oder beiden erhöhen.

Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag hat bei gleichzeitiger Kombination mit einem hormonalen Verhütungsmittel, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, gezeigt, dass die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol jeweils um das 1,4- bis 1,6-Fache ansteigt.

Wirkungen von Bella HEXAL auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva und Östrogen/Gestagen-Kombinationen wie Bella HEXAL können den Metabolismus bestimmter anderer Arzneimittel beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z. B. Ciclosporin) oder erniedrigt (z. B. Lamotrigin) werden.

Der Bedarf an Antidiabetika kann sich durch Beeinflussung der Glucosetoleranz ändern.

Klinische Daten legen nahe, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, wodurch es zu einer schwachen (z. B. Theophyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidin) Erhöhung in deren Plasmakonzentration kommt.

Pharmakodynamische Gegenanzeigen

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-Fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonale 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 Bella HEXAL-Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nicht-hormonale Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Bella HEXAL wieder begonnen werden.

Sonstige Arten von Wechselwirkungen

Labortests

Die Anwendung oraler Kontrazeptiva kann die Ergebnisse mancher Labortests verändern, einschließlich der biochemischen Parameter für die Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel für Transportproteine und Lipid-/Lipoproteinfraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Koagulation und der Fibrinolyse. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs. Das Laborpersonal sollte daher über die Anwendung von oralen Kontrazeptiva informiert werden, wenn Labortests notwendig sind.

Hinweis

Bella HEXAL darf nicht mit Arzneimitteln, die zum Zweck der hormonalen Empfängnisverhütung angewendet werden, kombiniert werden; solche sind ggf. vor Beginn der Therapie mit Bella HEXAL abzusetzen (siehe hierzu auch Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Schwangerschaft ist auszuschließen. Bella HEXAL ist während der Schwangerschaft kontraindiziert. Wenn eine Schwangerschaft während der Einnahme von Bella HEXAL auftritt, muss die weitere Einnahme sofort abgebrochen werden. Die vorausgegangene Einnahme von Bella HEXAL ist jedoch kein Grund für einen Schwangerschaftsabbruch.

Stillzeit

Bella HEXAL ist während der Stillzeit kontraindiziert. Cyproteronacetat geht in die Muttermilch über. Etwa 0,2 % der maternalen Dosis können auf den gestillten Säugling übertragen werden, was einer Dosis von etwa 1 µg/kg entspricht.

Während der Laktationsphase können etwa 0,02 % der täglichen maternalen Dosis an Ethinylestradiol über die Muttermilch vom Neugeborenen aufgenommen werden.

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

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

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten gemeldeten Nebenwirkungen bei Bella HEXAL sind Übelkeit, Bauchschmerzen, Gewichtszunahme, Kopfschmerzen, depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen, Brustschmerzen, Brustspannungen. Diese treten in $\geq 1\%$ bis $< 10\%$ der Anwenderinnen auf.

Bei allen Frauen, die Bella HEXAL anwenden, besteht ein erhöhtes Risiko für Thromboembolien (siehe Abschnitt 4.4).

Die Nebenwirkungen sind nach den MedDRA-Konventionen für die Häufigkeit und Systemorganklassen aufgeführt.

Systemorganklassen	Häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$)	Gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$)	Selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeitsreaktionen	Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Flüssigkeitsretention		Hypertriglyceridämie
psychiatrische Erkrankungen	depressive Verstimmung Stimmungsschwankungen	Beeinflussung der Libido		
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne		
Augenerkrankungen			Kontaktlinsenunverträglichkeit	
Gefäßerkrankungen			Thromboembolie	Blutdruckerhöhungen
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Übelkeit abdominale Schmerzen	Erbrechen Diarrhö		
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes		Hautausschlag Urtikaria Chloasma	Erythema nodosum Erythema multiforme	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen Brustspannen Zwischenblutungen	Brustvergrößerung	vaginaler Ausfluss Brustdrüsenausfluss	
Untersuchungen	Gewichtszunahme		Gewichtsabnahme	

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (wie z. B. kombinierte orale Kontrazeptiva) 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.

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden von Frauen berichtet, die Cyproteronacetat/Ethinylestradiol angewendet haben, und sind in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ beschrieben:

- venöse thromboembolische Erkrankungen
- arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Hypertonie
- Lebertumoren (gut- und bösartig)
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von diesen Estrogen-Gestagen-Kombinationen nicht eindeutig nachgewiesen ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Gallensteinbildung, systemischer Lupus erythematoses, Herpes gestationis, Otosklerose bedingter Hörverlust, Porphyrie, Zervixkarzinom, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Epilepsie
- Chloasma
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können die Unterbrechung der Einnahme erforderlich machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Häufigkeit der Diagnose Brustkrebs ist bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva sehr leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Zahl der zusätzlichen Fälle klein im Vergleich zu dem Gesamtrisiko für Brustkrebs. Der Zusammenhang mit der Anwendung eines KOK oder von Cyproteronacetat und Ethinylestradiol ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Sollten sich bei Frauen, die unter Hirsutismus leiden, die Symptome in der letzten Zeit wesentlich verschlechtert haben, müssen die Ursachen hierfür (androgenproduzierender Tumor, Störungen der Enzyme der Nebennierenrinde) differentialdiagnostisch abgeklärt werden.

Änderungen in der Glucosetoleranz oder Effekte auf die periphere Insulinresistenz sind bei Frauen, die KOKs oder Cyproteronacetat und Ethinylestradiol angewendet haben, berichtet worden (siehe Abschnitt 4.4).

Wechselwirkungen

Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen mit anderen Arzneimitteln (enzyminduzierende Arzneimittel) auftreten (siehe Abschnitt 4.5).

Einfluss auf klinisch-chemische Normalwerte

Die Blutsenkungsgeschwindigkeit kann sich erhöhen, ohne dass eine Krankheit vorliegt. Auch ein Ansteigen der Serumkupfer- und Serumeisenwerte sowie der alkalischen Leukozytenphosphatase wurde beschrieben.

Andere Stoffwechselfunktionen

Vereinzelt kann es zu Störungen des Folsäure- und Tryptophanstoffwechsels kommen.

Bella HEXAL hat aufgrund seiner Zusammensetzung bei regelmäßiger Einnahme eine empfängnisverhütende Wirkung. Unregelmäßige Einnahme von Bella HEXAL kann zu Zyklusunregelmäßigkeiten führen. Die regelmäßige Einnahme von Bella HEXAL ist sehr wichtig, damit sowohl Zyklusunregelmäßigkeiten als auch eine Schwangerschaft (wegen eines möglichen Einflusses von Cyproteronacetat auf ein entstehendes Kind) verhindert werden.

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

Erfahrungen zur Überdosierung beim Menschen liegen nicht vor. Ausgehend von den mit Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption gesammelten allgemeinen Erfahrungen können in einem solchen Fall eventuell Symptome auftreten wie Übelkeit, Erbrechen und unerwartete Blutungen. Vaginale Blutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen.

Es gibt kein spezifisches Antidot, und die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antiandrogene und Östrogene
ATC-Code: G03H B01

Die Haarfollikeltalgdrüse ist androgensensitiv. Akne und Seborrhö beruhen u.a. auf einer gestörten Talgdrüsenfunktion, hervorgerufen durch eine erhöhte periphere Empfindlichkeit oder erhöhter Androgenwerte im Plasma. Beide Wirkstoffe in Bella HEXAL haben einen positiven Therapieeffekt. Cyproteronacetat verdrängt kompetitiv Androgene am Erfolgsorgan und hebt damit die Androgenwirkung auf. Durch einen antigonadotropen Effekt wird die Androgenkonzentration im Plasma gesenkt. Dieser Effekt wird durch Ethinylestradiol verstärkt, das zu einer Up-Regulation des sexualhormonbindenden Globulins (SHBG) führt. Im Plasma frei verfügbares Androgen wird reduziert.

Die Behandlung mit Bella HEXAL führt gewöhnlich nach 3 bis 4 Monaten zur Heilung der Effloreszenzen der Akne. Die Fettigkeit von Haut und Haaren verschwindet früher. Androgen-bedingter Haarverlust wird ebenfalls verringert. In der Behandlung des Hirsutismus der Frau muss darauf hingewiesen werden, dass dieser Effekt nur langsam eintritt. Eine erkennbare Wirkung tritt erst nach einigen Monaten auf.

Cyproteronacetat ist auch ein starkes Gestagen, das in der kombinierten Anwendung mit Ethinylestradiol eine kontrazeptive Wirkung besitzt. Sie beruht auf dem Zusammenspiel zentraler und peripherer Mechanismen, als deren wichtigste die Ovulationshemmung und die Veränderungen des Zervixsekrets anzusehen sind. Darüber hinaus bietet das Endometrium infolge der morphologischen und enzymatischen Veränderungen äußerst ungünstige Verhältnisse für eine Nidation.

Der Konzeptionsschutz beginnt mit dem ersten Einnahmetag.

Meningeom

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

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

^a Adjustiert nach Alter als zeitabhängige Variable und Estrogen bei Anwendungsbeginn

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

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Cyproteronacetat

Resorption

Cyproteronacetat wird nach oraler Gabe über einen weiten Dosisbereich vollständig resorbiert. Die Einnahme von 2 mg Cyproteronacetat in Kombination mit 0,035 mg Ethinylestradiol führt nach 1,6 Stunden zu einem maximalen Serumspiegel von 15 ng/ml.

Die absolute Bioverfügbarkeit von Cyproteronacetat beträgt 88 %. Die relative Bioverfügbarkeit bei Einnahme von 2 mg Cyproteronacetat in Kombination mit 0,035 mg Ethinylestradiol, verglichen mit einer wässrigen Mikrokristallsuspension, betrug 109 %.

Verteilung

Cyproteronacetat liegt im Serum nahezu ausschließlich in proteingebundener Form vor. Etwa 3,5 - 4,0 % des Cyproteronacetats liegen in freier Form vor, der verbleibende Rest wird an Albumin gebunden. Eine Bindung von Cyproteronacetat an sexualhormonbindendem Globulin (SHBG) ist nicht nachweisbar, daher nehmen Veränderungen in der SHBG-Konzentration hervorgerufen durch Ethinylestradiol auch keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cyproteronacetat

Biotransformation

Cyproteronacetat wird über verschiedene Abbauege metabolisiert, unter anderem durch Hydroxylierung und Konjugation. Der Hauptmetabolit im menschlichen Plasma ist das 15 β -Hydroxy-Cyproteronacetat .

Elimination

Die Serumkonzentrationen sinken in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 0,8 Stunden und 2,3 Tagen ab. Die Clearance von Cyproteronacetat aus Serum beträgt $3,6 \text{ ml} \cdot \text{min}^{-1} \text{ kg}^{-1}$.

Ein Teil der verabreichten Dosis an Cyproteronacetat wird unverändert über die Galle ausgeschieden. Der überwiegende Dosisanteil wird in Form von Metaboliten über die Niere und die Galle in einem Verhältnis von 3:7 mit einer Halbwertszeit von 1,9 Tagen ausgeschieden. Die Elimination der Metaboliten aus dem Plasma erfolgt mit einer vergleichbaren Geschwindigkeit (Halbwertszeit von 1,7 Tagen).

Steady-State-Bedingungen

Aufgrund der langen terminalen Halbwertszeit der Elimination von Cyproteronacetat aus dem Serum ist bei täglicher Einnahme innerhalb eines Behandlungszyklus eine Kumulation von Cyproteronacetat im Serum zu erwarten. Mittlere maximale Serumspiegel nehmen von 15 ng/ml (Tag 1) auf 21 ng/ml bzw. 24 ng/ml am Ende des 1. bzw. 3.

Behandlungszyklus zu. *Steady-State*-Bedingungen werden nach etwa 10 Tagen erreicht. Während einer Langzeitbehandlung kumuliert Cyproteronacetat im Laufe der Behandlungszyklen um etwa den Faktor 2 - 2,5.

Rauchen hatte keinen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Cyproteronacetat.

Ethinylestradiol

Resorption

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert.

Nach einmaliger Einnahme von 2 mg Cyproteronacetat in Kombination mit 0,035 mg Ethinylestradiol werden nach 1,7 Stunden maximale Ethinylestradiol-Spiegel von etwa 80 pg/ml gefunden.

Die relative Bioverfügbarkeit von 2 mg Cyproteronacetat in Kombination mit 0,035 mg Ethinylestradiol, bezogen auf eine wässrige Mikrokristallsuspension, war nahezu vollständig.

Verteilung

Für Ethinylestradiol wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von etwa 5 l/kg ermittelt.

Ethinylestradiol wird in hohem Ausmaß, aber nicht spezifisch, an Serumalbumin gebunden. 2 % der Substanz liegen in freier Form vor.

Die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol kann durch andere Arzneistoffe in beiden Richtungen verändert werden. Es gibt jedoch keine Interaktion mit hohen Dosen von Vitamin C. Bei wiederholter Einnahme induziert Ethinylestradiol die hepatische Synthese von SHBG und kortikosteroidbindendem Globulin (CBG). Das Ausmaß der SHBG-Induktion ist jedoch abhängig von der chemischen Struktur und der Dosis des gleichzeitig verabreichten Gestagens. Unter der Behandlung mit 2 mg Cyproteronacetat in Kombination mit 0,035 mg Ethinylestradiol, wurde ein Anstieg der SHBG-Spiegel von etwa 100 nmol/l auf 300 nmol/l und der CBG-Spiegel von etwa 50 µg/ml auf 95 µg/ml beobachtet.

Biotransformation

Während der Resorption und der ersten Passage durch die Leber wird Ethinylestradiol metabolisiert, woraus sich eine verminderte absolute und variable orale Bioverfügbarkeit ergibt. Für Ethinylestradiol wurde eine metabolische Clearance aus Plasma von etwa 5 ml/min/kg ermittelt.

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

Elimination

Die Ethinylestradiol-Konzentrationen sinken im Plasma in zwei Phasen mit Halbwertszeiten von 1 – 2 Stunden und ca. 20 Stunden ab. Aus analytischen Gründen können diese Parameter nur nach Verabfolgung höherer Dosen berechnet werden.

Unverändertes Ethinylestradiol wird nicht ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden über die Niere und die Galle in einem Verhältnis von 4:6 mit einer Halbwertszeit von etwa einem Tag ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen

Entsprechend der terminalen Halbwertszeit der Elimination aus dem Plasma und der täglichen Einnahme werden *Steady-State*-Plasmaspiegel nach 3-4 Tagen erreicht und sind im Vergleich zur Einmalgabe 30-40 % höher. Die relative Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol (Referenz: wässrige mikrokristalline Suspension) war fast vollständig.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ethinylestradiol

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol ist gut bekannt. Präklinische Daten zeigen keine relevanten Risiken für den Menschen, außer denen, die bereits in anderen Abschnitten der Fachinformation beschrieben sind.

Cyproteronacetat

Systemische Toxizität

Aus Studien zur Toxizität nach wiederholter Gabe ergaben sich keine Hinweise auf spezifische Risiken für die Anwendung von Ethinylestradiol/Cyproteronacetat.

Reproduktionstoxizität, Teratogenität

Die Gabe von Cyproteronacetat während der hormon-sensitiven Differenzierungsphase der Genitalorgane verursacht nach hohen Dosierungen bei männlichen Feten Feminisierungserscheinungen. Für männliche Neugeborene wurde kein feminisierender Effekt nach intrauteriner Exposition von Cyproteronacetat beobachtet. Dennoch ist die Schwangerschaft eine Kontraindikation für die Anwendung von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol. Untersuchungen zur embryofetalen Entwicklungstoxizität mit der Kombination beider Wirkstoffe ergaben für eine Behandlung während der Organogenese (Behandlungsende vor Abschluss der Differenzierung der äußeren Geschlechtsorgane) keine Hinweise auf ein teratogenes Potential, das über die bekannte Beeinflussung der Differenzierung des männlichen Genitaltraktes hinausginge.

Gentoxizität, Karzinogenität

Die Prüfung von Cyproteronacetat in einer anerkannten Standard-Testbatterie ergab keinen Hinweis auf eine mutagene Wirkung. In weiteren Untersuchungen führte Cyproteronacetat jedoch zu DNA-Adduktbildung (und Anstieg der Reparatursynthese) in Leberzellen von Ratten, Affen und Menschen.

Diese DNA-Adduktbildung wurde bei einer Exposition im humantherapeutischen Dosisbereich beobachtet. Eine Folge der *In-vivo*-Behandlung war eine erhöhte Inzidenz fokaler, möglicherweise präneoplastischer Leberzellherde mit veränderter Enzymexpression in weiblichen Ratten.

Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist momentan unsicher. Die bisherige klinische Erfahrung weist nicht auf erhöhte Inzidenz von Lebertumoren beim Menschen hin.

Untersuchungen zur Tumorigenität an Nagern ergaben für Cyproteronacetat keinen Hinweis auf ein spezifisches tumoriges Potenzial im Vergleich zu anderen Steroidhormonen.

Dennoch muss daran gedacht werden, dass Sexualsteroidoide das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

Insgesamt ergeben sich aus diesen Resultaten keine Bedenken für die Anwendung von Cyproteronacetat/Ethinylestradiol beim Menschen, sofern das Präparat für die angegebenen Indikationen und in den empfohlenen Dosen angewendet wird.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern

- Lactose-Monohydrat
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Maisstärke
- Povidon K 25
- Talkum

Tablettenumhüllung

- Calciumcarbonat
- Glycerol 85 %
- Macrogol 6000
- Montanglycolwachs
- Povidon K 90
- Saccharose
- Talkum
- Titandioxid (E 171)
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die überzogenen Tabletten sind in PVC/Aluminium- oder PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackungen verpackt und in einen Umkarton eingelegt

Blisterpackungen: 1x21, 3x21 oder 6x21 überzogene Tabletten.

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.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG
Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-1290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMER

59718.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 28. Juni 2004

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 11. Juli 2018

10. STAND DER INFORMATION

Dezember 2024

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig