1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Bellina 0,03 mg / 2 mg filmomhulde tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Een filmomhulde tablet bevat 0,03 mg ethinylestradiol en 2 mg chloormadinonacetaat.

Hulpstof met bekend effect: 69,5 mg lactosemonohydraat

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Filmomhulde tabletten

Ronde, lichtroze filmomhulde tabletten.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Hormonale contraceptie.

Bij de beslissing om Bellina voor te schrijven moet rekening worden gehouden met de huidige risicofactoren van de individuele vrouw, in het bijzonder met de risicofactoren voor veneuze trombo-embolie (VTE) en hoe het risico op VTE met Bellina zich verhoudt tot het risico met andere gecombineerde hormonale anticonceptiva (zie rubrieken 4.3 en 4.4).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

Elke dag moet één filmomhulde tablet ingenomen worden op hetzelfde tijdstip (bij voorkeur ‘s avonds) gedurende 21 opeenvolgende dagen, gevolgd door een onderbreking van zeven dagen waarin geen filmomhulde tabletten worden ingenomen; dervingsbloeding vergelijkbaar met menstruatie zou moeten optreden twee tot vier dagen na de inname van de laatste filmomhulde tablet. Na het medicatievrije interval van zeven dagen, moet de medicatie voortgezet worden met de volgende verpakking van Bellina, ongeacht het feit of de bloeding gestopt is of niet.

Wijze van toediening

De filmomhulde tabletten moeten uit de blisterverpakking gedrukt worden op de plaats die gemerkt is met de overeenstemmende weekdag en in hun geheel ingeslikt worden, indien nodig met een kleine hoeveelheid vloeistof. De filmomhulde tabletten moeten dagelijks ingenomen worden in de richting van de pijl.

Start van de toediening van de filmomhulde tabletten

Geen voorafgaande toediening van een hormonaal contraceptivum (gedurende de laatste menstruatiecyclus)

De eerste filmomhulde tablet moet ingenomen worden op dag één van de natuurlijke cyclus van de vrouw, d.w.z. op de eerste dag van de bloeding van de volgende menstruatie. Als de eerste filmomhulde tablet op de eerste dag van de menstruatie ingenomen wordt, start de contraceptie op de eerste dag van inname en houdt ook aan tijdens het medicatievrije interval van zeven dagen.

De eerste filmomhulde tablet kan ook op de 2e – 5e dag van de menstruatie ingenomen worden, ongeacht het feit of de bloeding gestopt is of niet. In dit geval moeten bijkomende mechanische contraceptieve maatregelen genomen worden gedurende de eerste zeven dagen van inname.

Als de menstruatie meer dan vijf dagen eerder gestart is, dan moet men de vrouw aanraden te wachten tot haar volgende menstruatie vooraleer te starten met het innemen van Bellina.

Overschakelen van een ander hormonaal contraceptivum naar Bellina

Overschakelen van een ander gecombineerd hormonaal contraceptivum
De vrouw moet starten met het innemen van Bellina op de dag die volgt op het gebruikelijk tabletvrije interval of interval met placebotabletten van haar vorig gecombineerd hormonaal contraceptivum.

Overschakelen van een pil met alleen progestageen ("POP")
De eerste Bellina filmomhulde tablet moet ingenomen worden op de dag na het stoppen met het preparaat met alleen progestageen. Gedurende de eerste zeven dagen moeten bijkomende mechanische contraceptieve maatregelen genomen worden.

Overschakelen van een contraceptieve hormooninjectie of -implantaat
Men kan starten met de inname van Bellina op de dag van de verwijdering van het implantaat of op de dag van de oorspronkelijk geplande injectie. Gedurende de eerste zeven dagen moeten bijkomende mechanische contraceptieve maatregelen genomen worden.

Na een miskraam of een abortus in het eerste trimester

Na een miskraam of een abortus in het eerste trimester kan men onmiddellijk starten met de inname van Bellina. In dit geval zijn er geen verdere contraceptieve maatregelen noodzakelijk.

Na een bevalling of na een miskraam of abortus in het tweede trimester

Na een bevalling kunnen vrouwen die geen borstvoeding geven, 21-28 dagen na de geboorte starten met de inname. In dit geval zijn er geen bijkomende mechanische contraceptieve maatregelen nodig.

Als de inname start na meer dan 28 dagen na de geboorte, zijn bijkomende mechanische contraceptieve maatregelen noodzakelijk gedurende de eerste zeven dagen.

Als een vrouw reeds geslachtsgemeenschap heeft gehad, moet zwangerschap uitgesloten worden of moet ze wachten tot haar volgende menstruatie vooraleer te starten met de toediening.

Borstvoeding (zie rubriek 4.6)

Bellina mag niet genomen worden door vrouwen die borstvoeding geven.

Na stopzetting van Bellina

Na stopzetting van Bellina kan de huidige cyclus verlengd zijn met ongeveer een week.

Onregelmatige toediening van de tabletten

Als een gebruikster een filmomhulde tablet heeft vergeten in te nemen, maar het **binnen de 12 uur** inneemt, zijn er geen verdere contraceptieve maatregelen noodzakelijk. Gebruiksters moeten de filmomhulde tabletten verder innemen zoals gewoonlijk.

Als het gebruikelijke inname-interval **met meer dan 12 uur overschreden** wordt, kan de contraceptieve bescherming verminderd zijn. De aanpak van vergeten tabletten kan worden geleid door de volgende twee basisregels:
1. de tabletinname mag nooit langer dan 7 dagen onderbroken worden
2. 7 dagen van ononderbroken tabletinname is vereist om voldoende onderdrukking van de hypothalamus-hypofyse-ovariumas te bereiken.

De laatst vergeten filmomhulde tablet moet onmiddellijk ingenomen worden, zelfs als dit betekent dat men twee tabletten tegelijkertijd moet nemen.

De andere filmomhulde tabletten moeten zoals gebruikelijk ingenomen worden. Aanvullend moeten er ook andere mechanische contraceptieve maatregelen, bv. condooms, gebruikt worden gedurende de volgende zeven dagen. Als tabletten vergeten zijn in week 1 van de cyclus en er heeft geslachtsgemeenschap plaatsgevonden in de zeven dagen voor het vergeten van de tabletten (inclusief het tabletvrije interval) moet men rekening houden met de mogelijkheid van een zwangerschap. Hoe meer tabletten vergeten zijn en hoe dichter dat is bij het normale tabletvrije interval, hoe groter het risico op een zwangerschap.

Als de lopende verpakking minder dan zeven tabletten bevat, moet men met de volgende verpakking Bellina starten zodra de huidige verpakking leeg is d.w.z. er mag geen interval tussen de verpakkingen zijn. Normale dervingsbloedingen zullen waarschijnlijk niet optreden tot de tweede verpakking leeg is; doorbraakbloedingen of spotting kunnen echter vaak optreden tijdens de tabletinname. Als dervingsbloedingen niet optreden na de inname van de tweede verpakking, dan moet een zwangerschapstest uitgevoerd worden.

Instructies in geval van braken of diarree

Als braken optreedt binnen de 4 uur na inname van de tabletten of als er ernstige diarree optreedt, kan de absorptie van de tabletten onvolledig zijn en is betrouwbare contraceptie niet langer verzekerd. In dit geval moeten de instructies in "Onregelmatige toediening van de tabletten" (zie boven) gevolgd worden. De inname van Bellina moet worden voortgezet.

Hoe dervingsbloedingen uitstellen

Om menstruatie uit te stellen moet de vrouw doorgaan met een volgende blisterverpakking van Bellina zonder een tabletvrij interval. Het uitstel van de menstruatie kan voortgezet worden zolang als de vrouw wenst tot het einde van de tweede verpakking. Tijdens de verlenging kan de vrouw doorbraakbloedingen of spotting ervaren. Regelmatige inname van Bellina wordt vervolgens hervat na het gebruikelijke tabletvrije interval van 7 dagen.
Om haar menstruatie naar een andere dag van de week te verplaatsen dan de vrouw gewoon is met haar huidige schema, kan ze geadviseerd worden haar komende tabletvrije interval te verkorten met het gewenste aantal dagen. Hoe korter het interval, hoe groter de kans dat ze geen dervingsbloeding heeft en ze doorbraakbloedingen en spotting zal ervaren tijdens de volgende verpakking (net zoals bij het uitstellen van de menstruatie).

Pediatrische patiënten
Bellina is alleen geïndiceerd na de menarche. De veiligheid en werkzaamheid van chloormadinonacetaat en ethinylestradiol in adolescenten onder 16 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Ouderen
Bellina is niet geïndiceerd na de menopauze.

4.3 Contra-indicaties

Gecombineerde hormonale anticonceptiva mogen in de volgende situaties niet worden gebruikt.
Bellina moet onmiddellijk gestopt worden als één van deze aandoeningen optreedt tijdens de inname:

- verlies van controle over diabetes mellitus.
- ongecontroleerde hypertensie of een significante verhoging van de bloeddruk (waarden constant boven 140/90 mm Hg)
- Aanwezigheid van of risico op veneuze trombo-embolie (VTE)
- Veneuze trombo-embolie – bestaande VTE (bij antistollingsmiddelen) of eerder doorgemaakte VTE (bijv. diepe veneuze trombose [DVT] of longembolie [PE])
- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor veneuze trombo-embolie, bijvoorbeeld APC-resistentie, (waaronder factor V-Leiden), antitrombine-III-deficiëntie, proteïne C-deficiëntie, proteïne S-deficiëntie
- Zware operatie met langdurige immobilisatie (zie rubriek 4.4)
- Een hoog risico op veneuze trombo-embolie door de aanwezigheid van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4)
- Aanwezigheid van of risico op arteriële trombo-embolie (ATE)
- Arteriële trombo-embolie – bestaande arteriële trombo-embolie, eerder doorgemaakte arteriële trombo-embolie (bijv. myocardinfarct) of prodromale aandoening (bijv. angina pectoris)
- Cerebrovasculaire ziekte – bestaande beroerte, eerder doorgemaakte beroerte of prodromale aandoening (bijv. *transient ischaemic attack* (TIA))
- Bekende erfelijke of verworven predispositie voor arteriële trombo-embolie, bijvoorbeeld hyperhomocysteïnemie en antifosfolipiden-antistoffen (anticardiolipine-antistoffen, lupus anticoagulans)
- Voorgeschiedenis van migraine met focale neurologische symptomen
- Een hoog risico op arteriële trombo-embolie als gevolg van meerdere risicofactoren (zie rubriek 4.4) of door de aanwezigheid van een ernstige risicofactor, zoals:
- diabetes mellitus met vasculaire symptomen
- ernstige hypertensie
- ernstige dislipoproteïnemie
- Hepatitis, geelzucht, leverfunctiestoornissen tot de leverfunctiewaarden weer normaal zijn
- Veralgemeende pruritus, cholestase, in het bijzonder tijdens een vroegere zwangerschap of oestrogeentherapie
- Syndroom van Dubin-Johnson, Rotor-syndroom, galdoorstromingsstoornissen
- Meningeoom of voorgeschiedenis van meningeoom
- Voorgeschiedenis van, of bestaande, levertumoren
- Ernstige epigastrische pijn, vergroting van de lever, of symptomen van intra-abdominale bloeding (zie rubriek 4.8)
- Eerste optreden of heroptreden van porfyrie (alle drie vormen, in het bijzonder verworven porfyrie)
- Aanwezigheid, of voorgeschiedenis, van maligne hormoongevoelige tumoren, bv. van de borsten of uterus.
- Ernstige stoornissen van het lipidenmetabolisme
- Pancreatitis of voorgeschiedenis van zulke aandoening, indien geassocieerd met ernstige hypertriglyceridemie
- Éérste symptomen van migraine hoofdpijn of frequenter voorkomen van ongewoon ernstige hoofdpijn
- Acute sensorische stoornissen, bv. visuele- of gehoorstoornissen
- Motorische stoornissen (in het bijzonder parese)
- Toename van epileptische aanvallen
- Ernstige depressie
- Otosclerose die verslechterde tijdens vroegere zwangerschappen
- Onverklaarde amenorroe
- Endometriale hyperplasie
- Onverklaarde genitale bloedingen.
- Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor (één van) de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Eén ernstige risicofactor of meerdere risicofactoren voor veneuze of arteriële trombose kunnen een contra-indicatie betekenen (zie rubriek 4.4).

Bellina is gecontra-indiceerd voor gelijktijdig gebruik met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, geneesmiddelen die glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir bevatten (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Waarschuwingen

Roken verhoogt het risico op ernstige cardiovasculaire bijwerkingen van gecombineerde hormonale anticonceptiva. Dit risico neemt toe met

toenemende leeftijd en grotere consumptie van sigaretten en is zeer uitgesproken bij vrouwen boven de leeftijd van 35 jaar. Vrouwen boven de leeftijd van 35 die roken, moeten andere contraceptieve methoden gebruiken.

De inname van gecombineerde hormonale anticonceptiva wordt geassocieerd met een verhoogd risico op verschillende ernstige aandoeningen zoals myocardinfarct, trombo-embolie, beroerte, of hepatische neoplasmen. Andere risicofactoren zoals hypertensie, hyperlipidemie, obesitas en diabetes verhogen duidelijk het morbiditeits- en mortaliteitsrisico.

Indien één of meer van de hieronder vermelde aandoeningen of risicofactoren aanwezig zijn, moet met de vrouw besproken worden of Bellina geschikt is.
In het geval van verergering of eerste optreden van één of meer van deze aandoeningen of risicofactoren dient de vrouw het advies te krijgen om contact op te nemen met haar arts, om te bepalen of het gebruik van Bellina moet worden gestaakt.

Trombo-embolie en andere vasculaire aandoeningen

Resultaten van epidemiologische studies tonen aan dat er een verband is tussen het gebruik van hormonale contraceptiva en een verhoogd risico op veneuze of arteriële trombo-embolische aandoeningen, bv. myocard infarct, apoplexie, diep veneuze trombose en pulmonaire embolie. Deze ziekten zijn zeldzaam. In extreem zelden voorkomende gevallen is het optreden van trombose in andere bloedvaten gemeld bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum, bijv. in hepatische, mesenteriale, renale of retinale venen en arteriën.

Risico op veneuze trombo-embolie (VTE)

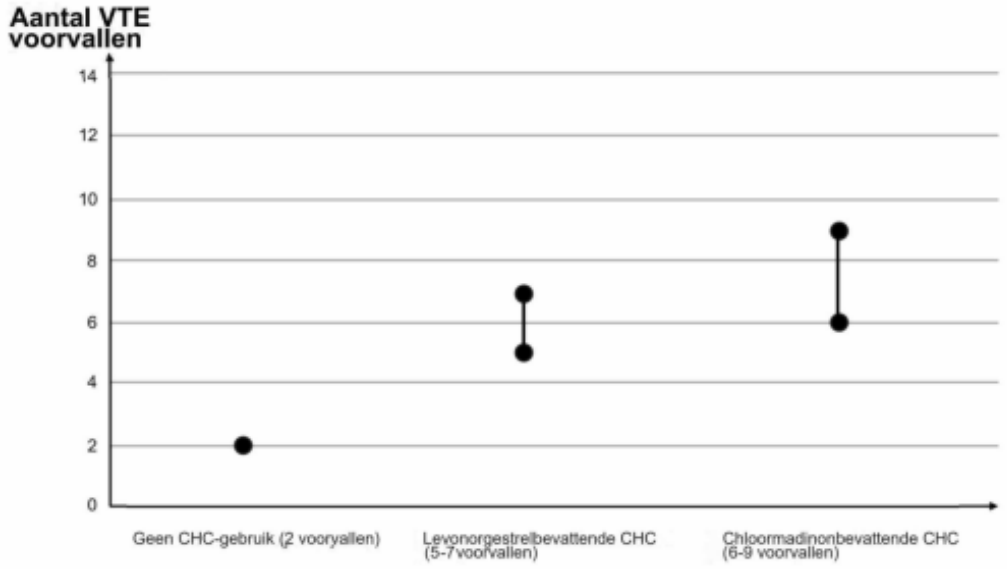
Het gebruik van ieder gecombineerd hormonaal anticonceptivum (CHC) verhoogt het risico op veneuze trombo-embolie (VTE), in vergelijking met geen gebruik. **Producten die levonorgestrel, norgestimaat of norethisteron bevatten, zijn geassocieerd met het laagste risico op VTE. Andere CHC's met chloormadinon/ethinylestradiol zoals Bellina kunnen een 1,25 keer hoger risico inhouden dan levonorgestrel. De beslissing om een ander product te gebruiken dan een product waarvan bekend is dat het het laagste risico op VTE heeft, mag uitsluitend worden genomen nadat dit met de vrouw besproken is, om te verzekeren dat zij begrijpt dat zij risico heeft op VTE met gecombineerde hormonale anticonceptiva, hoe haar huidige risicofactoren dit risico beïnvloeden en dat haar risico op VTE het hoogst is in het allereerste jaar dat zij het product gebruikt. Er zijn ook enige aanwijzingen dat het risico verhoogd is wanneer opnieuw gestart wordt met een gecombineerd hormonaal anticonceptivum nadat het gebruik gedurende 4 weken of langer werd onderbroken.**

Bij vrouwen die geen gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken en niet zwanger zijn, zullen ongeveer 2 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen. Bij iedere individuele vrouw kan het risico echter veel hoger zijn, afhankelijk van haar onderliggende risicofactoren (zie hieronder).

Epidemiologisch onderzoek bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva met lage dosis (< 50 µg) ethinylestradiol gebruiken, heeft aangetoond dat ongeveer 6 tot 12 van de 10.000 vrouwen over een periode van één jaar VTE ontwikkelen.

Naar schatting zouden er van de 10.000 vrouwen die een CHC met chloormadinon gebruiken tussen 6 en 9 vrouwen binnen één jaar een VTE krijgen; dit komt overeen met ongeveer 6 vrouwen die een levonorgestrelhoudend CHC gebruiken.

Aantal VTE-voorvallen per 10.000 vrouwen in één jaar



Het aantal VTE's per jaar bij gecombineerde hormonale anticonceptiva met lage dosis is kleiner dan het verwachte aantal bij vrouwen tijdens de zwangerschap of in de periode na de bevalling.

VTE kan in 1-2% van de gevallen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor VTE

Het risico op veneuze trombo-embolische complicaties bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum kan substantieel verhoogd zijn bij een vrouw met additionele risicofactoren, vooral als er sprake is van meerdere risicofactoren (zie de tabel).

Bellina is gecontra-indiceerd als een vrouw meerdere risicofactoren heeft waardoor zij een hoog risico op veneuze trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico op VTE. Indien de balans van voordelen en risico's als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor VTE

Risicofactor	Toelichting
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m²)	Risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Het is vooral belangrijk om te overwegen of er ook andere risicofactoren aanwezig zijn.
Langdurige immobilisatie, zware operatie, elke operatie aan benen of heup, neurochirurgie of groot trauma Opmerking: tijdelijke immobilisatie waaronder > 4 uur reizen per vliegtuig kan ook een risicofactor voor VTE zijn, vooral bij vrouwen met andere risicofactoren	In deze situaties is het aan te bevelen om het gebruik van de pleister/pil/ring te staken (in geval van een electieve chirurgische ingreep minimaal vier weken vóór de ingreep) en het gebruik niet eerder dan twee weken na volledige remobilisatie te hervatten. Er dient een andere anticonceptiemethode te worden gebruikt om onbedoelde zwangerschap te voorkomen. Antitrombosebehandeling dient te worden overwogen als het gebruik van Bellina niet vooraf is gestaakt.
Bij een positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden veneuze trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum.
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met VTE	Kanker, systemische lupus erythematosus, hemolytisch-uremisch syndroom, chronische inflammatoire darmziekte (ziekte van Crohn of colitis ulcerosa) en sikkelcelziekte
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar

Er is geen consensus over de mogelijke rol van spataderen en oppervlakkige tromboflebitis bij het ontstaan of de progressie van veneuze trombose.

Er dient rekening te worden gehouden met het verhoogde risico op trombo-embolie tijdens de zwangerschap en vooral tijdens de 6 weken durende periode van het puerperium (voor informatie over “Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding” zie rubriek 4.6).

Symptomen van VTE (diepe veneuze trombose en longembolie)
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruikt.
De volgende symptomen kunnen wijzen op diepe veneuze trombose (DVT):
- unilaterale zwelling van een been en/of voet of langs een ader in het been;
- pijn of gevoeligheid van een been die mogelijk alleen wordt gevoeld bij het staan of lopen,
- verhoogde temperatuur in het aangetaste been, rode of verkleurde huid op het been.

De volgende symptomen kunnen wijzen op longembolie (PE):

- plotseling ontstaan van onverklaarde kortademigheid of snelle ademhaling;
- plotseling hoesten, mogelijk geassocieerd met hemoptoë (bloedspuwing);
- scherpe pijn op de borst;
- ernstig licht gevoel in het hoofd of duizeligheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Sommige van deze symptomen (bijv. "kortademigheid", "hoesten") zijn niet-specifiek en kunnen ten onrechte worden geïnterpreteerd als gewonere of minder ernstige voorvallen (bijv. luchtweginfecties).
Andere verschijnselen die kunnen wijzen op vasculaire occlusie zijn: plotselinge pijn, zwelling en lichte blauwverkleuring van een ledemaat.

Als de occlusie in het oog is gelokaliseerd, kunnen de symptomen variëren van pijnloos wazig zien tot progressie tot verlies van het gezichtsvermogen. Soms kan verlies van het gezichtsvermogen bijna onmiddellijk optreden.

Risico op arteriële trombo-embolie (ATE)

In epidemiologisch onderzoek is het gebruik van gecombineerde hormonale anticonceptiva geassocieerd met een verhoogd risico op arteriële trombo-embolie (myocardinfarct) of cerebrovasculair accident (bijv. TIA [transiënte ischemische aanval], beroerte). Arteriële trombo-embolische voorvallen kunnen een dodelijke afloop hebben.

Risicofactoren voor ATE

Het risico op arteriële trombo-embolische complicaties of van een CVA bij gebruiksters van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum is verhoogd bij vrouwen met risicofactoren (zie de tabel). Bellina is gecontra-indiceerd als een vrouw één ernstige of meerdere risicofactoren voor ATE heeft waardoor zij een hoog risico op arteriële trombose heeft (zie rubriek 4.3). Als een vrouw meer dan één risicofactor heeft, is het mogelijk dat de stijging van het risico groter is dan de som van de afzonderlijke factoren – in dit geval dient rekening te worden gehouden met haar totale risico. Indien de balans van voordelen en risico’s als negatief wordt beschouwd, mag een gecombineerd hormonaal anticonceptivum niet worden voorgeschreven (zie rubriek 4.3).

Tabel: Risicofactoren voor ATE

Risicofactor	Toelichting
Toenemende leeftijd	Vooral boven de 35 jaar
Roken	Vrouwen dienen het advies te krijgen om niet te roken als zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum willen gebruiken. Vrouwen die ouder zijn dan 35 jaar en doorgaan met roken dienen het dringende advies te krijgen om een andere anticonceptiemethode toe te passen.
Hypertensie	
Obesitas (BMI hoger dan 30 kg/m^2)	Het risico stijgt substantieel bij stijging van de BMI. Vooral belangrijk bij vrouwen met additionele risicofactoren
Positieve familiegeschiedenis (ooit opgetreden arteriële trombo-embolie, vooral op relatief jonge leeftijd, bijvoorbeeld vóór het 50^e jaar, bij broers, zussen of ouders).	Als een erfelijke aanleg wordt vermoed, dient de vrouw te worden doorverwezen naar een specialist voor advies voordat zij een besluit neemt over het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum
Migraine	Een verhoging van de frequentie of ernst van migraine tijdens het gebruik van een gecombineerd hormonaal anticonceptivum (die prodromaal kan zijn voor een CVA) kan een reden zijn om direct te stoppen
Andere medische aandoeningen die geassocieerd zijn met aandoeningen van de bloedvaten	Diabetes mellitus, hyperhomocysteïnemie, hartklepziekte en atriumfibrilleren, dislipoproteïnemie en systemische lupus erythematosus.

Symptomen van ATE
Vrouwen dienen het advies te krijgen om, als er symptomen optreden, met spoed medische hulp in te roepen en de beroepsbeoefenaar in de gezondheidszorg te informeren dat zij een gecombineerd hormonaal anticonceptivum gebruiken.
De volgende symptomen kunnen wijzen op een cerebrovasculair accident (CVA):

- plotseling verdoofd gevoel of zwakte van gezicht, arm of been, vooral aan één zijde van het lichaam;
- plotselinge moeite met lopen, duizeligheid, verlies van evenwicht of coördinatie;
- plotselinge verwardheid, moeite met praten of begrijpen;
- plotselinge moeite met zien in één of beide ogen;
- plotselinge, ernstige of langdurige hoofdpijn zonder bekende oorzaak;
- verminderd bewustzijn, of flauwvallen met of zonder epileptische aanval.

Symptomen van voorbijgaande aard suggereren dat het voorval een transiënte ischemische aanval (TIA) is.

De volgende symptomen kunnen wijzen op een myocardinfarct (MI):

- pijn, ongemak, druk, een zwaar gevoel, beklemd of vol gevoel in de borst, arm of onder het borstbeen;
- ongemak dat uitstraalt naar de rug, kaak, keel, arm, maag;
- vol gevoel, indigestie of naar adem snakken;
- transpireren, misselijkheid, braken of duizeligheid;
- extreme zwakte, angst of kortademigheid;
- snelle of onregelmatige hartslag.

Gecombineerd hormonaal anticonceptivum-gebruiksters moeten geïnformeerd worden dat ze hun artsen moeten contacteren in het geval van mogelijke symptomen van trombose. Bellina moet stopgezet worden bij vermoeden of bevestiging van een trombose.

Tumoren
Sommige epidemiologische studies tonen aan dat het langdurige gebruik van hormonale contraceptiva een risicofactor is voor de ontwikkeling van baarmoederhalskanker bij vrouwen die besmet zijn met het menselijke papillomavirus (HPV). Er heerst echter nog steeds controverse over de mate waarin deze bevinding beïnvloed wordt door verstorende effecten (bv. verschillen in het aantal seksuele partners of het gebruik van mechanische contraceptieve maatregelen) (zie ook ”Medisch onderzoek”).

Een meta-analyse van 54 epidemiologische studies toonde een klein verhoogd risico op borstkanker (RR = 1,24) bij vrouwen die op dit moment gecombineerd hormonaal anticonceptiva gebruiken. Het toegenomen risico neemt geleidelijk af tot het normale leeftijdsgerelateerde risico binnen de tien jaar na de stopzetting van het gebruik van het gecombineerd hormonaal anticonceptivum. Omdat borstkanker zeldzaam is bij vrouwen onder de 40 jaar, is het extra aantal gevallen van borstkankerdiagnoses bij huidige en recente gecombineerd hormonaal anticonceptivum-gebruiksters klein in vergelijking tot het algemeen risico op borstkanker.

In zeldzame gevallen werden goedaardige, en in nog een kleiner aantal gevallen kwaadaardige, levertumoren gerapporteerd tijdens de toediening van hormonale contraceptiva. In geïsoleerde gevallen hebben deze tumoren geleid tot levensbedreigende intra-abdominale bloedingen. In het geval van ernstige abdominale pijn die niet spontaan verdwijnt, hepatomegalie of tekenen van intra-abdominale bloeding moet rekening gehouden worden met de mogelijkheid van een levertumor en moet het gebruik van Bellina stopgezet worden.

Meningeoom:
Het optreden van meningeomen (enkelvoudig en meervoudig) is gemeld bij het gebruik van chloormadinonacetaat, vooral bij hoge doses en langdurig gebruik (verscheidene jaren). Patiënten moeten worden gecontroleerd op tekenen en symptomen van meningeomen in overeenstemming met de klinische praktijk. Als bij een patiënt een meningeoom wordt gediagnosticeerd, moet elke chloormadinonacetaatbevattende behandeling uit voorzorg worden stopgezet.
Er zijn aanwijzingen dat het risico op meningeomen kan afnemen na het staken van de behandeling met chloormadinonacetaat.

Andere aandoeningen

Depressieve stemming en depressie zijn bekende bijwerkingen van het gebruik van hormonale anticonceptiva (zie rubriek 4.8). Depressie kan ernstig zijn en is een bekende risicofactor voor suïcidaal gedrag en zelfmoord. Vrouwen moet worden aanbevolen om contact met hun arts op te nemen in geval van stemmingswisselingen en symptomen van depressie, ook kort na aanvang van de behandeling.

Vele vrouwen die hormonale contraceptiva innemen, hebben een lichte verhoging van de bloeddruk; een klinisch significante verhoging is echter zeldzaam. Het verband tussen de inname van hormonale contraceptiva en klinisch manifeste hypertensie is tot nu toe niet bewezen. Als er een klinisch significante verhoging van de bloeddruk is tijdens de inname van Bellina, moet met het preparaat gestopt worden en de hypertensie behandeld worden. De inname van Bellina kan voortgezet worden zodra bloeddrukwaarden opnieuw normaal zijn na een antihypertensieve therapie.

Exogene oestrogenen kunnen de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem opwekken of verergeren.

Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van herpes gestationis, kan een heropflakkering optreden tijdens het gebruik van gecombineerd hormonaal anticonceptivas.
Bij vrouwen met een voorgeschiedenis van hypertriglyceridemie of met een familiale voorgeschiedenis hiervan, is het risico op pancreatitis verhoogd tijdens het gebruik van gecombineerd hormonaal anticonceptiva.

Acute of chronische stoornissen van de leverfunctie kunnen het onderbreken van gecombineerd hormonaal anticonceptivum noodzakelijk maken tot de leverfunctiewaarden opnieuw normaal zijn. Het heroptreden van cholestatische geelzucht die voor het eerst optrad tijdens de zwangerschap of vroeger gebruik van geslachtshormonen maken het noodzakelijk gecombineerd hormonaal anticonceptiva stop te zetten.

Gecombineerd hormonaal anticonceptiva kunnen perifere insulineresistentie of glucosetolerantie aantasten. Daarom moeten diabetici zorgvuldig opgevolgd worden als ze orale contraceptiva innemen.

Uitzonderlijk kunnen chloasma optreden, in het bijzonder bij vrouwen met een voorgeschiedenis van chloasma gravidarum. Vrouwen die geneigd zijn om chloasma te ontwikkelen moeten blootstelling aan de zon en ultravioletstraling vermijden tijdens het gebruik van hormonale contraceptiva.

Voorzorgen bij gebruik
Toediening van oestrogenen of oestrogeen/progestageencombinaties kan negatieve effecten hebben op bepaalde ziektes/aandoeningen. Speciaal medisch toezicht is noodzakelijk bij:

- epilepsie
- multiple sclerosis
- tetanus
- migraine (zie ook rubriek 4.3)
- astma
- hart- of nierinsufficiëntie
- chorea minor
- diabetes mellitus (zie ook rubriek 4.3)
- leveraandoeningen (zie ook rubriek 4.3)
- dyslipoproteïnemie (zie ook rubriek 4.3)
- auto-immuunziekten (inclusief systemische lupus erythematosus)
- obesitas
- hypertensie (zie ook rubriek 4.3)
- endometriosis
- spataders
- flebitis (zie ook rubriek 4.3)
- bloedstollingstoornissen (zie ook rubriek 4.3)
- mastopathie
- uteriene myoma
- herpes gestationis
- depressie
- chronisch inflammatoire darmaandoeningen (ziekte van Crohn, ulceratieve colitis; zie ook rubriek 4.8)

Medisch onderzoek/consultatie

Voordat met Bellina wordt begonnen en ook wanneer het gebruik na een onderbreking wordt hervat, moet een volledige anamnese (inclusief familiegeschiedenis) worden afgenomen en moet zwangerschap worden uitgesloten. De bloeddruk moet worden gemeten en er moet een lichamelijk onderzoek worden uitgevoerd, op geleide van contra-indicaties (zie rubriek 4.3) en waarschuwingen (zie rubriek 4.4).

Het is belangrijk om de vrouw attent te maken op de informatie over veneuze en arteriële trombose, met inbegrip van het risico van Bellina ten opzichte van andere gecombineerde hormonale anticonceptiva, de symptomen van VTE en ATE, de bekende risicofactoren en wat zij moet doen in

het geval van een vermoede trombose.

De vrouw moet ook worden geïnstrueerd om de bijsluiter goed te lezen en zich te houden aan het gegeven advies. De frequentie en aard van de onderzoeken dienen gebaseerd te zijn op gangbare praktijkrichtlijnen en op individuele basis te worden aangepast.

Vrouwen dienen erop te worden gewezen dat hormonale anticonceptiva niet beschermen tegen hiv-infecties (aids) en andere seksueel overdraagbare aandoeningen.

Verminderde doeltreffendheid

Innameverzuim van een filmomhulde tablet (zie "Onregelmatige toediening van de tabletten"), braken of intestinale stoornissen waaronder diarree, het langdurig gelijktijdig gebruik van bepaalde geneesmiddelen (zie rubriek 4.5) of in zeer zeldzame gevallen metabolische stoornissen kunnen de contraceptieve efficaciteit verminderen.

Impact op cycluscontrole

Doorbraakbloedingen en spotting

Alle hormonale contraceptiva kunnen onregelmatige vaginale bloedingen (doorbraakbloedingen/spotting) veroorzaken, in het bijzonder tijdens de eerste toedieningscycli. Daarom moet medische beoordeling van onregelmatige cycli gedaan worden na een aanpassingsperiode van ongeveer drie cycli. Als tijdens de toediening van Bellina doorbraakbloedingen blijven aanhouden of optreden na vroegere regelmatige cycli, moet een onderzoek uitgevoerd worden om een zwangerschap of een organische aandoening uit te sluiten. Nadat een zwangerschap en een organische aandoening uitgesloten zijn, kan Bellina verder worden ingenomen of kan men overschakelen naar een ander preparaat.

Intracyclische bloedingen kunnen een teken zijn van verminderde contraceptieve doeltreffendheid (zie "Onregelmatige toediening van de tabletten", "Instructies in geval van braken" en rubriek 4.5).

Afwezigheid van dervingsbloedingen

Na 21 dagen toediening treden normaal dervingsbloedingen op. Soms en vooral tijdens de eerste maanden van de toediening kunnen dervingsbloedingen afwezig zijn. Echter, dit hoeft geen indicatie te zijn van een verminderd contraceptief effect. Als geen bloeding optreedt na één toedieningscyclus waarbij geen filmomhulde tablet werd vergeten, de tabletvrije periode van zeven dagen niet werd overschreden, geen andere geneesmiddelen gelijktijdig werden ingenomen en er geen braken of diarree optraden, is bevruchting weinig waarschijnlijk en kan de toediening van Bellina voortgezet worden. Als Bellina niet volgens de instructies werd genomen voor de eerste afwezigheid van dervingsbloedingen of als dervingsbloedingen niet optreden tijdens twee opeenvolgende cycli, moet zwangerschap uitgesloten worden vooraleer de toediening wordt voortgezet.

Kruidengeneesmiddelen die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, mogen niet samen met Bellina genomen worden (zie rubriek 4.5).

Hulpstof
Dit geneesmiddel bevat lactose (als lactose monohydraat).
Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Opmerking: De voorschrijfinformatie van gelijktijdige medicaties dient geraadpleegd te worden voor het identificeren van mogelijke interacties.

Farmacodynamische interacties

Tijdens klinische studies waarin patiënten behandeld werden voor infecties door hepatitis-C-virus (HCV) met geneesmiddelen die ombitasvir/paritaprevir/ritonavir en dasabuvir bevatten, met of zonder ribavirine, kwamen verhogingen van transaminase (ALT) van meer dan 5 keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) significant vaker voor bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals gecombineerde hormonale anticonceptiva (CHC's). Bovendien werden ook bij patiënten die behandeld werden met glecaprevir/pibrentasvir of sofosbuvir/velpatasvir/voxilaprevir verhoogde ALT-waarden waargenomen bij vrouwen die ethinylestradiol-bevattende geneesmiddelen gebruikten, zoals CHC's (zie rubriek 4.3). Daarom moeten gebruiksters van Belllina overstappen op een alternatieve methode van anticonceptie (bijv. progestageen-alleen anticonceptie of niet-hormonale methoden) voordat de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen begint. Bellina kan weer gestart worden 2 weken na het afronden van de behandeling met deze combinatiegeneesmiddelen.

Farmacokinetische interacties

Effecten van andere geneesmiddelen op Bellina

Er kunnen interacties optreden met geneesmiddelen die de microsomale enzymen induceren, wat tot een verhoogde klaring van geslachtshormonen, doorbraakbloeding en/of falen van de anticonceptiva kan leiden.

Management
Enzyminductie kan al worden waargenomen na enkele dagen behandeling. Maximale enzyminductie wordt over het algemeen binnen enkele weken gezien. Na stopzetting van de behandeling met het geneesmiddel kan de enzyminductie mogelijk gedurende ongeveer 4 weken aanhouden.

Kortetermijnbehandeling
Vrouwen die een behandeling ondergaan met enzym-inducerende geneesmiddelen dienen naast het COC tijdelijk een barrièremethode of een andere anticonceptiemethode te gebruiken. De barrièremethode moet worden gebruikt gedurende de hele periode waarin het geneesmiddel

gelijktijdig wordt toegediend en gedurende 28 dagen nadat ermee is gestopt. Wanneer gelijktijdige toediening van het geneesmiddel langer duurt dan het einde van de tabletten in de COC blisterverpakking dient de volgende verpakking onmiddelllijk te worden gestart zonder het gebruikelijke tabletvrije interval.

Langetermijnbehandeling
Bij vrouwen met een langdurige behandeling met enzym-inducerende werkzame stoffen, wordt een andere betrouwbare, niet-hormonale, anticonceptiemethode aanbevolen.

De volgende interacties zijn gerapporteerd in de literatuur.

Stoffen die de klaring van COC's verhogen (verminderde werkzaamheid van COC's door enzyminductie) bv.:
Barbituraten, bosentan, carbamazepine, barbexaclone, fenytoïne, primidon, modafinil, rifampicine, rifabutine en hiv-medicatie ritonavir, nevirapine en efavirenz en mogelijk ook felbamaat, griseofulvine, oxcarbazepine, topiramaat en producten die het kruidenmiddel sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten.

De volgende geneesmiddelen/ werkzame bestanddelen kunnen de serumconcentratie van ethinylestradiol verminderen door toenemende gastrointestinale motiliteit of verminderde absorptie:
Metoclopramide, actieve kool.

Stoffen met variabele effecten op de klaring van COC's:
Bij gelijktijdige toediening met COC's kunnen veel combinaties van hiv-proteaseremmers en non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors waaronder combinaties met HCV-remmers de plasmaconcentraties van oestrogeen of progestagenen verhogen of verlagen. Het netto effect van deze veranderingen kan in sommige gevallen klinisch relevant zijn.

Daarom dient de voorschrijfinformatie van de concomiterende hiv-/HCV-medicatie te worden geraadpleegd om mogelijke interacties en alle relevante aanbevelingen na te gaan. In geval van twijfel dienen vrouwen die behandeld worden met proteaseremmers of non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors aanvullend een barrièremethode voor anticonceptie te gebruiken.

De volgende geneesmiddelen/ werkzame bestanddelen kunnen de serumconcentratie van ethinylestradiol verhogen:

- Werkzame bestanddelen die de conjugatie met sulfaten van ethinylestradiol in de darmwand inhiberen, bv. ascorbinezuur of paracetamol.
- Atorvastatine (verhoogt de AUC van ethinylestradiol met 20%).
- Werkzame bestanddelen die de microsomale enzymen in de lever inhiberen, zoals imidazole-antimycotica (bv. fluconazol), indinavir of troleandomycine.

Effecten van Bellina op andere geneesmiddelen
Orale anticonceptiva kunnen het metabolisme van bepaalde andere werkzame stoffen beïnvloeden. Dienovereenkomstig kunnen plasma- en weefselconcentraties hetzij toenemen of afnemen.

- Door het inhiberen van microsomale leverenzymen en bijgevolg het doen stijgen van de serumconcentratie van werkzame bestanddelen zoals diazepam (en andere benzodiazepines die gemetaboliseerd worden door hydroxylatie), ciclosporine, theofylline en prednisolon.
- Door het induceren van hepatische glucuronidatie en bijgevolg het verminderen van de serumconcentraties van bv. lamotrigine, clofibraat, paracetamol, morfine en lorazepam.

Insuline of orale antidiabetische behoeften kunnen gewijzigd zijn omwille van de effecten op de glucosetolerantie (zie rubriek 4.4).

Dit kan ook van toepassing zijn op recent ingenomen geneesmiddelen.

De samenvatting van de productkenmerken van het voorgeschreven geneesmiddel moet worden gecontroleerd op mogelijke interacties met Bellina.

Laboratoriumtesten
Het gebruik van contraceptieve steroïden kan de uitslag van bepaalde laboratoriumtesten beïnvloeden, waaronder biochemische parameters voor lever-, schildklier-, bijnier- en nierfunctie; plasmaconcentraties van (transport)eiwitten zoals corticosteroïdbindend globuline en lipide-/lipoproteïnefracties; de parameters van koolhydraatmetabolisme en de parameters van coagulatie en fibrinolyse in het bloed. De veranderingen blijven doorgaans binnen de normale laboratoriumreferentiewaarden.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap
Bellina is niet aangewezen tijdens de zwangerschap. Vooraleer het geneesmiddel te gebruiken moet zwangerschap uitgesloten worden. Als zwangerschap optreedt tijdens de behandeling met Bellina, moet het geneesmiddel onmiddellijk stopgezet worden. In uitgebreide epidemiologische studies werd geen klinisch bewijs voor teratogeniciteit of foetotoxische effecten aangetoond wanneer oestrogenen per ongeluk ingenomen werden tijdens de zwangerschap in combinatie met andere progestagenen in vergelijkbare dosissen als deze in Bellina. Hoewel dierexperimenten voortplantingstoxiciteit hebben aangetoond (zie rubriek 5.3), lieten klinische gegevens van meer dan 330 blootgestelde humane zwangerschappen geen enkel embryotoxisch effect van chloormadinonacetaat zien. Er moet rekening gehouden worden met het verhoogde risico op VTE in de periode na de bevalling wanneer het gebruik van Bellina hervat wordt (zie rubrieken 4.2 en 4.4).

Borstvoeding
Borstvoeding kan beïnvloed worden door oestrogenen aangezien zij de kwantiteit en de samenstelling van de moedermelk kunnen aantasten. Kleine hoeveelheden van contraceptieve steroïden en/of hun metabolieten kunnen uitgescheiden worden in de moedermelk en kunnen een invloed uitoefenen op het kind. Daarom mag Bellina niet gebruikt worden tijdens borstvoeding.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Van gecombineerde hormonale contraceptiva is niet bekend of ze de rijvaardigheid of de bediening van machines negatief beïnvloeden.

4.8 Bijwerkingen

a) Klinische studies met Bellina hebben aangetoond dat de meest frequente bijwerkingen (> 20%) doorbraakbloedingen, spotting, hoofdpijn en pijn in de borst zijn. Onregelmatig bloedverlies vermindert gewoonlijk met de voortzetting van de inname van Bellina.

b) De volgende bijwerkingen werden gerapporteerd na inname van Bellina in een klinische studie met 1629 vrouwen.

Frequentie van bijwerkingen / systeem/orgaan-klasse (MedDRA 17.1)	**Zeer vaak (≥ 1/10)**	**Vaak (≥ 1/100 tot < 1/10)**	**Soms (≥ 1/1.000 tot < 1/100)**	**Zelden (≥ 1/10.000 tot < 1/1.000)**	**Zeer zelden (< 1/10.000)**	**Niet bekend (kan niet geschat worden op basis van de beschikbare gegevens)**
Infecties en parasitaire aandoeningen			vaginale candidose	vulvovaginitis		
Neoplasmata, benigne, maligne en niet-gespecificeerd (inclusief cysten en poliepen)			fibroadenoom van de borsten			
Immuunsysteem-aandoeningen			hypergevoeligheid aan geneesmiddel (inclusief allergische huidreacties)			Verergering van de symptomen van erfelijk en verworven angio-oedeem
Voedings- en stofwisselings-stoornissen			wijzigingen van bloedlipiden inclusief hypertriglyceride-mie	verhoogde eetlust		
Psychische stoornissen		depressieve stemming, nervositeit, prikkelbaar-heid	verminderd libido			
Zenuwstelsel-aandoeningen		duizeligheid, migraine (en/of verergering ervan)				
Oogaandoeningen		gezichts-stoornis		conjunctivitis, contactlens-intolerantie		

Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen				plots gehoorverlies, tinnitus		
Bloedvataandoe-ningen				hypertensie, hypotensie, cardiovascu-laire collaps, spataders, veneuze trombose[*], veneuze tromboem-bolie (VTE), arteriële trombo-embolie[1] (ATE)		
Maag-darmstelsel-aandoeningen	misselijkheid	braken	buikpijn, opgeblazen gevoel, diarree			
Huid- en onderhuid-aandoeningen		acne	pigmentatiestoornis, chloasma, alopecia, droge huid, hyperhidrose	urticaria, eczeem, erytheem, pruritus, verergering van psoriasis, hirsutisme	erythema nodosum	
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen		zwaar gevoel	rugpijn, spieraandoeningen			
Voortplantingsstel-sel- en borstaandoeningen	vaginaal verlies, dysmenorroe, amenorroe	lage abdominale pijn	galactorroe,	vergroting v/d borsten,menorragie, premenstrueel syndroom		
Algemene aandoeningen en toedieningsplaats-stoornissen		vermoeid-heid, oedeem, gewichtstoe-name				
Onderzoeken		verhoogde bloeddruk				

Daarnaast werden volgende bijwerkingen gerapporteerd geassocieerd met de actieve stoffen ethinylestradiol en chloormadinonacetaat in post-marketing gebruik: asthenie en allergische reacties, waaronder oedeem.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen
De volgende bijwerkingen werden ook gerapporteerd bij het gebruik van gecombineerde hormonale contraceptiva inclusief 0.030 mg ethinylestradiol en 2 mg chloormadinonacetaat:

- Er is een verhoogd risico waargenomen op arteriële en veneuze trombotische en trombo-embolische voorvallen, waaronder myocardinfarct, beroerte, transiënte ischemische aanvallen, veneuze trombose en longembolie bij vrouwen die gecombineerde hormonale anticonceptiva gebruikten. Hier wordt in rubriek 4.4 dieper op ingegaan.
- Een verhoogd risico op ziektes van het galkanaal werd in sommige studies over de inname van gecombineerd hormonaal anticonceptiva op lange termijn gerapporteerd.
- In zeldzame gevallen werden goedaardige, en in nog zeldzamer gevallen, kwaadaardige levertumoren geobserveerd na de toediening van hormonale contraceptiva, die in geïsoleerde gevallen resulteerden in levensbedreigende intra-abdominale bloedingen (zie rubriek 4.4).
- Verergering van chronische inflammatoire darmaandoeningen (ziekte van Crohn, ulceratieve colitis; zie ook rubriek 4.4)

Voor andere ernstige bijwerkingen zoals baarmoederhals- of borstkanker zie rubriek 4.4.

Interacties
Doorbraaksbloeding en/of mislukken van de anticonceptie kunnen te wijten zijn aan interacties tussen andere geneesmiddelen (enzyminductoren) en orale anticonceptie (see rubriek 4.5).

Melding van vermoedelijke bijwerkingen
Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via

België :
Federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten
www.fagg.be
Afdeling Vigilantie :

Website: www.eenbijwerkingmelden.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxemburg:
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Overdosering

Er is geen informatie over ernstige toxische effecten in geval van een overdosis. De volgende symptomen kunnen voorvallen: misselijkheid, braken en, in het bijzonder bij jonge meisjes, lichte vaginale bloeding. Er is geen antidotum; zij moeten symptomatisch behandeld worden. Controle van de elektrolyt- en waterbalans en van de leverfunctie kan noodzakelijk zijn in zeldzame gevallen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Geslachtshormonen en modulatoren van het genitale stelsel; progestagenen en oestrogenen, vaste combinaties.
ATC-code: G03AA15.

Werkingsmechanisme
De continue inname van Bellina gedurende 21 dagen inhibeert FSH en LH secretie uit de hypofyse, en bijgevolg de ovulatie. Het endometrium prolifereert en ondergaat secretorische transformatie. De consistentie van het cervicale slijm is veranderd. Dit verhindert de migratie van sperma door het baarmoederhalskanaal en wijzigt de motiliteit van het sperma.

De laagste dagelijkse dosis van chloormadinonacetaat voor complete inhibitie van de ovulatie is 1,7 mg. De volledige dosis voor de endometriale transformatie is 25 mg per cyclus.

Chloormadinonacetaat is een antiandrogeen progestageen. Zijn effect is gebaseerd op zijn mogelijkheid om androgenen van hun receptoren te verdringen.

Klinische doeltreffendheid

In klinische studies waarin de toediening van Bellina getest werd gedurende 2 jaar bij 1655 vrouwen en meer dan 22.000 menstruatiecycli, waren er 12 zwangerschappen. Bij 7 vrouwen waren toedieningsfouten, concomitante ziektes die nausea of braken veroorzaakten of gelijktijdige toediening van geneesmiddelen waarvan geweten is dat ze het contraceptieve effect van hormonale contraceptiva reduceren, aanwezig in de periode van bevruchting.

Type van gebruik	**Aantal zwangerschappen**	**Pearl index**	**95% betrouwbaarheidsinterval**
Typisch gebruik	12	0,698	[0,389; 1,183]
Perfect gebruik	5	0,291	[0,115; 0,650]

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Chloormadinonacetaat (CMA)

Absorptie
Na orale toediening wordt CMA snel en bijna volledig geabsorbeerd. De systemische biobeschikbaarheid van CMA is hoog en is niet onderhevig aan een first-pass metabolisme. Piekconcentraties in het plasma worden bereikt na 1-2 uren.

Distributie
De binding van CMA aan humane plasmaproteïnen, voornamelijk albumine, is meer dan 95%. CMA heeft geen bindingsaffiniteit voor SHBG of CBG. CMA wordt in de eerste plaats in het vetweefsel opgeslagen.

Biotransformatie
Verschillende reductie- en oxidatieprocessen en conjugatie met glucuroniden en sulfaten resulteren in een verscheidenheid aan metabolieten. De voornaamste metabolieten in het menselijke plasma zijn 3α- en 3ß-hydroxy-CMA met biologische halfwaardetijden die wezenlijk niet verschillen van deze van niet-gemetaboliseerd CMA. De 3-hydroxy metabolieten vertonen een gelijkaardige antiandrogene activiteit als CMA zelf. In de urine verschijnen de metabolieten voornamelijk als conjugaten. Na enzymatische splitsing is de voornaamste metaboliet 2α-hydroxy-CMA, naast de 3-hydroxy-metabolieten en de dihydroxy-metabolieten.

Eliminatie
CMA wordt geëlimineerd uit het plasma met een gemiddelde halfwaardetijd van ongeveer 34 uren (na een enkelvoudige dosis) en ongeveer 36-39 uren (na verschillende dosissen). Na orale toediening worden CMA en zijn metabolieten in ongeveer gelijke hoeveelheden zowel renaal als via de feces uitgescheiden.

Ethinylestradiol (EE)

Absorptie
EE wordt snel en bijna volledig geabsorbeerd na orale toediening en gemiddelde piekconcentraties in het plasma worden bereikt na 1,5 uren. Omwille van de presystemische conjugatie en het first-pass metabolisme in de lever is de absolute biobeschikbaarheid slechts ongeveer 40% en is deze onderhevig aan een aanzienlijke inter-individuele variatie (20-65%).

Distributie
De EE plasmaconcentraties die gerapporteerd worden in de literatuur verschillen aanzienlijk. Ongeveer 98% van EE is gebonden aan plasmaproteïnen, bijna exclusief aan albumine.

Biotransformatie
Zoals natuurlijke oestrogenen gebeurt de biotransformatie van EE via hydroxylatie op de aromatische ring (met tussenkomst van cytochroom P-450). De voornaamste metaboliet is 2-hydroxy-EE, die gemetaboliseerd wordt tot andere metabolieten en conjugaten. EE ondergaat presystemische conjugatie, zowel in de mucosa van de dunne darm als in de lever. In de urine worden hoofdzakelijk glucuroniden teruggevonden, en in de gal en het plasma hoofdzakelijk sulfaten.

Eliminatie
De gemiddelde halfwaardetijd in het plasma van EE is ongeveer 12-14 uren. EE wordt uitgescheiden via de nieren en feces met een verhouding 2:3. Het na hydrolyse door intestinale bacteriën in de gal uitgescheiden EE-sulfaat is onderhevig aan enterohepatische circulatie.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

De acute toxiciteit van oestrogenen is laag. Omwille van de uitgesproken verschillen tussen proefdiersoorten en in relatie met mensen, hebben de resultaten van dierstudies met oestrogenen slechts een beperkte voorspellende waarde voor mensen. Ethinylestradiol, een synthetisch oestrogeen dat frequent gebruikt wordt in orale contraceptiva, heeft een embryoletaal effect bij laboratoriumdieren, zelfs in relatief lage dosissen; anomalieën van de urogenitale tractus en feminisatie van de mannelijke foetussen werden geobserveerd. Deze effecten worden beschouwd als soort specifiek.

Chloormadinonacetaat heeft embryoletale effecten vertoond bij konijnen, ratten en muizen. Daarenboven werd teratogeniciteit geobserveerd bij embryotoxische dosissen bij konijnen en reeds in de laagst geteste dosis (1 mg/kg/dag) bij muizen. De significantie van deze bevindingen naar humane toediening toe, is onduidelijk.
Preklinische gegevens uit conventionele studies over chronische toxiciteit, genotoxiciteit en carcinogeen potentieel toonden geen bijzondere risico's aan voor mensen behalve deze die al beschreven zijn in andere rubrieken van de SKP.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Tabletkern
lactose monohydraat,
maïszetmeel,
povidone K 30,
magnesiumstearaat,

Filmomhulling
hypromellose 6 mPa s,
lactose monohydraat,
macrogol 6000,
propyleenglycol,
talk,
titaniumdioxide (E 171),
rood ijzeroxide (E 172).

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 30°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking met 1x21 filmomhulde tabletten
PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking met 3x21 filmomhulde tabletten
PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking met 6x21 filmomhulde tabletten
PVC/PVDC/Aluminium blisterverpakking met 13x21 filmomhulde tabletten

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

BE352554

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: november 2009
Datum van laatste hernieuwing: januari 2019

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

06/2024.

[*]
[1] Zie rubriek “Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen”