

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Velafee® 0,03 mg/2 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Wirkstoffe: Ethinylestradiol, Dienogest

Eine Filmtablette enthält:

Ethinylestradiol	0,03 mg
Dienogest	2,0 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung: Lactose-Monohydrat (60,90 mg)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette.

Weiß, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von ca. 5,0 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

- Orale Kontrazeption
- Behandlung von mittelschwerer Akne nach Versagen geeigneter topischer Therapien oder einer oralen Antibiotikabehandlung bei Frauen, die sich für die Anwendung eines oralen Kontrazeptivums entscheiden.

Bei der Entscheidung, Velafee® 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 Velafee® mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung und Art der Anwendung

Täglich eine Tablette Velafee® an 21 aufeinander folgenden Tagen.

Die Tabletteneinnahme muss jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, 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 Empfängnisschutz besteht auch während der 7-tägigen Einnahmepausen.

Beginn der Einnahme von Velafee®

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

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des Zyklus (1. Tag der Monatsblutung) begonnen.

Bei korrekter Einnahme besteht Empfängnisschutz vom ersten Tag der Einnahme an.

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

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

Je nach Art des zuvor angewendeten kombinierten oralen Kontrazeptivums soll die Einnahme von Velafee® entweder am Tag nach dem üblichen tabletteneinnahmefreien Intervall, das auf die Anwendung der letzten wirkstoffhaltigen Tablette folgt, oder am Tag nach der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen kombinierten oralen Kontrazeptivums begonnen werden. Wurde zuvor ein transdermales Pflaster oder ein Vaginalring verwendet, dann soll mit der Einnahme von Velafee® am Tag nach dem üblichen ring- bzw. pflasterfreien Intervall begonnen werden.

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

Bei vorheriger Einnahme der Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden; die Umstellung von einem Implantat oder einem Intrauterinpeppessar 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 Velafee® zusätzlich die Anwendung einer nichthormonalen Verhütungsmethode (Barrieremethode) erforderlich.

- **Nach einem Abort im ersten Trimenon kann mit der Einnahme von Velafee® sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen Verhütungsmaßnahmen erforderlich.**

- **Nach Entbindung oder Abort im zweiten Trimenon (zur Anwendung während der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6):**

Da das Risiko für thromboembolische Ereignisse im Zeitraum unmittelbar nach einer Entbindung erhöht ist, ist mit der Einnahme oraler Kontrazeptiva bei nicht stillenden Müttern bzw. nach einem Abort im zweiten Trimenon frühestens 21 bis 28 Tage nach der Entbindung zu beginnen. Während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme sollte zusätzlich eine nichthormonale Verhütungsmethode (Barrieremethode) angewendet werden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Monatsblutung abgewartet werden.

Dauer der Anwendung

Velafee® kann so lange angewendet werden, wie eine hormonale Methode der Kontrazeption gewünscht wird und dem keine gesundheitlichen Risiken entgegenstehen (regelmäßige Kontrolluntersuchungen siehe Abschnitt 4.4).

In der Regel dauert es mindestens drei Monate, bis eine Verbesserung der Akne erkennbar wird, und eine weitere Verbesserung wurde nach sechs Monaten Behandlung berichtet. Frauen sollten 3–6 Monate nach Behandlungsbeginn und in regelmäßigen Abständen danach untersucht werden, um den Bedarf für eine Fortführung der Behandlung zu beurteilen.

Vorgehen bei vergessener Einnahme

Die kontrazeptive Wirksamkeit kann vermindert sein, wenn die regelmäßige Einnahme von Velafee® 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 sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden.

Wenn der Einnahmezeitpunkt um mehr als 12 Stunden überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso höher, je näher die vergessene Tablette an dem einnahmefreien Intervall liegt.

Wenn die auf die vergessene Einnahme folgende übliche Entzugsblutung ausbleibt, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor mit einer neuen Blisterpackung begonnen wird.

Für das Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme gelten die folgenden zwei Grundregeln:

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

Daraus ergeben sich bei vergessener Tabletteneinnahme folgende Vorgehensweisen:

Die Einnahme der letzten vergessenen Tablette soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass an einem Tag 2 Tabletten eingenommen werden müssen. Die weiteren Tabletteneinnahmen erfolgen dann zur gewohnten Zeit. In den nächsten 7 Tagen soll zusätzlich eine nichthormonale Verhütungsmethode angewendet werden.

Wenn die Tabletteneinnahme nur einmal in der zweiten Woche vergessen wurde, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Verhütungsmethoden anzuwenden.

Wenn mehr als eine Tablette vergessen wurde, soll bis zum Auftreten der nächsten Entzugsblutung zusätzlich eine nichthormonale Verhütungsmethode angewendet werden.

1. Wenn weniger als 7 Tage zwischen der vergessenen Einnahme und der letzten Tablette der aktuellen Blisterpackung liegen, muss am Tag nach Einnahme der letzten Tablette dieser Blisterpackung mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden (keine Einnahmepause). Bis zum Aufbrauchen dieser zweiten Blisterpackung wird es dabei wahrscheinlich nicht zur üblichen

Entzugsblutung kommen. Es können aber gehäuft Durchbruch- bzw. Schmierblutungen auftreten.

2. Alternativ kann die Einnahme weiterer Tabletten aus der aktuellen Blisterpackung 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 Velafée® ist eine vollständige Wirkstoffresorption möglicherweise nicht gewährleistet, sodass zusätzliche Verhütungsmaßnahmen angewendet werden sollten. Darüber hinaus gelten dieselben Anweisungen wie bei einmal vergessener Tabletteneinnahme (siehe auch Abschnitt 4.2). Falls der gewohnte Einnahmerhythmus beibehalten werden soll, muss (müssen) die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung 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 von Velafée® fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal jedoch bis die zweite Blisterpackung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der folgenden üblichen 7-Tage-Einnahmepause kann die Einnahme von Velafée® wie gewohnt fortgesetzt werden.

4.3 Gegenanzeigen

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

- 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, Lupusantikoagulanzen)
- 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
- Rauchen (siehe Abschnitt 4.4)
- Bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie einhergeht
- Bestehende oder vorausgegangene Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht wieder normalisiert haben (auch Dubin-Johnson- und Rotor-Syndrom)
- Bestehende oder anamnestisch bekannte Lebertumoren
- Bekannte maligne Erkrankungen der Geschlechtsorgane (z.B. der Mamma oder des Endometriums) oder Verdacht darauf
- Nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Nicht abgeklärte Amenorrhoe
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile

Velafée ist kontraindiziert für die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten (siehe Abschnitte 4.4 und 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Velafée® 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® beendet werden sollte.

Bei vermuteter oder bestätigter VTE oder ATE ist das KHK abzusetzen. Wegen der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Kumarine) ist auf eine geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen.

Kreislaufkrankungen

Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

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

Arzneimittel, die Levonorgestrel, Norgestimat oder Norethisteron enthalten, sind mit dem geringsten Risiko für eine VTE verbunden. Andere Arzneimittel, wie Velafée, können ein bis zu 1,6fach so hohes Risiko aufweisen. Die Entscheidung, ein Arzneimittel anzuwenden, das nicht zu denen mit dem geringsten VTE-Risiko gehört, sollte nur nach einem Gespräch mit der Frau getroffen werden, bei dem sicherzustellen ist, dass sie Folgendes versteht: das Risiko für eine VTE bei Anwendung von Velafée®, 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 wiederaufgenommen wird.

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

Epidemiologische Studien mit Frauen, die 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.

Es wird geschätzt², dass im Verlauf eines Jahres zwischen 8 und 11 von 10.000 Frauen, die ein Dienogest- und Ethinylestradiol-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

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.

Siehe Diagramm auf Seite 3

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 auf Seite 3).

Velafée® ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die sie insgesamt einem hohen

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

² Daten einer Metaanalyse schätzen, dass das Risiko für eine VTE bei Velafée-Anwenderinnen geringfügig erhöht ist im Vergleich zu Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen KHK (Risikoverhältnis [Hazard Ratio] von 1,57 mit einem Risiko im Bereich von 1,07 bis 2,30.

Anzahl der VTE-Ereignisse pro 10.000 Frauen in einem Jahr

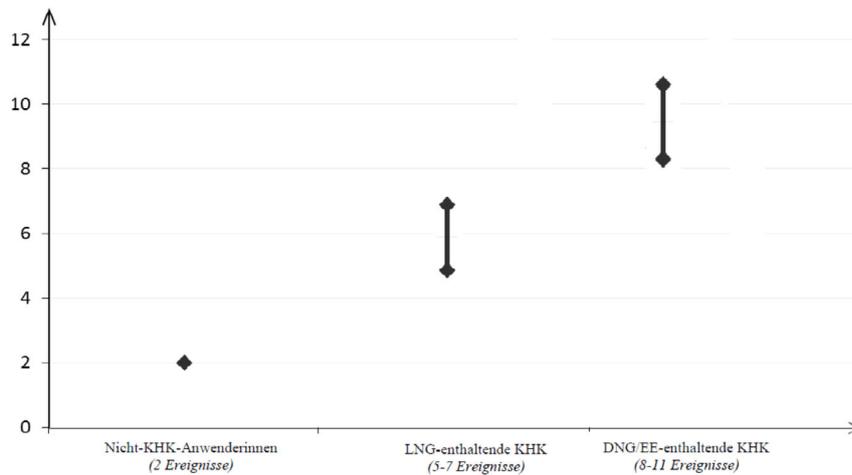


Tabelle: Risikofaktoren für VTE

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 Velafee® 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 KHK getroffen wird.
Andere Erkrankungen, die mit einer VTE verknüpft sind	Krebs, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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).

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 zu „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 auf Seite 4). Velafee® ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden Risikofaktor oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterien-thrombose 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).

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:

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 KHK 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.

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

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

Bei einem Myokardinfarkt (MI) können folgende Symptome auftreten:

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

Gründe für einen sofortigen Abbruch der Einnahme von Velafee® (zusätzlich zu den in 4.3 genannten Gegenanzeigen):

- Eingetretene Schwangerschaft oder Verdacht darauf
- Erste Anzeichen einer Venenentzündung oder Anzeichen einer möglichen Thrombose (einschließlich einer Netzhautthrom-

bose), einer Embolie oder eines Myokardinfarkts (siehe Abschnitt 4.4)

- Dauerhaft auf über 140/90 mmHg erhöhte Blutdruckwerte. Die neuerliche Einnahme des kombinierten oralen Kontrazeptivums kann erwogen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter antihypertensiver Behandlung normalisiert haben
- Geplante Operation (mindestens 4 Wochen vorher) und/oder längere Immobilisation (z. B. nach Unfällen). Die Einnahme sollte frühestens 2 Wochen nach vollständiger Remobilisierung wieder aufgenommen werden
- Erstmaliges Auftreten oder Verschlechterung einer Migräne
- Wenn Kopfschmerzen ungewohnt häufig, anhaltend oder stark auftreten oder fokale neurologische Symptome plötzlich auftreten (mögliche erste Anzeichen eines Schlaganfalls).
- Starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Anzeichen einer intraabdominellen Blutung (mögliche Hinweise auf einen Lebertumor, siehe Abschnitt 4.4)
- Auftreten von Ikterus, Hepatitis, generalisiertem Pruritus, Cholestase und auffälligen Leberfunktionswerten. Bei eingeschränkter Leberfunktion werden Steroidhormone in vermindertem Umfang metabolisiert
- Akute Entgleisung eines Diabetes mellitus
- Neu- oder Wiederauftreten einer Porphyrrie

Erkrankungen/Risikofaktoren, die einer besonderen ärztlichen Überwachung bedürfen:

- Herz- und Nierenerkrankungen, da der Wirkstoff Ethinylestradiol eine Flüssigkeitsretention hervorrufen kann

- Oberflächliche Phlebitiden, stark ausgeprägte Neigung zu Varikosis, periphere Durchblutungsstörungen, da diese mit dem Auftreten von Thrombosen vergesellschaftet sein können
- Blutdruckanstieg (auf über 140/90 mmHg)
- Fettstoffwechselstörungen. Bei Anwenderinnen mit Fettstoffwechselstörungen kann Ethinylestradiol, der Estrogenanteil in Velafee®, zu starken Anstiegen der Plasmatriglyzeride und nachfolgend zu Pankreatitis und weiteren Komplikationen führen (siehe auch Abschnitt 4.3)
- Sichelzellenanämie
- Anamnestisch bekannte Lebererkrankungen
- Gallenblasenerkrankungen
- Migräne
- Depressionen. Es muss abgeklärt werden, ob die Depression mit der Anwendung von Velafee® in Zusammenhang steht. Gegebenenfalls sind andere, nicht-hormonale Verhütungsmethoden anzuwenden
- Verminderte Glucosetoleranz/Diabetes mellitus. Da kombinierte orale Kontrazeptiva die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz 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 Velafee® sollte die Anwendung anderer Verhütungsmethoden erwogen werden
- Chorea Sydenham
- Chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (Morbus Crohn, Colitis ulcerosa)
- Hämolytisch-urämisches Syndrom
- Uterusmyom
- Otosklerose
- Längere Immobilisierung (siehe auch Abschnitt 4.4)
- Adipositas
- Systemischer Lupus erythematodes
- Frauen über 40 Jahre

Tumorerkrankungen

Mamma

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes relatives Mammakarzinomrisiko (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 an-

derer Faktoren (z.B. Unterschiede in der Anzahl an Sexualpartnern oder in der Anwendung mechanischer Verhütungsmethoden) beeinflusst wird (siehe auch Abschnitt 4.4).

Leber

Selten wurde bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva über benigne Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differenzialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, eine Lebervergrößerung oder Anzeichen 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

Hypertonie

Über einen Anstieg des Blutdrucks bei Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva wurde berichtet, insbesondere bei älteren Frauen und bei Langzeitanwendung. Studien haben gezeigt, dass die Häufigkeit von Hypertonie mit dem Gestagengehalt zunimmt. Frauen mit anamnestisch bekannten hypertoniebedingten Krankheiten oder bestimmten Nierenerkrankungen sollte geraten werden, andere Verhütungsmethoden anzuwenden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 Risikofaktoren für ATE).

Chloasma

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

Hereditäres Angioödem

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

Psychiatrische Erkrankungen

Depressive Verstimmung und Depression stellen bei der Anwendung hormoneller Kontrazeptiva allgemein bekannte Nebenwirkungen dar (siehe Abschnitt 4.8). Depressionen können schwerwiegend sein und sind ein allgemein bekannter Risikofaktor für suizidales Verhalten und Suizid. Frauen sollte geraten werden, sich im Falle von Stimmungsschwankungen und depressiven Symptomen – auch wenn diese kurz nach Einleitung der Behandlung auftreten – mit ihrem Arzt in Verbindung zu setzen.

Unregelmäßige Blutungen

Durchbruch- oder Schmierblutungen wurden bei Anwenderinnen von kombinierten oralen Kontrazeptiva beobachtet, insbesondere in den ersten Monaten der Behandlung. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Einnahmedauer von ungefähr drei Monaten sinnvoll. Art und Dosis des Gestagens können 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 zum Ausschluss einer malignen Erkrankung und einer Schwangerschaft ergriffen werden. Wenn beides ausgeschlossen wurde, kann Velafee® weiter eingenommen oder zu einem anderen hormonalen Kontrazeptivum gewechselt werden. Zwischenblutungen können Hinweise auf eine reduzierte kontrazeptive Wirksamkeit sein (siehe Abschnitt 4.2 und 4.5).

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn Velafee® vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß den Anweisungen in Abschnitt 4.2 eingenommen wurde oder die Entzugsblutung in zwei aufeinander folgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

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

Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektionen (HCV) mit Arzneimitteln behandelt wurden, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthielten, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-fache des oberen normalen Grenzwertes (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonelle Verhütungsmittel (KHK) verwendeten (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5).

Verminderte Wirksamkeit

Die kontrazeptive Wirksamkeit von Velafee® kann beeinträchtigt sein,

- wenn die Tabletteneinnahme vergessen wird (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 (*Hypericum perforatum*) gleichzeitig angewendet werden, wird eine zusätzliche nichthormonale Verhütungsmethode empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Velafee® 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 Velafee® im Vergleich zu anderen KHK, der Symptome einer VTE und ATE, der 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 Fructose-Intoleranz, Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel, Sucrose-Isomaltase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Velafee® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

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

Wirkung anderer Arzneimittel auf Velafee®

Es können Wechselwirkungen mit Arzneimitteln vorkommen, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder kontrazeptivem Versagen führen.

Vorgehensweise

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

Kurzzeitige Behandlung

Frauen, die mit Leberenzym-induzierenden Arzneimitteln behandelt werden, sollten zusätzlich zu dem KOK vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Dauer der gleichzeitigen Anwendung der Arzneimittel und bis zu 28 Tage nach Absetzen der Behandlung verwendet werden.

Wenn eines dieser Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne das übliche einnahmefreie Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung des KOK begonnen werden.

Langzeitbehandlung

Bei Frauen, die längerfristig mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen behandelt werden, wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

Die folgenden Wechselwirkungen sind in der Literatur beschrieben:

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion), wie z. B.: Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und die zur Behandlung einer HIV-Infektion verwendeten Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamate, Griseofulvin,

Oxcarbazepin, Topiramid und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

Wirkstoffe, welche die gastrointestinale Motilität erhöhen, z. B. Metoclopramid können die Serumkonzentration von Velafee® erniedrigen.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK, wie z. B.: Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer können bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK die Plasmakonzentrationen von Estrogenen und Gestagenen erhöhen oder senken. Diese Veränderungen können in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen der gleichzeitig verordneten HIV/HCV-Arzneimittel auf mögliche Wechselwirkungen und damit verbundene Empfehlungen überprüft werden. Im Zweifel sollte von Frauen während einer Therapie mit Proteaseinhibitoren oder nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmern eine zusätzliche Barriere-methode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

Folgende Wirkstoffe können die Serumkonzentration der in Velafee® enthaltenen Sexualsteroiden erhöhen:

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

Die in Velafee® enthaltenen Sexualsteroiden können die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen:

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

In-vitro-Studien zeigten, dass Dienogest in relevanten Konzentrationen Cytochrom-P450-Enzyme nicht hemmt, sodass von dieser Seite keine Arzneimittelwechselwirkungen zu erwarten sind.

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

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Die gleichzeitige Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin enthalten, kann das Risiko von ALT-Erhöhungen steigern (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4). Deshalb müssen Velafee Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Progestin enthalten oder nicht-hormonelle

Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit dieser Arzneimittelkombination kann mit Velafee wieder begonnen werden.

Wechselwirkungen mit Laboruntersuchungen
 Unter der Anwendung von kombinierten oralen Kontrazeptiva können die Ergebnisse bestimmter Laboruntersuchungen verändert werden, unter anderem von biochemischen Parametern zur Bestimmung der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion, ferner der Plasmaspiegel von (Transport)proteinen, z. B. von kortikosteroidbindendem Globulin, Lipid-/Lipoproteinfraktionen, sowie von Parametern des Kohlenhydratstoffwechsels, der Gerinnung und der Fibrinolyse. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Velafee® ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

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

In epidemiologischen Untersuchungen fand sich kein erhöhtes Risiko für kongenitale Anomalien bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft orale Kontrazeptiva eingenommen hatten, und die meisten neueren epidemiologischen Untersuchungen zeigten keine teratogene Wirkung bei versehentlichem Einnahme in der Früh-schwangerschaft. Solche Studien wurden mit Velafee® nicht durchgeführt.

Die zur Anwendung von Velafee® während der Schwangerschaft verfügbaren Daten sind zu begrenzt, um hinsichtlich negativer Auswirkungen von Velafee® auf die Schwangerschaft und die Gesundheit des Fetus bzw. des Neugeborenen Schlussfolgerungen zu ermöglichen. Bislang gibt es keine relevanten epidemiologischen Daten.

Tierexperimentelle Studien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser experimentellen Ergebnisse bei Tieren können unerwünschte Wirkungen, welche auf die hormonellen Effekte der Wirkstoffe zurückzuführen sind, nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Anhaltspunkte für 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

Velafee® sollte nicht in der Stillzeit angewendet werden, da die Milchproduktion reduziert sein kann und geringe Wirkstoffmengen in die Muttermilch übergehen können. Wenn möglich, sollten bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nichthormonale Verhütungsmethoden angewendet werden.

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

Velafee® hat keinen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Schwerwiegende Nebenwirkungen bei der Anwenderin siehe Abschnitt 4.4.

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 Häufigkeiten unerwünschter Ereignisse unter der Anwendung von Velafee® zur oralen Kontrazeption und zur Behandlung von mittelschwerer Akne in klinischen Studien (N = 4.942) sind in der Tabelle auf Seite 7 zusammengefasst.

Den Häufigkeitsangaben zu möglichen Nebenwirkungen sind folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100, < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100), selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000), sehr selten (< 1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angegeben. Siehe Tabelle auf Seite 7.

Um eine bestimmte Nebenwirkung zu beschreiben, sind jeweils die am besten zutreffenden MedDRA-Ausdrücke (Version 12.0) aufgelistet. Synonyme oder verwandte Zustände/Erkrankungen sind nicht aufgeführt, sollten aber dennoch in Betracht gezogen werden. Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen wurden bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) anwenden, berichtet und werden in Abschnitt 4.4 diskutiert:

- Venöse thromboembolische Erkrankungen
- Arterielle thromboembolische Erkrankungen
- Zerebrovaskuläre Ereignisse
- Hypertonie
- Hypertriglyzeridämie
- Veränderung der Glukosetoleranz mit Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz
- Lebertumore (gutartig und bösartig)
- Leberfunktionsstörungen
- Chloasma
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogen zugeführte Estrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verstärken.
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der KOK-Einnahme nicht gesichert ist: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteinbildung; Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, 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 Anzeichen vulvovaginaler Hefepilzinfektionen	Salpingo-Oophoritis, Harnwegsinfektionen, Zystitis, Mastitis, Zervizitis, als Candidiasis bezeichnete Pilzinfektionen, Lippenherpes, Influenza, Bronchitis, Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, Virusinfektionen	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Uterusmyom, Brustlipom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	
Endokrine Erkrankungen			Virilismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gesteigerter Appetit	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		Depressive Verstimmung	Depression, psychische Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Aggressivität	Stimmungsveränderungen, verminderte Libido, erhöhte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne, Schwindel	Ischämischer Schlaganfall und zerebrovaskuläre Störungen, Dystonie	
Augenerkrankungen			Trockenes Auge, Augenreizung, Oszillopsie, Visusverschlechterung	Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			Hörsturz, Tinnitus, Vertigo, Beeinträchtigung des Hörvermögens	
Herzerkrankungen			Kardiovaskuläre Störungen, Tachykardie ¹	
Gefäßerkrankungen		Hypotonie, Hypertonie	Thrombophlebitis, VTE oder ATE/Thrombose/Lungenembolie, diastolische Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Flush, Varizen, Venenbeschwerden, Venenschmerzen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Hyperventilation	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Bauchschmerzen ² , Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Gastritis, Enteritis, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Alopezie, Ausschlag ³ , Pruritus ⁴	Allergische Dermatitis, atopische Dermatitis/Neurodermitis, Ekzem, Psoriasis, Hyperhidrose, Chloasma, Pigmentstörungen/Hyperpigmentierung, Seborrhoe, Kopfschuppen, Hirsutismus, Hautveränderungen, Hautreaktionen, Orangenhaut, Hautnävus	Urtikaria, Erythema nodosum, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen			Rückenschmerzen, muskuloskeletale Beschwerden, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen ⁵	Unregelmäßige Menstruationsblutung ⁶ , Zwischenblutungen ⁷ , Brustvergrößerung ⁸ , Brustödem, Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, Ovarialzysten, Unterleibsschmerzen	Zervikale Dysplasie, Zysten der Adnexa uteri, Schmerzen der Adnexa uteri, Brustzyste, fibrozystische Mastopathie, Dyspareunie, Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen	Brustdrüsensekretion

Fortsetzung Tabelle auf Seite 8

Fortsetzung Tabelle

Systemorganklasse (MedDRA v.12.0)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit ⁹	Schmerzen im Brustkorb, periphere Ödeme, influenza-ähnliche Erkrankungen, Entzündung, Fieber, Reizbarkeit	Flüssigkeitsretention
Untersuchungen		Gewichtsveränderungen ¹⁰	Anstieg der Triglyzeride im Blut, Hypercholesterinämie	
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			Manifestation einer asymptomatischen akzessorischen Brust	

¹ Einschließlich Erhöhung der Herzfrequenz

² Einschließlich Schmerzen im Ober- und Unterbauch, abdominale Beschwerden, Blähungen

³ Einschließlich makuläres Exanthem

⁴ Einschließlich generalisierter Pruritus

⁵ Einschließlich Brustbeschwerden und Brustspannen

⁶ Einschließlich Menorrhagie, Hypomenorrhoe, Oligomenorrhoe und Amenorrhoe

⁷ Bestehend aus vaginaler Hämorrhagie und Metrorrhagie

⁸ Einschließlich Brustanschwellung/Schwellung

⁹ Einschließlich Asthenie und Unwohlsein

¹⁰ Einschließlich Gewichtszunahme, -abnahme und -schwankungen

Die Häufigkeit der Diagnose Mammakarzinom ist bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva erhöht. Da Mammakarzinome bei Frauen unter 40 Jahren selten auftreten, ist die Zahl der zusätzlichen Erkrankungen im Vergleich zum Gesamtrisiko gering. Ein kausaler Zusammenhang mit der Anwendung von KOK ist nicht bekannt. Weitere Informationen siehe Abschnitt 4.3 und 4.4.

Wechselwirkungen

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

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

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 keine spezifischen Gegenmittel. Die Behandlung erfolgt symptomatisch.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN**5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften**

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen ATC-Code: G03AA16

Velafee® ist ein antiandrogen wirksames Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption, bestehend aus dem Estrogen Ethinylestradiol und dem Gestagen Dienogest.

Die kontrazeptive Wirkung von Velafee® beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und die Veränderungen 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 Velafee® konnte eine wesentliche Besserung von Symptomen der leichten bis mittelschweren Akne sowie eine günstige Beeinflussung der Seborrhoe gezeigt werden.

Ethinylestradiol

Ethinylestradiol ist ein potentes oral wirksames synthetisches Estrogen. Wie das natürlich vorkommende Estradiol wirkt Ethinylestradiol auf die Epithelien der weiblichen Genitalorgane proliferativ. Es stimuliert die Produktion des Zervixschleims, vermindert seine Viskosität und steigert seine Spinnbarkeit. Ethinylestradiol stimuliert das Wachstum der Ductus lactiferi und hemmt die Laktation. Ethinylestradiol stimuliert die extrazelluläre Flüssigkeitsretention und beeinflusst Parameter des Lipid- 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

- Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von etwa 67 pg/ml werden ca. 1,5 bis 4 Stunden nach Einnahme einer Tablette Velafee® 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 (zu etwa 98 %), aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von sexualhormonbindendem Globulin (SHBG). Das absolute Verteilungsvolumen von Ethinylestradiol beträgt 2,8 bis 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 nehmen in zwei Phasen ab, die durch Halbwertszeiten von etwa 1 Stunde bzw. 10–20 Stunden gekennzeichnet sind.

Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten werden mit dem Urin und der Galle in einem Verhältnis von 4:6 ausgeschieden.

- Dienogest

Resorption

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale

Serumkonzentrationen von 51 ng/ml werden etwa 2,5 Stunden nach einmaliger Einnahme einer Tablette Velafee® erreicht. In Kombination mit Ethinylestradiol wurde eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 96 % nachgewiesen.

Verteilung

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

Biotransformation

Dienogest wird vorwiegend durch Hydroxylierung und durch Konjugation zu endokrinologisch weitgehend inaktiven Metaboliten abgebaut. Diese Metaboliten werden rasch 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. Lediglich vernachlässigbare Mengen an 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, nämlich 42 %, in den ersten 24 Stunden mit dem 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 1,5-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 Estrogenen nur einen beschränkten prädiktiven Wert für die Anwendung beim Menschen.

Bei Versuchstieren zeigte Ethinylestradiol bereits bei relativ niedrigen Dosierungen einen embryolethalen Effekt; Missbildungen des Urogenitaltrakts und Feminisierung männlicher Feten wurden beobachtet.

Reproduktions-toxikologische 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 Spätträchtigkeit 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 Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) aufgeführt sind, und generell für eine Einnahme oraler Kontrazeptiva zutreffen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

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

Filmüberzug
Hypromellose
Macrogol 400
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.
Die Blisterpackung im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

PVC/PVDC/Aluminium-Blisterpackung, Packungsgrößen: 21 und 3 × 21 und 6 × 21 Filmtabletten.
Die Blisterpackungen werden ggf. mit einem Blisteretui geliefert.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Exeltis Germany GmbH
Adalperostraße 84
85737 Ismaning
Tel.: +49 (0)89 4520529-0
Fax: +49 (0)89 4520529-99
www.exeltis.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

87088.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
13. März 2014
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
21. Oktober 2018

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2019

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt