

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

*Velvet-ratiopharm® 0,03 mg/2 mg
Filmtabletten*

**2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE
ZUSAMMENSETZUNG**

Jede Filmtablette enthält 0,03 mg Ethinyl-
estradiol und 2,0 mg Dienogest.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wir-
kung: 57,170 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Be-
standteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Aussehen: weiße, runde, linsenförmige
Filmtablette.

4. KLINISCHE ANGABEN**4.1 Anwendungsgebiete**

- Hormonale Kontrazeption
- Behandlung von Frauen mit mittel-
schwerer Akne, die keine Gegenanzeigen
für eine Therapie mit oralen Kontra-
zeptiva aufweisen und bei denen geeig-
nete lokale Behandlungen versagt haben.

Bei der Entscheidung, *Velvet-ratiopharm®*
zu verschreiben, sollten die aktuellen, indivi-
duellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen,
insbesondere im Hinblick auf venöse Throm-
boembolien (VTE), berücksichtigt werden.
Auch sollte das Risiko für eine VTE bei An-
wendung von *Velvet-ratiopharm®* mit dem
anderer kombinierter hormonaler Kontrazepti-
va (KHK) verglichen werden (siehe Ab-
schnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der AnwendungDosierung

Täglich eine *Velvet-ratiopharm®* Filmta-
blette an 21 aufeinanderfolgenden Tagen.

Die Einnahme muss jeden Tag etwa zur glei-
chen Zeit unzerkaut, falls erforderlich mit
etwas Flüssigkeit, erfolgen.

Dem mit dem Wochentag des Einnahme-
beginns beschrifteten Feld der Blisterpa-
ckung (z. B. „Mo“ für Montag) wird die erste
Tablette entnommen.

Die weitere Einnahme erfolgt in Pfeilrichtung,
bis die Blisterpackung aufgebraucht ist.

Während der sich nach 21 Tagen anschlie-
ßenden 7-tägigen Einnahmepause beginnt
gewöhnlich 2 bis 4 Tage nach Einnahme
der letzten Tablette eine Entzugsblutung.

Nach der 7-tägigen Pause wird die Einnah-
me aus der nächsten Blisterpackung fortge-
setzt, und zwar unabhängig davon, ob die
Blutung schon beendet ist oder noch anhält.

Der Empfängnischutz besteht auch wäh-
rend der 7-tägigen Einnahmepausen.

Beginn der Einnahme von *Velvet-
ratiopharm®*

- **Keine vorangegangene Einnahme
von hormonalen Kontrazeptiva im
letzten Monat:**

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zy-
klus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen.
Bei korrekter Einnahme gewähren *Velvet-*

ratiopharm® Empfängnischutz vom ers-
ten Tag der Einnahme an.

Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5
begonnen wird, sollte zusätzlich während
der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme
eine nicht hormonale Verhütungsmethode
(Barrieremethode) angewendet werden.

- **Wechsel von einem anderen Kombi-
nationspräparat zur hormonalen
Kontrazeption (kombiniertes orales
Kontrazeptivum, Vaginalring, trans-
dermales Pflaster):**

Je nach Art des zuvor angewendeten kom-
binierten oralen Kontrazeptivums soll die
Einnahme von *Velvet-ratiopharm®* entwe-
der am Tag nach dem üblichen tablettens-
freien Intervall, das auf die Anwendung der
letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder
am Tag nach der Einnahme der letzten wirk-
stofffreien Tablette des zuvor eingenomme-
nen kombinierten oralen Kontrazeptivums
begonnen werden. Wurde zuvor ein Vagi-
naling oder ein transdermales Pflaster an-
gewendet, so soll mit der Einnahme von
Velvet-ratiopharm® am Tag nach dem üb-
lichen ring- beziehungsweise pflasterfreien
Intervall begonnen werden.

- **Wechsel von einem Gestagen-
monopräparat (Minipille, Implantat,
Injektionspräparat) oder einem Intra-
uterinpeppar:**

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann
an jedem beliebigen Tag gewechselt wer-
den; bei Umstellung von einem Implantat
oder einem Intrauterinpeppar muss die Ein-
nahme von *Velvet-ratiopharm®* am Tag der
Entfernung beginnen; bei Umstellung von
einem Injektionspräparat muss die Einnah-
me zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die
nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall
ist während der ersten 7 Tage der Einnah-
me von *Velvet-ratiopharm®* die Anwen-
dung einer nicht hormonalen Verhütungs-
methode (Barrieremethode) erforderlich.

- **Nach einem Abort im ersten Trimenon**

Es kann sofort mit der Einnahme von *Velvet-
ratiopharm®* begonnen werden. In diesem
Fall sind keine zusätzlichen empfängnisver-
hütenden Maßnahmen erforderlich.

- **Nach einer Geburt oder einem Abort
im zweiten Trimenon (zur Anwendung
in der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6)**

Da in dem unmittelbar auf eine Entbindung
folgenden Zeitraum das Risiko thromboem-
bolischer Ereignisse erhöht ist, sollte die
Einnahme oraler Kontrazeptiva nicht früher
als 21 bis 28 Tage nach einer Geburt bei
nicht stillenden Frauen oder nach einem
Abort im zweiten Trimenon begonnen wer-
den. Während der ersten 7 Einnahmetage
soll zusätzlich eine nicht hormonale Verhü-
tungsmethode (Barrieremethode) angewen-
det werden. Wenn bereits Geschlechtsver-
kehr stattgefunden hat, muss vor Beginn
der Einnahme *Velvet-ratiopharm®* eine
Schwangerschaft ausgeschlossen oder die
erste Monatsblutung abgewartet werden.

Dauer der Anwendung

Velvet-ratiopharm® können solange an-
gewendet werden, wie eine hormonale Ver-
hütungsmethode gewünscht wird und dem

keine gesundheitlichen Risiken entgegen-
stehen (zu regelmäßigen Kontrollunters-
uchungen siehe Abschnitt 4.4).

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Die kontrazeptive Wirksamkeit kann ver-
mindert sein, wenn die regelmäßige Ein-
nahme von *Velvet-ratiopharm®* versäumt
wird.

Wird die Einnahme **einmalig vergessen,
aber innerhalb von 12 Stunden** nach dem
üblichen Einnahmezeitpunkt nachgeholt, ist
der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt.
Alle darauf folgenden Tabletten sind wieder
zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn der Einnahmezeitpunkt um **mehr als
12 Stunden** überschritten wird, ist der
Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewähr-
leistet. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwan-
gerschaft ist umso höher, je näher die ver-
gessene Tablette an dem einnahmefreien
Intervall liegt.

Wenn die auf die vergessene Einnahme
folgende übliche Entzugsblutung ausbleibt,
muss eine Schwangerschaft ausgeschlos-
sen werden, bevor mit einer neuen Blister-
packung begonnen wird.

Für das Vorgehen bei vergessener Ein-
nahme gelten die folgenden zwei Grund-
regeln:

1. Die Einnahme der Tabletten darf nicht
länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme der Tab-
letten über mindestens 7 Tage ist er-
forderlich, um die Hypothalamus-Hy-
pophysen-Ovar-Achse wirkungsvoll zu
unterdrücken.

Daraus ergeben sich bei vergessener Tab-
letteneinnahme folgende Vorgehensweisen:

Die Einnahme der letzten vergessenen Tab-
lette soll so schnell wie möglich nachgeholt
werden, auch wenn dadurch 2 Tabletten an
einem Tag eingenommen werden müssen.
Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann
zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll wäh-
rend der nächsten 7 Tage eine nicht hor-
monale Verhütungsmethode angewendet
werden.

Wenn nur einmal eine Tablette in Woche 2
vergessen wurde, brauchen keine zusätz-
lichen empfängnisverhütenden Maßnahmen
angewendet zu werden.

Wurde mehr als eine Tablette vergessen,
soll bis zum Auftreten der nächsten übli-
chen Entzugsblutung zusätzlich eine nicht
hormonale Verhütungsmethode angewen-
det werden.

1. Wenn weniger als 7 Tage zwischen der
vergessenen Einnahme und der letzten
Tablette der aktuellen Blisterpackung lie-
gen, muss am Tag nach Einnahme der
letzten Tablette dieser Blisterpackung mit
der Einnahme aus der nächsten Blister-
packung begonnen werden (keine Ein-
nahmepause). Es wird dabei wahrschein-
lich nicht zur üblichen Entzugsblutung
bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Blis-
terpackung kommen. Es können aber
gehäuft Durchbruch- bzw. Schmierblu-
tungen auftreten.
2. Alternativ kann die Einnahme weiterer
Tabletten aus der aktuellen Blisterpa-

ckung abgebrochen werden und die Einnahmepause vorgezogen werden. Nach einer Einnahmepause von bis zu 7 Tagen, einschließlich jener Tage, an denen die Einnahme vergessen wurde, wird die Einnahme der Tabletten aus der nächsten Blisterpackung fortgesetzt.

Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall
Bei Erbrechen oder schwerem Durchfall innerhalb der ersten 4 Stunden nach der Einnahme von **Velvet-ratiopharm®** werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und es sollten zusätzliche empfängnisverhütende Maßnahmen angewendet werden. Weiterhin gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei einmaliger vergessener Tabletten-Einnahme (siehe auch Abschnitt 4.2). Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nicht hormonale Verhütungsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

Verschieben der Entzugsblutung
Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletten-einnahme aus der nächsten Blisterpackung **Velvet-ratiopharm®** fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Blisterpackung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es gehäuft zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von **Velvet-ratiopharm®** wie üblich fortgesetzt werden.

Art der Anwendung

Die Einnahme muss jeden Tag etwa zur gleichen Zeit unzerkaut, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, erfolgen.

4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden:

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
 - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z.B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
 - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z.B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
 - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
 - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
 - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung

im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)

- Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
- Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z.B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
- Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
- Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
 - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
 - Schwere Hypertonie
 - Schwere Dyslipoproteinämie
- Raucherinnen (siehe Abschnitt 4.4),
- bestehende oder vorausgegangene Pancreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyceridämie einhergeht,
- bestehende oder vorausgegangene Lebererkrankungen, solange sich die Leberfunktion nicht normalisiert hat (auch Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom),
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren,
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige, maligne Tumoren (z.B. der Mamma oder des Endometriums),
- nicht abgeklärte vaginale Blutungen,
- nicht abgeklärte Amenorrhoe,
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Das Vorliegen eines schwerwiegenden Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann, abhängig von Typ und Schweregrad, eine Gegenanzeige darstellen (siehe Abschnitt 4.4).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von **Velvet-ratiopharm®** sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an Ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von **Velvet-ratiopharm®** beendet werden sollte.

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

Die Anwendung jedes kombinierten hormonalen Kontrazeptivums (KHK) erhöht das Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE) im Vergleich zur Nichtanwendung.

Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Bisher ist nicht bekannt, wie hoch das Risiko mit Velvet-ratiopharm® im Vergleich zu diesen

Arzneimitteln mit dem geringsten Risiko ist. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Velvet-ratiopharm®, wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen, und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.

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

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

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6¹ von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

Begrenzte epidemiologische Daten lassen vermuten, dass das Risiko für eine VTE bei Dienogest-haltigen KHK ähnlich wie bei Levonorgestrel-haltigen KHK ist.

Diese Anzahl an jährlichen VTE ist niedriger als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1–2 % der Fälle tödlich.

Äußerst selten wurde bei Anwenderinnen von KHK über eine Thrombose in anderen Blutgefäßen berichtet, wie z. B. in Venen und Arterien von Leber, Mesenterium, Nieren oder Retina.

Gründe für die sofortige Beendigung der Einnahme von Velvet-ratiopharm® (zusätzlich zu den unter 4.3 genannten Gegenanzeigen):

- eingetretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf,
- erstmaliges Auftreten oder Verschlechterung einer Migräne,
- wenn Kopfschmerzen ungewohnt häufig, anhaltend oder stark auftreten, beziehungsweise sich plötzlich fokale neurologische Symptome entwickeln (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls),
- starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominalen Blutung (mögliche Hinweise auf einen Lebertumor, siehe Abschnitt 4.4),
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Cholestase sowie auf-

¹ Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

fälligen Leberfunktionswerten. Bei eingeschränkter Leberfunktion werden Steroidhormone vermindert metabolisiert.

- akute Entgleisung eines Diabetes mellitus,
- Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrie.

Erkrankungen/Risikofaktoren, die eine besondere ärztliche Überwachung erfordern:

- Herz- und Nierenerkrankungen, da der Wirkstoff Ethinylestradiol zu einer Flüssigkeitsretention führen kann,
- Blutdruckanstieg (auf über 140/90 mmHg),
- Fettstoffwechselstörungen. Bei Anwenderinnen mit Fettstoffwechselstörungen kann Ethinylestradiol, der Östrogenanteil in **Velvet-ratiopharm®**, zu starken Erhöhungen der Plasmalipidgehalte und nachfolgend zu Pankreatitis und anderen Komplikationen führen (siehe auch Abschnitt 4.3).
- vorausgegangene Lebererkrankungen,
- Gallenblasenerkrankungen,
- Migräne,
- Depressionen. Es ist abzuklären, ob die Depression mit der Anwendung von **Velvet-ratiopharm®** in Zusammenhang steht. Gegebenenfalls sind andere, nicht hormonale Verhütungsmethoden anzuwenden.
- verminderte Glukosetoleranz/Diabetes mellitus. Da kombinierte orale Kontrazeptiva die periphere Insulinresistenz und die Glukosetoleranz beeinflussen können, ändert sich möglicherweise die erforderliche Dosis von Insulin oder anderen Antidiabetika.
- Rauchen (siehe Abschnitt 4.4),
- Epilepsie. Bei einer Zunahme epileptischer Anfälle unter **Velvet-ratiopharm®** sollte die Anwendung anderer kontrazeptiver Methoden in Betracht gezogen werden.
- Chorea minor (Sydenham),
- Uterus myomatosus,
- Otosklerose,
- Adipositas,
- Frauen ab 40 Jahre.

Risikofaktoren für VTE

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

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

Siehe Tabelle: Risikofaktoren für VTE

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

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

| Risikofaktor | Anmerkung |
|--|--|
| Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m ²) | Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen. |
| Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren. | In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Velvet-ratiopharm® nicht vorab abgesetzt wurde. |
| Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Eiternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre). | Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird. |
| Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind. | Krebs, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit |
| Zunehmendes Alter | Insbesondere älter als 35 Jahre |

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

Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)

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

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

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

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

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

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

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie

Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

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

Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)

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

Risikofaktoren für ATE

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

Siehe Tabelle auf Seite 4

Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- plötzliche Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Körperseite;
- plötzliche Gehschwierigkeiten, Schwindelgefühl, Gleichgewichtsverlust oder Koordinationsstörungen;
- plötzliche Verwirrtheit, Sprech- oder Verständnisschwierigkeiten;
- plötzliche Sehstörungen in einem oder beiden Augen;
- plötzliche, schwere oder länger anhaltende Kopfschmerzen unbekannter Ursache;
- Verlust des Bewusstseins oder Ohnmacht mit oder ohne Krampfanfall.

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

Tumorerkrankungen

Mamma

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der kombinierten oralen Kontrazeptiva allmählich wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva oder solchen, die früher kombinierte orale Kontrazeptiva eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken.

Zervix

Einige epidemiologische Studien weisen darauf hin, dass die Langzeitanwendung hormonaler Kontrazeptiva bei Frauen, die mit dem humanen Papillomavirus (HPV) infiziert sind, einen Risikofaktor für die Entwicklung eines Zervixkarzinoms darstellt. Es ist jedoch bislang nicht geklärt, in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch andere Faktoren (z.B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der Anwendung mechanischer Verhütungsmethoden) beeinflusst wird (siehe auch Abschnitt 4.4).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

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

Leber

Sehr selten wurde über benigne Leberadenome bei Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva berichtet. In Einzelfällen rupturierten diese und führten zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differenzialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdomineller Blutungen auftreten.

Studien haben ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung von Leberzellkarzinomen bei Langzeitanwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva gezeigt; allerdings ist dieser Tumor extrem selten.

Sonstige Erkrankungen

Bluthochdruck

Über eine Erhöhung des Blutdrucks bei Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva wurde berichtet, besonders bei älteren Frauen und länger dauernder Anwendung. Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit von Bluthochdruck mit dem Gestagengehalt zunimmt. Frauen mit hypertoniebedingten Krankheiten in der Vorgeschichte oder bestimmten Nierenerkrankungen sollte geraten werden, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

Chloasma

Insbesondere bei Frauen mit anamnestisch bekanntem Chloasma gravidarum kann es zu einem Chloasma kommen. Bei Chloasma-Neigung sind daher unter der Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva Sonnenlicht und UV-Strahlung zu meiden.

Hereditäres Angioödem

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Östrogene Symp-

tome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Unregelmäßige Blutungen

Durchbruch- oder Schmierblutungen wurden bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Einnahmedauer von ungefähr drei Monaten sinnvoll. Die Art und Dosis des Gestagens kann hierfür von Bedeutung sein. Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen sollten nicht hormonale Ursachen in Betracht gezogen und, wie bei jeder ungewöhnlichen vaginalen Blutung, geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und einer Schwangerschaft. Wenn beides ausgeschlossen wurde, können **Velvet-ratiopharm®** weiter eingenommen oder zu einem anderen hormonalen Kontrazeptivum gewechselt werden. Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe Abschnitte 4.2 und 4.5).

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn **Velvet-ratiopharm®** vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 eingenommen wurden oder die Entzugsblutung in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Einnahme von **Velvet-ratiopharm®** eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

Nach dem Absetzen von hormonalen Kontrazeptiva kann es längere Zeit dauern, bis wieder ein normaler Zyklus abläuft.

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von **Velvet-ratiopharm®** kann beeinträchtigt sein,

- wenn Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2),
- bei Erbrechen oder Durchfall (siehe Abschnitt 4.2),
- wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Wenn kombinierte orale Kontrazeptiva und Johanniskraut gleichzeitig eingenommen werden, wird eine zusätzliche nicht hormonale Verhütungsmethode empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit **Velvet-ratiopharm®** muss eine vollständige Anamnese (mit Erhebung der Familienanamnese) erfolgen und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von **Velvet-ratiopharm®** im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.

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

Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Galactosämie, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol und Dienogest, den Wirkstoffen von **Velvet-ratiopharm®**, mit anderen Arzneimitteln können die Serumkonzentrationen der beiden Sexualsteroiden erhöhen oder verringern.

Verringerte Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol/Dienogest können zu vermehrten Durchbruchblutungen und Zyklusstörungen führen und die kontrazeptive Wirksamkeit von **Velvet-ratiopharm®** herabsetzen; erhöhte Ethinylestradiol-/Dienogestspiegel im Serum können zu vermehrtem Auftreten und verstärkter Ausprägung von Nebenwirkungen führen.

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in **Velvet-ratiopharm®** enthaltenen Sexualsteroiden verringern:

- alle Mittel, die die gastrointestinale Motilität erhöhen, z. B. Metoclopramid,

- Wirkstoffe, die mikrosomale Enzyme in der Leber induzieren, wie z. B. Rifampicin, Rifabutin, Barbiturate, Antiepileptika (wie Barbexaclon, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Topiramid und Felbamid), Griseofulvin, Modafinil, Johanniskraut (*Hypericum perforatum*). Es wurde berichtet, dass sowohl HIV-Protease-Inhibitoren (z. B. Ritonavir) und Nicht-Nukleoside Reverse Transkriptase Inhibitoren (z. B. Nevirapin) als auch Kombinationen von Beiden, möglicherweise den hepatischen Metabolismus beeinflussen.
- bestimmte Antibiotika (z. B. Ampicillin, Tetracyclin) bei einigen Frauen, möglicherweise über eine Herabsetzung der enterohepatischen Zirkulation von Östrogenen.

Bei gleichzeitiger Therapie mit diesen Wirkstoffen und der Einnahme von **Velvet-ratiopharm®** während der Behandlung und die ersten 7 Tage danach ist zusätzlich eine nicht hormonale Kontrazeptionsmethode anzuwenden.

Für Wirkstoffe, die über eine Induktion hepatisch-mikrosomaler Enzyme die Serumkonzentration der Sexualsteroiden verringern, ist bis zu 28 Tagen nach deren Absetzen eine nicht hormonale Verhütungsmethode zusätzlich anzuwenden. Wenn die gleichzeitige Einnahme von Arzneimitteln mit diesen Wirkstoffen über die letzte Tablette in der Blisterpackung hinausgeht, soll nach der letzten Tablette der angefangenen Blisterpackung ohne die übliche Einnahmepause sofort mit der neuen Blisterpackung begonnen werden.

Ist eine Langzeittherapie mit diesen Wirkstoffen erforderlich, sollte vorzugsweise ganz auf nicht hormonale Verhütungsmethoden zurückgegriffen werden.

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in **Velvet-ratiopharm®** enthaltenen Sexualsteroiden erhöhen:

- Wirkstoffe, die die Sulfatierungen von Ethinylestradiol in der Magen-Darm-Wand hemmen, z. B. Ascorbinsäure oder Paracetamol,
- Atorvastatin (Erhöhung der AUC von Ethinylestradiol um 20 %),
- Wirkstoffe, die die mikrosomalen Enzyme in der Leber hemmen, wie Imidazol-Antimykotika (z. B. Fluconazol), Indinavir und Troleandomycin.

Die in **Velvet-ratiopharm®** enthaltenen Sexualsteroiden können die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen

- über die Hemmung hepatisch-mikrosomaler Enzyme mit der Folge erhöhter Serumkonzentrationen von Wirkstoffen wie z. B. Diazepam (und einigen anderen Benzodiazepinen), Ciclosporin, Theophyllin und Glukokortikoide,
- über die Induktion der hepatischen Glukuronidierung mit der Folge verringerter Serumkonzentrationen z. B. von Clofibrat, Paracetamol, Morphin, Lorazepam (sowie einigen anderen Benzodiazepinen) und Lamotrigin.

In-vitro-Studien ergaben, dass Dienogest in relevanten Konzentrationen Cytochrom-P-450-Enzyme nicht hemmt, sodass von

dieser Seite keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten sind.

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit **Velvet-ratiopharm®** hin überprüft werden.

Der Bedarf an Insulin oder oralen Antidiabetika kann infolge einer Beeinflussung der Glukosetoleranz verändert sein.

Wechselwirkungen mit Laboruntersuchungen

Unter Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva können die Ergebnisse bestimmter Labortests verändert werden, einschließlich derer zur Bestimmung der Leber-, Nebennierenrinden-, Nieren- und Schilddrüsenfunktion, der Plasmaspiegel von Trägerproteinen (z. B. sexualhormonbindendes Globulin [SHBG], Lipoproteine), Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Art und Ausmaß sind zum Teil abhängig von der Dosis der angewendeten Hormone.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**Schwangerschaft**

Velvet-ratiopharm® ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter der Anwendung von **Velvet-ratiopharm®** eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich kein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft Kombinationspräparate zur oralen Kontrazeption eingenommen hatten und bis heute zeigten die meisten epidemiologischen Studien keine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Frühschwangerschaft. Solche Studien wurden mit **Velvet-ratiopharm®** nicht durchgeführt.

Die zur Anwendung von **Velvet-ratiopharm®** während der Schwangerschaft verfügbaren Daten sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen hinsichtlich negativer Auswirkungen von **Velvet-ratiopharm®** auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Fetus bzw. des Neugeborenen zu ermöglichen. Bislang stehen keine relevanten epidemiologischen Daten zur Verfügung.

Tierversuche zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Versuchsergebnisse bei Tieren kann eine unerwünschte hormonelle Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Wirkungen beim Menschen.

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

Stillzeit

Velvet-ratiopharm® sollten nicht in der Stillzeit angewendet werden, da die Milchproduktion reduziert sein kann und geringe Wirkstoffmengen in die Milch übergehen. Wenn möglich, sollten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet werden.

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

Es wurden keine Studien über den Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Schwere unerwünschte Wirkungen bei der Anwenderin siehe Abschnitt 4.4.

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen bei der Anwendung von 0,03 mg Ethinylestradiol/2,0 mg Dienogest zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von mittelschwerer Akne in klinischen Studien (n = 4.942) sind in der folgenden Tabelle zusammengefasst.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10)

Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)

Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)

Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)

Sehr selten (< 1/10.000)

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben.

Siehe Tabelle

Um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben, sind jeweils die am besten zutreffenden MedDRA-Ausdrücke (Version 12.0) aufgelistet worden. Synonyme oder verwandte Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten aber dennoch in Betracht gezogen werden.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Bei Anwenderinnen von KHK wurde ein erhöhtes Risiko für arterielle und venöse thrombotische und thromboembolische Ereignisse einschließlich Myokardinfarkt, Schlaganfall, transitorische ischämische Attacken, Venenthrombose und Lungenembolie beobachtet, die in Abschnitt 4.4 eingehender behandelt werden.

Die folgenden schweren Nebenwirkungen, über die bei Frauen unter kombinierten oralen Kontrazeptiva berichtet wurde, sind in Abschnitt 4.4 beschrieben:

- Venöse thromboembolische Erkrankungen
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Zerebrovaskuläre Ereignisse
- Hypertonie
- Hypertriglyzeridämie
- Änderung der Glukosetoleranz oder Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz
- Lebertumore (gutartig und bösartig)
- Leberfunktionsstörungen
- Chloasma
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Östrogene die Symptome eines Angioödems auslösen oder verstärken.
- Auftreten oder Verschlechtern von Erkrankungen, deren Zusammenhang mit der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva nicht geklärt ist: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteinbildung; Porphyrie; systemischer Lupus erythematosus; hämolytisch urämisches Syndrom; Chorea Sydenham; Herpes gestationis, otosklerosebedingter Hörverlust, Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Zervixkarzinom.

| Systemorganklasse (MedDRA v. 12.0) | Häufig | Gelegentlich | Selten | Nicht bekannt |
|---|---------------|---|---|--|
| Infektionen und parasitäre Erkrankungen | | Vaginitis/Vulvovaginitis, vaginale Candidiasis oder vulvovaginale Pilzinfektionen | Salpingo-Oophoritis, Harnwegsinfektionen, Zystitis, Mastitis, Zervizitis, Pilzinfektionen, Candidiasis, Lippenherpes, Influenza, Bronchitis, Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, virale Infektionen | |
| Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen) | | | uterines Leiomyom, Brustlipom | |
| Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems | | | Anämie | |
| Erkrankungen des Immunsystems | | | Überempfindlichkeit | |
| Endokrine Erkrankungen | | | Virilismus | |
| Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen | | erhöhter Appetit | Anorexie | |
| Psychiatrische Erkrankungen | | depressive Verstimmung | Depression, mentale Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Aggression | Stimmungsveränderungen, verminderte Libido, erhöhte Libido |
| Erkrankungen des Nervensystems | Kopfschmerzen | Schwindel, Migräne | Ischämischer Schlaganfall, zerebrovaskuläre Störungen, Dystonie | |
| Augenerkrankungen | | | trockenes Auge, Augenirritationen, Oscillopsie, Verschlechterung der Sehfähigkeit | Kontaktlinsenunverträglichkeit |
| Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths | | | plötzlicher Hörsturz, Tinnitus, Vertigo, Verschlechterung der Hörfähigkeit | |
| Herzerkrankungen | | | Kardiovaskuläre Störungen, Tachykardie ² | |
| Gefäßerkrankungen | | Hypertonie, Hypotonie | Arterielle Thromboembolie/venöse Thromboembolie, Thrombophlebitis, diastolische Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Hitzewallungen, Venenvarikose, Venenbeschwerden, Venenschmerzen | |

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

| Systemorganklasse (MedDRA v. 12.0) | Häufig | Gelegentlich | Selten | Nicht bekannt |
|--|---------------------------------|---|--|--|
| Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums | | | Asthma, Hyperventilation | |
| Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts | | Abdominalschmerzen ³ , Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe | Gastritis, Enteritis, Dyspepsie | |
| Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes | | Akne, Alopezie, Ausschlag ⁴ , Pruritus ⁵ | allergische Dermatitis, atopische Dermatitis/ Neurodermitis, Ekzem, Psoriasis, Hyperhidrose, Chloasma, Pigmentstörungen/Hyperpigmentation, Seborrhoe, Kopfschuppen, Hirsutismus, Hautveränderungen, Hautreaktionen, Orangenhaut, Spidernävus | Urtikaria, Erythema nodosum, Erythema multiforme |
| Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen | | | Rückenschmerzen, muskuloskeletale Beschwerden, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten | |
| Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse | Brustkorbschmerzen ⁶ | irreguläre Abbruchblutung ⁷ , Zwischenblutungen ⁸ , Brustvergrößerung ⁹ , Brustödem, Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, Ovarialzyste, Beckenschmerzen | Zervikale Dysplasie, Zysten der Adnexa uteri, Schmerzen der Adnexa uteri, Brustzyste, fibrozystische Mastopathie, Dyspareunie, Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen | Brustsekretion |
| Allgemeine Erkrankungen | | Müdigkeit ¹⁰ | Brustkorbschmerzen, periphere Ödeme, influenzaähnliche Erkrankungen, Entzündung, Pyrexie, Reizbarkeit | Flüssigkeitsretention |
| Untersuchungen | | Gewichtsänderungen ¹¹ | Erhöhung der Bluttriglyzeride, Hypercholesterinämie | |
| Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen | | | Manifestation einer asymptomatischen akzessorischen Brust | |

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Zahl der zusätzlichen Erkrankungen im Vergleich zum Gesamtrisiko klein. Ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

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

Symptome einer Überdosierung mit kombinierten oralen Kontrazeptiva bei Erwachsenen und Kindern können umfassen: Übelkeit, Erbrechen, Brustspannen, Benommenheit, Bauchschmerzen, Schläfrigkeit/Müdigkeit; bei Frauen und Mädchen können vaginale Blutungen auftreten. Es gibt kein spezifisches Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen sowie Antiandrogene und Estrogene

ATC-Code: G03AA10 und G03HB

Velvet-ratiopharm® ist ein antiandrogen wirksames Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption, bestehend aus dem Östrogen Ethinylestradiol und dem Gestagen Dienogest.

Die kontrazeptive Wirkung von **Velvet-ratiopharm®** beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Veränderung der vaginalen Sekretion als die wichtigsten anzusehen sind.

Die antiandrogene Wirkung der Kombination von Ethinylestradiol und Dienogest beruht unter anderem auf der Senkung der Androgenkonzentration im Serum. In einer multizentrischen Studie mit **Velvet-ratiopharm®** konnte eine wesentliche Besserung bei Symptomen von leichter bis mittelschwerer Akne sowie eine günstige Beeinflussung der Seborrhoe nachgewiesen werden.

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol ist ein potentes oral wirksames synthetisches Östrogen. Wie das natürlich vorkommende Estradiol wirkt Ethinylestradiol auf die Epithelien der weib-

lichen Genitalorgane proliferativ. Es stimuliert die Produktion des Zervixschleims, vermindert seine Viskosität und steigert seine Spinnbarkeit. Ethinylestradiol fördert das Wachstum der Ductus lactiferi und hemmt die Laktation. Ethinylestradiol stimuliert die extrazelluläre Flüssigkeitsretention. Ethinylestradiol beeinflusst Parameter des Fett- und Kohlenhydratstoffwechsels, der Hämostase, des Renin-Angiotensin-Aldosteron-Systems sowie die Serumbindungsproteine.

Dienogest

Dienogest ist ein 19-Nortestosteronderivat mit einer im Vergleich zu anderen synthetischen Gestagenen 10- bis 30-mal geringeren *In-vitro*-Affinität zum Progesteronrezeptor. *In-vivo*-Daten bei Tieren zeigten eine starke gestagene Wirkung und eine antiandrogene Wirkung. Dienogest hat *in-vivo* keine signifikante androgene, mineralokortikoide oder glukokortikoide Wirkung.

Die Ovulationshemmdosis von Dienogest allein wurde mit 1 mg/Tag bestimmt.

² Einschließlich Erhöhung der Herzfrequenz

³ Einschließlich Schmerzen im oberen und unteren Abdomen, Beschwerden/Blähungen

⁴ Einschließlich makuläres Exanthem

⁵ Einschließlich generalisierter Pruritus

⁶ Einschließlich Brustbeschwerden und Brustspannen

⁷ Einschließlich Menorrhagie, Hypomenorrhoe, Oligomenorrhoe und Amenorrhoe

⁸ Bestehend aus vaginaler Hämorrhagie und Metrorrhagie

⁹ Einschließlich Brustanschwellung/Schwellung

¹⁰ Einschließlich Asthenie und Unwohlsein

¹¹ Einschließlich Gewichtszunahme, -abnahme und -schwankungen

5.2 Pharmakokinetische EigenschaftenEthinylestradiol**Resorption**

Ethinylestradiol wird nach der Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 67 pg/ml werden ca. 1,5 bis 4 Stunden nach Einnahme einer Velvet-ratiopharm® Filmtablette erreicht. Während der Resorption und des First-pass-Effektes in der Leber wird Ethinylestradiol umfassend metabolisiert, was zu einer mittleren oralen Bioverfügbarkeit von ca. 44 % führt.

Verteilung

Ethinylestradiol wird ausgeprägt (etwa 98 %), aber nicht-spezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von sexualhormon-bindendem Globulin (SHBG). Das absolute Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8–8,6 l/kg.

Biotransformation

Ethinylestradiol wird durch präsystemische Konjugation in der Schleimhaut des Dünndarms und in der Leber abgebaut. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert; dabei werden verschiedene hydroxylierte und methylierte Metabolite gebildet, die als freie Metaboliten oder als Glucuronid- oder Sulfat-Konjugate im Serum nachweisbar sind. Ethinylestradiol unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf.

Elimination

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol sinken in zwei Phasen, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10–20 Stunden gekennzeichnet sind.

Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden über den Urin und die Galle in einem Verhältnis von 4:6 ausgeschieden.

Dienogest**Resorption**

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von 51 pg/ml werden nach ca. 2,5 Stunden nach einmaliger Einnahme einer Velvet-ratiopharm® Filmtablette erreicht. Eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 96 % wurde in Kombination mit Ethinylestradiol nachgewiesen.

Verteilung

Dienogest wird an das Serumalbumin gebunden und bindet nicht an SHBG oder kortikosteroidbindendes Globulin (CBG). Ungefähr 10 % der Gesamtserumwirkstoffkonzentrationen liegen als freies Steroid vor. 90 % sind unspezifisch an Albumin gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Dienogest liegt im Bereich von 37 bis 45 l.

Biotransformation

Dienogest wird vorwiegend durch Hydroxylierung und durch Konjugation zu endokrinologisch weitgehend inaktiven Metaboliten abgebaut. Diese Metaboliten werden sehr schnell aus dem Plasma eliminiert, sodass neben dem unveränderten Dienogest im menschlichen Plasma kein wesentlicher Metabolit gefunden wurde. Die totale

Clearance (Cl/F) nach einmaliger Gabe liegt bei 3,6 l/h.

Elimination

Die Dienogest-Serumspiegel sinken mit einer Halbwertszeit von ca. 9 Stunden ab. Nur vernachlässigbare Mengen Dienogest werden renal in unveränderter Form ausgeschieden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg Dienogest pro kg Körpergewicht beträgt das Verhältnis von renaler zu fäkaler Exkretion 3:2. Innerhalb von 6 Tagen werden ca. 86 % der applizierten Dosis eliminiert, wobei der Hauptteil, d. h., 42 % in den ersten 24 Stunden hauptsächlich über den Urin ausgeschieden wird.

Fließgleichgewicht (Steady State)

Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch den SHBG-Spiegel beeinflusst. Bei täglicher Einnahme steigen die Serum-Wirkstoffspiegel ungefähr um das 1,5-fache und erreichen nach 4-tägiger Verabreichung den Steady State.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Das Toxizitätsprofil von Ethinylestradiol ist gut bekannt.

Wegen ausgeprägter Speziesunterschiede besitzen tierexperimentelle Untersuchungsergebnisse mit Östrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits in relativ geringer Dosierung einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen mit Dienogest ergaben die typischen Gestagenwirkungen, wie z. B. erhöhte Prä- und Postimplantationsverluste, Verlängerung der Trächtigkeit und erhöhte neonatale Mortalität bei den Nachkommen. Nach hohen Dosen von Dienogest in der späten Trächtigkeit und während der Laktation, war die Fertilität der Nachkommen beeinträchtigt.

Die im Rahmen von konventionellen Studien erhobenen präklinischen Daten zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität und Karzinogenität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen, abgesehen von den Informationen, die bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführt sind und generell für eine Einnahme von Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption zutreffen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Povidon (K 30)
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph. Eur.)
Magnesiumstearat (Ph. Eur.) [pflanzlich]

Tablettenfilm:

Hypromellose
Hyprolose
Talkum
Hydriertes Baumwollsaamenöl
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 30 °C lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/PVDC-Aluminium) mit 1 × 21 Filmtabletten, 3 × 21 Filmtabletten oder 6 × 21 Filmtabletten in Faltschachtel.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

ratiopharm GmbH
Graf-Arco-Str. 3
89079 Ulm

8. ZULASSUNGSNUMMER

84435.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
31. Oktober 2012

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2014

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

Zusätzliche Angaben der Firma ratiopharm GmbH
zur Bioverfügbarkeit von Velvet-ratiopharm® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten

Für **Velvet-ratiopharm® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten** wurde im Jahr 2009 eine Bioverfügbarkeitsstudie an 24 Probandinnen im Vergleich zu einem Referenzpräparat durchgeführt. Die Studie brachte folgende Ergebnisse:

Tab. 1:

Pharmakokinetische Parameter von **Ethinylestradiol** nach Einmalgabe von 1 Filmtablette **Velvet-ratiopharm® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat:

| | Velvet-ratiopharm® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten (MW ± SD) | Referenzpräparat (MW ± SD) |
|-------------------|---|-------------------------------|
| C_{max} [pg/ml] | 62,69 ± 13,45 | 63,12 ± 15,23 |
| AUC [h × pg/ml] | 642,95 ± 212,10 | 651,01 ± 245,73 |

Tab. 2:

Pharmakokinetische Parameter von **Dienogest** nach Einmalgabe von 1 überzogenen Tablette **Velvet-ratiopharm® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten** bzw. Referenzpräparat:

| | Velvet-ratiopharm® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten (MW ± SD) | Referenzpräparat (MW ± SD) |
|-------------------|---|-------------------------------|
| C_{max} [ng/ml] | 68,15 ± 20,05 | 74,51 ± 19,86 |
| AUC [h × ng/ml] | 745,81 ± 216,60 | 745,26 ± 190,79 |

C_{max} maximale Plasmakonzentration
AUC Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve
MW Mittelwert
SD Standardabweichung

Siehe Abbildungen

Die mittlere relative Bioverfügbarkeit von **Velvet-ratiopharm® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten** im Vergleich zum Referenzpräparat beträgt für Ethinylestradiol 98,8 % und für Dienogest 100,1 % (berechnet aus den arithmetischen Mittelwerten s. o.).

Die statistische Bewertung der pharmakokinetischen Zielgrößen AUC, C_{max} und t_{max} dieser Studie beweist Bioäquivalenz zum Referenzpräparat.

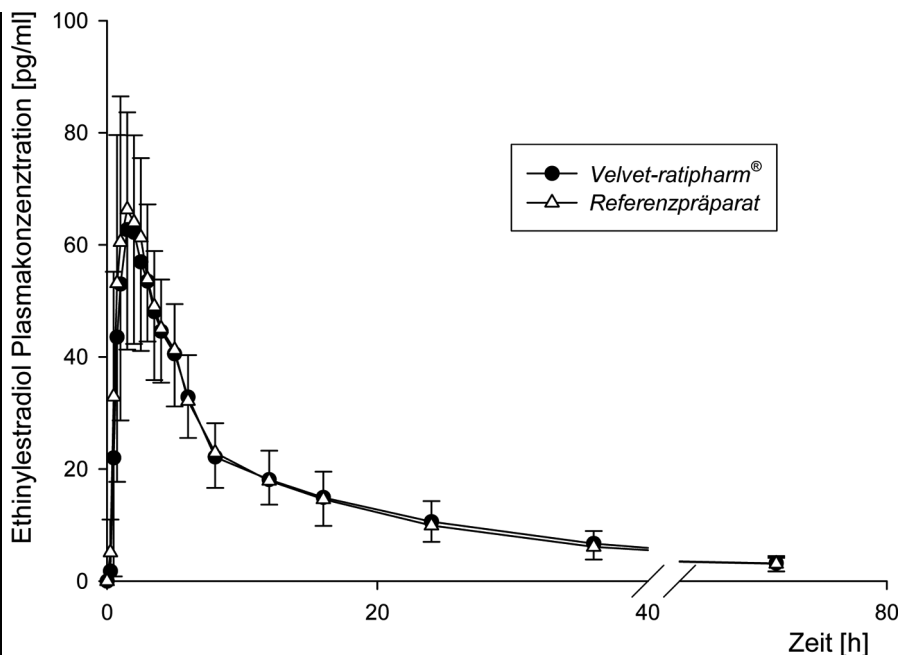


Abb. 1: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Ethinylestradiol** nach Einmalgabe von 1 **Velvet-ratiopharm® 0,03 mg/2 mg Filmtablette** bzw. Referenzpräparat.

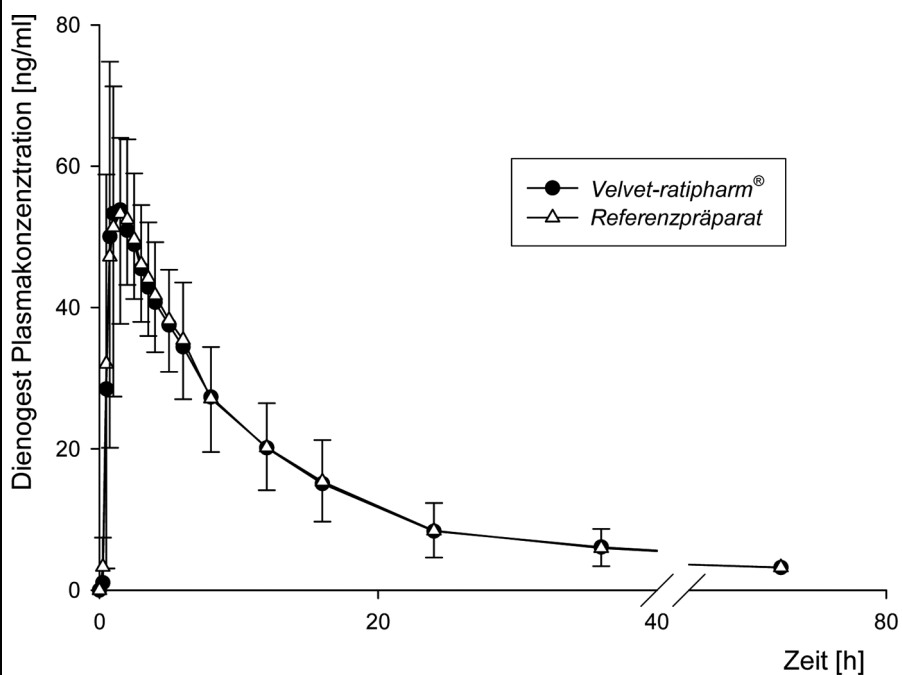


Abb. 2: Mittelwerte und Standardabweichungen der Plasmakonzentration von **Dienogest** nach Einmalgabe von 1 **Velvet-ratiopharm® 0,03 mg/2 mg Filmtablette** bzw. Referenzpräparat.