

## 1. Bezeichnung des Arzneimittels

Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten

## 2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

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

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

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. Darreichungsform

Filmtablette

Weiß, runde, beidseitig gewölbte Filmtablette.

## 4. Klinische Angaben

### 4.1 Anwendungsgebiete

- Hormonale Kontrazeption
- Behandlung von mittelschwerer Akne nach Versagen von geeigneten lokalen Behandlungen, nur bei denjenigen Frauen die ein orales Kontrazeptivum zur Geburtenkontrolle möchten und die keine Gegenanzeigen für eine Therapie mit kombinierten oralen Kontrazeptiva aufweisen.

Bei der Entscheidung, Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten zu verschreiben, sollten die aktuellen, individuellen Risikofaktoren der einzelnen Frauen, insbesondere im Hinblick auf venöse Thromboembolien (VTE), berücksichtigt werden. Auch sollte das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten mit dem anderen kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Täglich 1 Filmtablette Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten an 21 aufeinander folgenden Tagen.

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

Dem mit dem Wochentag des Einnahmebeginns beschrifteten Feld der Blisterpackung (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 anschließenden 7-tägigen Einnahmepause beginnt gewöhnlich 2 bis 4 Tage nach der Einnahme der letzten Tablette eine Entzugsblutung.

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

Der Empfängnischutz besteht auch während der 7-tägigen Einnahmepausen.

Beginn der Einnahme von Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten

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

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen. Bei korrekter Einnahme besteht Empfängnischutz vom ersten Tag der Einnahme an. Wenn die Einnahme zwischen Tag 2 und 5 begonnen wird, sollte zusätzlich während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme eine nichthormonale Methode zur Kontrazeption (Barriermethode) angewendet werden.

- **Wechsel von einem anderen Kombinationspräparat zur hormonalen Kontrazeption (kombiniertes orales Kontrazeptivum – KOK, Vaginalring, transdermales Pflaster):**

Die Einnahme von Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten soll am Tag nach der üblichen Einnahmepause oder nach dem Placebotabletten-Intervall des vorherigen KOK begonnen werden.

Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, so sollte mit der Einnahme von Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens jedoch zum Zeitpunkt, an dem die nächste Anwendung erfolgen sollte.

- **Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Implantat, Injektionspräparat) oder einem Intrauterin-pessar:**

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden; die Umstellung von einem Implantat oder einem Intrauterin-pessar muss am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt erfolgen, an dem die nächste Injektion fällig wäre. In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Einnahme von Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten zusätzlich die Anwendung einer nichthormonalen Verhütungsmethode (Barriermethode) erforderlich.

- **Nach einem Abort im ersten Trimenon**  
Es kann sofort mit der Einnahme von Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden 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 thromboembolischer 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 werden. Während der ersten 7 Einnahmetage soll zusätzlich eine nichthormonale Verhütungsmethode (Barriermethode) angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

## Dauer der Anwendung

Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten kann solange angewendet werden, wie eine hormonale Methode der Kontrazeption gewünscht wird und dem keine gesundheitlichen Risiken entgegenstehen (zu regelmäßigen Kontrolluntersuchungen siehe Abschnitt 4.4).

## Vorgehen bei vergessener Einnahme

Ist die Einnahme weniger als 12 Stunden zu spät erfolgt, wird der Konzeptionsschutz dadurch nicht beeinträchtigt. Die Tabletteneinnahme soll so bald wie möglich nachgeholt und die nächsten Tabletten zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn die Einnahmezeit um mehr als 12 Stunden überschritten wurde, kann der Konzeptionsschutz herabgesetzt sein. Als Vorgangsweise beim Vergessen von Tabletten sind grundsätzlich 2 Basisregeln zu beachten:

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

Daraus ergeben sich bei vergessener Tabletteneinnahme folgende Vorgehensweisen:

### Woche 1

Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll jedoch zusätzlich eine Barriermethode, zum Beispiel ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher diese im Bereich des einnahmefreien Intervalls liegen.

### Woche 2

Die Einnahme der vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass 2 Tabletten zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme an den der ersten vergessenen Tablette vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. Wenn jedoch mehr als 1 Tablette vergessen wurde, soll die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

### Woche 3

Aufgrund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause kann ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet werden. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeschemas kann jedoch einem verminderten Konzeptionsschutz noch vorgebeugt werden. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher Kontrazeption.

tiver Maßnahmen, vorausgesetzt, dass die Tabletteneinnahme an den der ersten vergessenen Tablette vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgte. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die erste dieser 2 Möglichkeiten befolgt und zusätzliche Schutzmaßnahmen in den nächsten 7 Tagen angewendet werden:

1. Die Anwenderin soll die letzte vergessene Tablette sobald sie sich daran erinnert einnehmen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus dem nächsten Blister wird direkt nach Aufbrauchen des aktuellen Blisters begonnen, d.h. zwischen den beiden Blistern soll keine Unterbrechung sein. Es ist unwahrscheinlich, dass es bis zum Ende des zweiten Blisters zu einer Abbruchblutung kommt; allerdings können noch während der Tabletteneinnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es kann auch ein Abbruch der Tabletteneinnahme aus dem aktuellen Blister empfohlen werden, mit einer anschließenden Einnahmepause von bis zu 7 Tagen, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet. Danach wird mit der Tabletteneinnahme aus dem neuen Blister begonnen.

Nach vergessener Tabletteneinnahme mit anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung in der ersten Einnahmepause sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

### Verhalten bei Erbrechen oder Durchfall

Bei schweren gastrointestinalen Störungen ist die Resorption möglicherweise unvollständig und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind erforderlich. Bei Erbrechen innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach Tabletteneinnahme soll so rasch wie möglich eine neue Tablette eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden vergehen, ist laut Empfehlung betreffend vergessener Tabletten des Abschnittes 4.2 „Vorgehen bei vergessener Einnahme“ vorzugehen. Falls der gewohnte Einnahmerhythmus beibehalten werden soll, muss (müssen) die Ersatztablette(n) aus einem anderen Blister entnommen werden. Bei anhaltenden oder wiederkehrenden gastrointestinalen Störungen sollten zusätzlich nicht-hormonale Kontrazeptionsmethoden angewendet und der Arzt informiert werden.

### Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletteneinnahme aus der nächsten Blisterpackung Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten 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 Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten wie üblich fortgesetzt werden.

Zum Verschieben der Entzugsblutung auf einen anderen als den nach dem Einnahme-

schema bisher üblichen Wochentag, kann empfohlen werden, die bevorstehende Einnahmepause um eine beliebige Anzahl von Tagen zu verkürzen. Je kürzer das Intervall, desto größer ist die Wahrscheinlichkeit des Ausbleibens einer Abbruchblutung sowie für Durchbruch- bzw. Schmierblutungen während der Einnahme aus dem folgenden Blister (wie beim Hinauszögern der Entzugsblutung).

### 4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden. Sollte eine der aufgelisteten Erkrankungen zum ersten Mal während der Einnahme auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - o Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z.B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - o 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
  - o Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - o Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - o Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z.B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z.B. Angina pectoris)
  - o Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z.B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - o Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z.B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
  - o Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
  - o 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
- 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

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 Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten 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 Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten 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 Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten 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 Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten, 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, erleben im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Epidemiologische Studien mit Frauen, die 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 6<sup>1</sup> von 10.000 Frauen, die

<sup>1</sup> Mittelwert der Spannweite 5–7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

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.

## 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).

Velafee® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen Risiko für eine Venenthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle rechts oben

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

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „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;

**Tabelle: Risikofaktoren für VTE**

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu.  Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
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 Velafee® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten nicht vorab abgesetzt wurde.
Familiäre Vorbelastung (jede venöse Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, z. B. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind.	Krebs, systemischer Lupus erythematoses, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellenkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

- 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). Velafee® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risi-

kofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Siehe Tabelle 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) hin.



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 <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematosus.

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.

Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder multipler Risikofaktoren für venöse oder arterielle Erkrankungen kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen.

#### 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**

In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde bei Langzeitanwendung von KOK (> 5 Jahre) über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Zervixkarzinoms berichtet.

Kontrovers diskutiert wird nach wie vor in welchem Ausmaß dieses Ergebnis durch das Sexualverhalten und andere Faktoren, wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV), beeinflusst wird.

##### **Leber**

In seltenen Fällen wurde über benigne Lebertumoren und noch seltener über maligne Lebertumoren bei KOK-Anwenderinnen berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen unter KOK-Anwendung starke Oberbauchschmerzen, eine Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten.

##### **Sonstige Erkrankungen**

Frauen mit einer Hypertriglyceridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können unter der Einnahme eines KOK ein erhöhtes Risiko für das Auftreten einer Pankreatitis haben.

Obwohl bei vielen Frauen, die ein KOK verwenden, von einem geringfügigen Blutdruckanstieg berichtet wurde, ist ein klinisch relevanter Blutdruckanstieg selten. Entwickelt sich aber unter der Anwendung von KOK eine andauernde klinisch signifikante Hypertonie, sollen diese vorsichtshalber abgesetzt und die Hypertonie behandelt werden. Gegebenenfalls kann die neuerliche Einnahme des KOK erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben. Wenn unter der Anwendung eines KOK bei bereits bestehender Hypertonie anhaltend erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine antihypertensive Therapie ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden.

Über ein Auftreten bzw. eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter KOK-Anwendung berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: Cholestase-bedingter Ikterus und/oder Pruritus; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematosus; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.

Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Symptome eines Angioödems hervorrufen oder verschlechtern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Einnahme des KOK erforderlich machen, bis die Parameter für die Leberfunktion wieder im Normbereich liegen. Ein Wiederauftreten eines in einer vorangegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidalen Sexualhormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen des KOK erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glukosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise für eine Notwendigkeit zur Änderung des Therapieplans bei Diabetikerinnen vor, welche niedrig dosierte KOK (< 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden. Dennoch sollen Diabetikerinnen, insbesondere in der ersten Zeit der KOK-Anwendung, sorgfältig überwacht werden.

Unter KOK-Anwendung wurde über eine Verschlechterung endogener Depressionen, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Chloasma kann gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit einer Veranlagung für Chloasma sollten während der KOK-Einnahme Sonnenlicht oder ultraviolette Bestrahlung meiden.

##### **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 nichthormonale 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, kann Velafee® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten 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 Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 eingenommen wurde oder die Entzugsblutung in zwei aufeinander folgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung 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 Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten 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 nichthormonale Verhütungsmethode empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

#### Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten muss eine vollständige Anamnese (inklusive Familienanamnese) erhoben und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten 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 gründliche und vollständige medizinische Untersuchung sollte während der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva regelmäßig wiederholt werden. Regelmäßige klinische Kontrollen sind vor allem deshalb wichtig, weil Gegenanzeigen (z.B. transitorische ischämische Attacken) oder Risikofaktoren (z.B. venöse oder arterielle Thrombosen in der Familienanamnese) unter Umständen während der Einnahme von Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten zum ersten Mal auftreten könnten. Der Umfang und die Häufigkeit dieser Kontrollen sollten individuell festgelegt werden. Insbesondere sollten dabei die folgenden Untersuchungen durchgeführt werden: Blutdruckmessung, Untersuchung der Mammæ, des Abdomens und der Beckenorgane einschließlich Zervixzytologie sowie Bestimmung relevanter Laborparameter.

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.

Dieses Arzneimittel enthält 57,17 mg Lactose-Monohydrat. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Galactosämie, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Wechselwirkungen von Ethinylestradiol und Dienogest, den Wirkstoffen von Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten, mit anderen Arzneimitteln können die Serumkonzentrationen der beiden Sexualsteroiden erhöhen oder erniedrigen.

Erniedrigte Serumkonzentrationen von Ethinylestradiol/ Dienogest können zu vermehrten Durchbruchblutungen und Zyklusstörungen führen und die kontrazeptive Wirksamkeit von Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten herabsetzen; erhöhte Ethinylestradiol-/ Dienogestspiegel im Serum können zu vermehrtem Auftreten und verstärkter Ausprägung von Nebenwirkungen führen.

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten enthaltenen Sexualsteroiden erniedrigen

- 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 Barbexaon, Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenytoin, Primidon, Topiramat und Felbamate), 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, Efavirenz) als auch Kombinationen von Beiden, möglicherweise den hepatischen Metabolismus beeinflussen.
- bestimmte Antibiotika (z.B. Ampicillin, Tetracyclin), möglicherweise über eine Herabsetzung der enterohepatischen Zirkulation von Estrogenen.

Bei gleichzeitiger Therapie mit diesen Wirkstoffen und der Einnahme von Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten soll während der Behandlung und die ersten 7 Tage danach zusätzlich eine nichthormonale Kontrazeptionsmethode angewendet werden. Für Wirkstoffe, die über eine Induktion hepatisch-mikrosomaler Enzyme die Serumkonzentration der Sexualsteroiden erniedrigen, ist während der Begleitbehandlung und 28 Tage nach deren Absetzen eine nichthormonale 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 nichthormonale Verhütungsmethoden zurückgegriffen werden.

#### Einfluss von Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten auf andere Arzneimittel

Orale Verhütungsmittel wie Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebkonzentrationen entweder ansteigen (z.B. Cyclosporin) oder abnehmen (z.B. Lamotrigin).

*In-vitro*-Studien ergaben, dass Dienogest in relevanten Konzentrationen Cytochrom-P-450-Enzyme nicht hemmt, so dass von dieser Seite keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten sind.

Die Fachinformationen der jeweils verordneten Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen mit Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten 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

Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten darf während der Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Vor Beginn der Anwendung des Arzneimittels ist eine Schwangerschaft auszuschließen. Tritt unter der Anwendung eine Schwangerschaft ein, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen.

In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft ein KOK eingenommen hatten noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme eines KOK in der Frühschwangerschaft. Solche Studien wurden mit Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten nicht durchgeführt.

Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Versuchsergebnisse bei Tieren können unerwünschte Wirkungen, welche auf die hormonellen Effekte der Wirkstoffe zurückzuführen sind, nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK 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 bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Stillzeit

Velafee® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten sollte nicht in der Stillzeit angewendet werden. Die Laktation kann durch ein KOK beeinflusst werden, da dieses zu einer Reduktion der Milchmenge und einer veränderten Zusammensetzung der Muttermilch führen kann. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können unter KOK-Anwendung in die Muttermilch übergehen und Auswirkungen auf das Kind haben. Daher sollte die Anwendung eines KOK im Allgemeinen nicht vor dem vollständigen Abstillen empfohlen werden.

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

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

#### 4.8 Nebenwirkungen

In der nachfolgenden Tabelle werden den unerwünschten Wirkungen Häufigkeiten zugeordnet. Diese basieren auf den Häufigkeiten von Nebenwirkungen, die in klinischen Studien (3.590 einbezogene Frauen) mit Ethinylestradiol/Dienogest berichtet wurden.

Bei den Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

**Sehr häufig** ( $\geq 1/10$ )

**Häufig** ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ )

**Gelegentlich** ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ )

**Selten** ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ )

**Sehr selten** ( $< 1/10.000$ )

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

Die folgenden unerwünschten Wirkungen sind während der Anwendung von Ethinylestradiol/Dienogest in klinischen Studien berichtet worden. Siehe Tabelle unten

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.

**Weiterhin wurden unter Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva folgende Nebenwirkungen berichtet (siehe Abschnitt 4.4):**

- Änderung der Glukosetoleranz oder Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz
- Lebertumore (gutartig und bösartig)
- Leberfunktionsstörungen
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der KOK-Einnahme nicht eindeutig ist: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteinbildung; Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Porphyrie, systemischer Lupus

Systemorganklassen	Nebenwirkungshäufigkeit			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis/ Vulvovaginitis, vaginale Candidiasis oder vulvovaginale Pilzinfektionen	Salpingo-Oophoritis, Harnwegsinfektionen, Zystitis, Endometritis, 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	
Endokrine Erkrankungen			Virilismus	
Erkrankungen des Immunsystems			allergische Reaktionen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		erhöhter Appetit	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung	Depression, mentale Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Aggression, Gleichgültigkeit	Stimmungsveränderungen, verminderte Libido, erhöhte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Migräne, Benommenheit, Nervosität	Ischämischer Schlaganfall, zerebrovaskuläre Störungen <sup>11</sup> , Dystonie	
Augenerkrankungen			Trockenes Auge, Augenirritationen, Oscillopsie, Verschlechterung der Sehfähigkeit, Konjunktivitis	Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Plötzlicher Hörsturz, Tinnitus, Vertigo, Verschlechterung der Hörfähigkeit	
Herzerkrankungen			Kardiovaskuläre Störungen, Tachykardie <sup>1</sup>	

Fortsetzung auf Seite 7

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklassen	Nebenwirkungshäufigkeit			
	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Gefäßerkrankungen		Hypertonie <sup>11</sup> , Hypotonie	Venöse thromboembolische Erkrankungen (VTE) <sup>11</sup> und arterielle thromboembolische Erkrankungen (ATE) <sup>11</sup> : Thrombophlebitis, Thrombose/Lungenembolie, diastolische Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Hitzewallungen, Venenvarikose, Venenbeschwerden, Venenschmerzen, Hämatome	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Hyperventilation	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen <sup>2</sup> , Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Gastritis, Enteritis, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Alopezie, Ausschlag <sup>3</sup> , Pruritus <sup>4</sup>	Allergische Dermatitis, atopische Dermatitis, Neurodermatitis, Ekzem, Psoriasis, Hyperhidrose, Chloasma <sup>11</sup> , Pigmentstörungen/Hyperpigmentation, Seborrhoe, Kopfschuppen, Hirsutismus, Hautveränderungen, Hautreaktionen, Orangerhaut, Spidernävus, Hypertrichose	Urtikaria, Erythema nodosum, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen, muskuloskeletale Beschwerden, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen <sup>5</sup>	Irreguläre Abbruchblutung <sup>6</sup> , Zwischenblutungen <sup>7</sup> , Brustvergrößerung <sup>8</sup> , Brustödem, Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, Ovarialzysten, Beckenschmerzen, Veränderungen der vaginalen Sekretion	Zervikale Dysplasie, Zysten der Adnexa uteri, Schmerzen der Adnexa uteri, Brustzyste, fibrozystische Mastopathie, Dyspareunie, Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen	Brustsekretion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit <sup>9</sup> , Schwäche	Influenzaähnliche Symptome, Brustkorbschmerzen, periphere Ödeme, Entzündung, Pyrexie, Reizbarkeit	Flüssigkeitsretention
Untersuchungen		Gewichtsänderungen <sup>10</sup>	Erhöhung der Bluttriglyzeride <sup>11</sup> , Hypercholesterolemie	
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			Manifestation einer asymptomatischen akzessorischen Brust	

<sup>1</sup> einschließlich Erhöhung der Herzfrequenz<sup>2</sup> einschließlich Schmerzen im oben und unten Abdomen, abdominale Beschwerden, Blähungen<sup>3</sup> einschließlich makuläres Exanthem<sup>4</sup> einschließlich generalisierter Pruritus<sup>5</sup> einschließlich Brustbeschwerden und Brustspannen<sup>6</sup> einschließlich Menorrhagie, Hypomenorrhoe, Oligomenorrhoe und Amenorrhoe<sup>7</sup> bestehend aus vaginaler Hämorrhagie und Metrorrhagie<sup>8</sup> einschließlich Brustanschwellung/Schwellung<sup>9</sup> einschließlich Asthenie und Unwohlsein<sup>10</sup> einschließlich Gewichtszunahme, -abnahme und -schwankungen<sup>11</sup> siehe Abschnitt 4.4



# Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten



erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus; otosklerosebedingter Hörverlust, Zervixkarzinom.

- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

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 KOK 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](http://www.bfarm.de), anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Die akute orale Toxizität von Ethinylestradiol und Dienogest ist gering. 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 Kombination, ATC-Code: G03AA

Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten ist ein Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption, bestehend aus dem Estrogen Ethinylestradiol und dem Gestagen Dienogest.

Die kontrazeptive Wirkung von Velafée® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Veränderung der vaginalen Sekretion als die wichtigsten anzusehen sind.

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/d bestimmt.

Die antiandrogene Wirkung der Kombination von Ethinylestradiol und Dienogest beruht unter anderem auf der Senkung der Androgenkonzentration im Serum. In einer multizentrischen Studie konnte bei Anwendung von 0,03 mg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest eine wesentliche Besserung bei Symptomen von leichter bis mittelschwerer Akne sowie eine günstige Beeinflussung der Seborrhoe nachgewiesen werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

### Ethinylestradiol

#### Resorption

Ethinylestradiol wird nach der Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 67 pg/ml werden nach ca. 1,5 bis 4 Stunden erreicht. Während der Resorption und des Firstpass-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 sexualhormonbindendem 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.

Die Eliminationshalbwertszeit der Metaboliten beträgt ungefähr 1 Tag.

#### Steady-state-Bedingungen

Steady-state-Bedingungen werden in der 2. Hälfte des Behandlungszyklus erreicht, wenn die Serumspiegel von Ethinylestradiol etwa 2mal höher im Vergleich zur Einzeldosis sind.

### Dienogest

#### Resorption

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von 51 ng/ml werden nach ca. 2,5 Stunden nach einmaliger Einnahme 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

cortikosteroidbindendes 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 Dienogestserumspiegel 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.

#### Steady-state-Bedingungen

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

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Präklinische Studien mit Ethinylestradiol und Dienogest ergaben die erwarteten estrogenen und gestagenen Effekte.

Präklinische Daten basierend auf üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenem Potential und Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf besondere Risiken für die Anwendung beim Menschen. Es ist jedoch zu bedenken, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

## 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]

#### Filmüberzug

AquaPolish white bestehend aus:  
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 21 Filmtabletten, 3 × 21 Filmtabletten oder 6 × 21 Filmtabletten in einer Faltschachtel.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Keine besonderen Anforderungen.

**7. Inhaber der Zulassung**

Exeltis Germany GmbH  
Adalperostraße 84  
85737 Ismaning  
Telefon: 089 4520529-0  
Telefax: 089 4520529-99

**8. Zulassungsnummer**

85862.00.00

**9. Datum der Erteilung der Zulassung**

11. Januar 2012

**10. Stand der Information**

März 2015

**11. Verkaufsabgrenzung**

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt