1. Bezeichnung des Arzneimittels

Valette®

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

Jede überzogene Tablette enthält:

Ethinylestradiol 0,03 mg
Dienogest 2,0 mg

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung
Jede Tablette enthält 1,4 mg Glucose und 22 mg Saccharose, siehe Abschnitt 4.4.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Überzogene Tablette, weiß

4. Klinische Angaben

4.1 Anwendungsgebiete

- Hormonale 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, Valette 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 Valette mit dem anderer kombinierter hormonaler Kontrazeptiva (KHK) verglichen werden (siehe Abschnitte 4.3 und 4.4).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Dosierung

Anwendung von Valette

Valette muss sowohl für die hormonale Kontrazeption als auch für die Behandlung von Frauen mit mittelschwerer Akne nach den im Folgenden beschriebenen Anweisungen eingenommen werden. Für den Erhalt der kontrazeptiven Wirksamkeit sind die Anweisungen im Abschnitt „Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme“ zu beachten.

Während 21 aufeinander folgenden Tagen muss jeweils 1 Tablette täglich eingenommen werden. Die Tabletten müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, falls erforderlich mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Mit der Einnahme der Tabletten aus dem nächsten Blister wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Entzugsblutung kommt. Diese beginnt in der Regel 2 bis 3 Tage nach Einnahme der letzten Tablette und kann noch andauern, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

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.

Beginn der Einnahme von Valette

- Keine vorangegangene Einnahme von hormonalen Kontrazeptiva (im letzten Monat)

  Mit der Tabletteneinnahme ist am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) zu beginnen.
- Wechsel von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK)

  Mit der Einnahme von Valette sollte vorzugsweise am Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette (die letzte Tablette, die Wirkstoffe enthält) des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen einnahmefreien Intervall oder der Einnahme der letzten wirkstofffreien Tablette des zuvor eingenommenen KOK.
- Wechsel von einem Vaginalring oder transdermalem Pflaster

  Mit der Einnahme von Valette sollte vorzugsweise am Tag der Entfernung des letzten Ringes oder Pflasters einer Zyklus-packung begonnen werden, spätestens aber, wenn die nächste Applikation fällig wäre.
- Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektion, Implantat) oder von einem gestagenfreisetzenden Intrauterinpessar (IUS)

Bei vorheriger Einnahme einer Minipille kann an jedem beliebigen Tag gewechselt werden (die Umstellung von einem Implantat oder IUS muss am Tag der Entfernung erfolgen und die Umstellung von einem Injektionspräparat zu dem Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich die Anwendung einer Barrieremethode erforderlich.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon

  Es kann sofort mit der Einnahme von Valette begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.
- Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

  Die Anwenderin soll angewiesen werden, an den Tagen 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon mit der Einnahme zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn soll die Frau während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode anwenden. Wenn jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme des KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung bei stillenden Frauen siehe Abschnitt 4.6

Vorgehen bei vergessener Tabletteneinnahme

Wird **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt bemerkt, dass die Einnahme einer Tablette vergessen wurde, muss die Tablette sofort eingenommen werden. Alle darauf folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen. Der kontrazeptive Schutz ist dann nicht eingeschränkt.

Wenn die Einnahmezeit um **mehr als 12 Stunden** überschritten wurde, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet. Bei vergessenen Tabletteneinnahmen sind grundsätzlich 2 Punkte zu beachten:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um einen ausreichenden Konzeptionsschutz aufzubauen, d.h. eine Suppression des Hypothalamus-Hypophysen-Ovarial-Systems zu erreichen, ist eine ununterbrochene Tabletteneinnahme über 7 Tage erforderlich.

Entsprechend können für die tägliche Praxis folgende Empfehlungen gegeben werden:

- 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 Barrieremethode, zum Beispiel ein Kondom, angewendet werden. Wenn in den vergangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies zeitlich am regulären einnahmefreien Intervall liegt.

- Woche 2

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 Einnahme der Tabletten erfolgt dann zur üblichen Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche Schutzmaßnahmen anzuwenden. War dies nicht der Fall oder wurde mehr als 1 Tablette vergessen, soll die Anwendung zusätzlicher Schutzmaßnahmen über 7 Tage empfohlen werden.

- Woche 3

Aufgrund des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls kann ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet werden. Durch eine Anpassung des Einnahmeschemas lässt sich eine Herabsetzung der empfängnisverhütenden Wirkung dennoch verhindern. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, die Tabletteneinnahme an den 7 Tagen vor der ersten vergessenen Tablette erfolgte korrekt. Wenn dies nicht der Fall ist, sollte die Frau wie unter Punkt 1 beschrieben vorgehen und außerdem in den nächsten 7 Tagen zusätzliche Schutzmaßnahmen anwenden.

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette so schnell wie möglich nachholen, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden. Die Einnahme der restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur üblichen Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d.h. zwischen den beiden Packungen soll kein einnahmefreies Intervall liegen. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Packung zu einer Entzugsblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.
2. Es kann auch ein Abbruch der Einnahme aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden, an den sich ein einnahmefreies Intervall von bis zu 7 Tagen, die Tage der vergessenen Tabletteneinnahme eingerechnet, anschließen sollte. Danach wird mit der Tabletteneinnahme aus der neuen Blisterpackung begonnen.

Bei vergessener Einnahme und anschließendem Ausbleiben einer Entzugsblutung im nächsten regulären einnahmefreien Intervall sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Verhalten bei gastrointestinalen Störungen

Bei schweren gastrointestinalen Störungen werden die Wirkstoffe möglicherweise nicht vollständig aufgenommen und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind erforderlich. Bei Erbrechen in den ersten 3 bis 4 Stunden nach der Einnahme der Tablette(n) soll eine weitere Tablette so schnell wie möglich eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, ist nach der unter Abschnitt 4.2 genannten Vorgehensweise für vergessene Tabletten zu verfahren. Wenn die betroffene Anwenderin nicht von ihrem normalen Einnahmerhythmus abweichen möchte, muss sie die Ersatztablette(n) aus einer anderen Blisterpackung einnehmen.

Verschieben der Entzugsblutung

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, soll nach Aufbrauchen einer Blisterpackung Valette direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen werden. Die Einnahme kann so lange fortgesetzt werden wie gewünscht, maximal bis zum Ende der zweiten Packung. Während der Einnahme aus der zweiten Packung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von Valette wie üblich fortgesetzt werden.

Zur Verschiebung der Entzugsblutung auf einen anderen Wochentag als nach dem bisherigen Einnahmeschema üblich, kann das bevorstehende einnahmefreie Intervall um die gewünschte Zahl von Tagen verkürzt werden. Je kürzer das einnahmefreie Intervall, desto höher ist die Wahrscheinlichkeit einer ausbleibenden Entzugsblutung und während der Einnahme aus der folgenden Packung einsetzender Durchbruch- bzw. Schmierblutungen (wie beim Hinauszögern der Entzugsblutung).

Zusätzliche Informationen für spezielle Patientengruppen

Kinder und Jugendliche
Valette ist nur nach der Menarche indiziert.

Ältere Patientinnen
Nicht anwendbar. Valette ist nicht nach der Menopause indiziert.

Patientinnen mit eingeschränkter Leberfunktion
Valette ist kontraindiziert bei Frauen mit schweren Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.3).

Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion
Valette wurde nicht speziell bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion untersucht. Verfügbare Daten legen keine Änderung der Behandlung bei dieser Patientengruppe nahe.

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 von KHK auftreten, muss die Anwendung sofort abgebrochen werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
    - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder VTE in der Vorgeschichte (z.B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
    - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z.B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
    - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
    - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
    - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z.B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z.B. Angina pectoris)
    - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z.B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
    - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z.B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
    - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
    - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
        - Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
        - Schwere Hypertonie
        - Schwere Dyslipoproteinämie
- bestehende oder vorausgegangene Pankreatitis, wenn diese mit schwerer Hypertriglyzeridämie verbunden ist
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte noch nicht normalisiert haben
- bestehende oder vorausgegangene (benigne oder maligne) Lebertumorerkrankungen
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige maligne Tumoren (z.B. der Genitalorgane oder der Brüste)
- diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Valette ist kontraindiziert bei der gleichzeitigen Anwendung mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Valette sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.
Bei einer Verschlechterung oder dem erstmaligen Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Valette beendet werden sollte.

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

- Kreislauferkrankungen

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 Valette, 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 Valette,**
- **wie ihre vorliegenden individuellen Risikofaktoren dieses Risiko beeinflussen,**
- **und dass ihr Risiko für VTE in ihrem allerersten Anwendungsjahr am höchsten ist. Es gibt zudem Hinweise, dass das Risiko erhöht ist, wenn die Anwendung eines KHK nach einer Unterbrechung von 4 oder mehr Wochen wieder aufgenommen wird.**

Ungefähr 2 von 10.000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen 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.

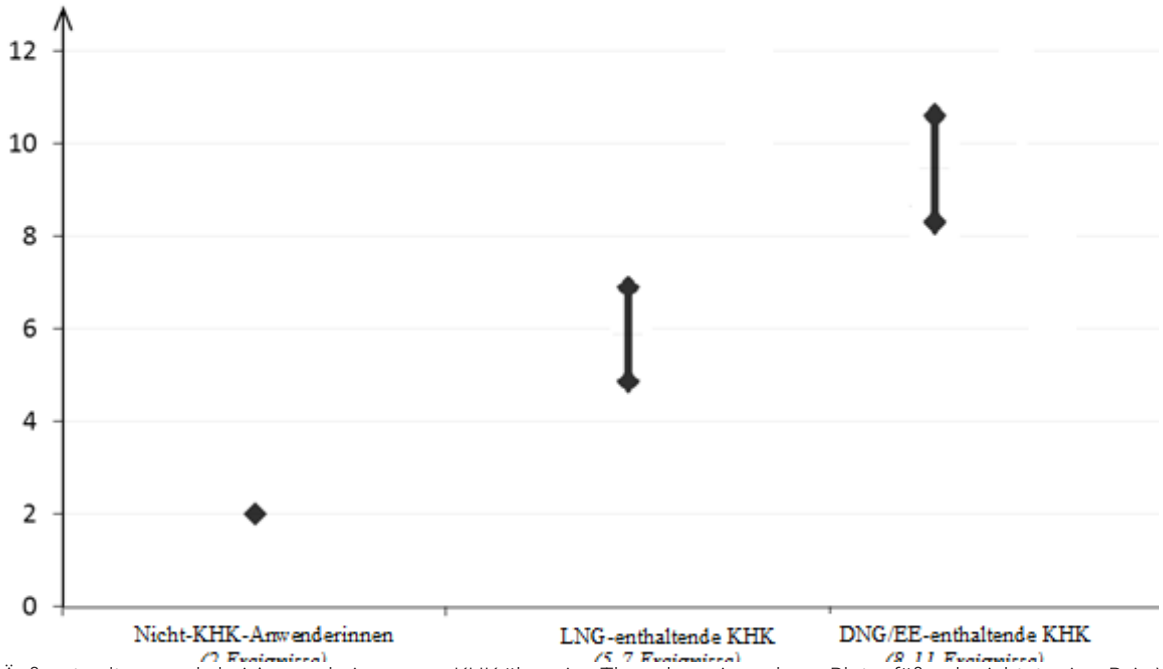
Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6[(1)] von 10.000 Frauen, die ein niedrig-dosiertes Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres zwischen 8 und 11[(2)] von 10.000 Frauen, die ein Dienogest- und Ethinylestradiol-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden.

Die 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.

Anzahl der VTE-Ereignisse pro 10.000 Frauen in einem Jahr:

(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 Valette-Anwenderinnen geringfügig erhöht ist im Vergleich zu Anwenderinnen von Levonorgestrel-haltigen KOK (Risikoverhältnis [Hazard Ratio] von 1,57 mit einem Risiko im Bereich von 1,07 bis 2,30.



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).
Valette 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).

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m²)	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 der Tablette (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 Valette 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, hämolytisch-urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

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;
- 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). Valette ist kontraindiziert bei Frauen, die einen schwerwiegenden oder mehrere Risikofaktoren für eine ATE haben, die sie einem hohen Risiko für eine Arterienthrombose aussetzen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass der Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt. In diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen-Risiko-Verhältnisses darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

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/m²)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d.h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.
Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus erythematodes.

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:

- 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 Erstickungsgefühl;
- Schwitzen, Übelkeit, Erbrechen oder Schwindelgefühl;
- extreme Schwäche, Angst oder Kurzatmigkeit;
- schnelle oder unregelmäßige Herzschläge.

- Tumoren

  In einigen epidemiologischen Untersuchungen wurde über ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko bei Langzeitanwendung von KOK berichtet. Kontrovers diskutiert wird nach wie vor, welche Rolle hier die schwer fassbaren Auswirkungen des Sexualverhaltens und andere Faktoren wie eine Infektion mit dem humanen Papillomavirus (HPV) spielen.

  Eine Metaanalyse, in die 54 epidemiologische Untersuchungen eingingen, ergab ein geringfügig erhöhtes relatives Risiko (RR = 1,24) für Brustkrebs bei Frauen, die zurzeit KOK anwenden. Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach dem Absetzen von KOK schrittweise wieder auf das altersentsprechende Risiko zurück. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die gegenwärtig oder in letzter Zeit KOK genommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken.

  In seltenen Fällen wurde über benigne Lebertumoren und noch seltener über maligne Lebertumoren bei Anwenderinnen von KOK berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominellen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die KOK einnehmen, starke Oberbauchschmerzen, Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten.
  Maligne Tumoren können lebensbedrohend oder tödlich sein.
- Sonstige Erkrankungen

  Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis unter der Einnahme von KOKs haben.

  Obwohl bei vielen Frauen, die KOK einnehmen, von einem geringen Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Wenn sich jedoch während der Anwendung eines KOK eine anhaltende Erhöhung des Blutdruckes entwickelt, sollte der Arzt das Absetzen des KOK in Erwägung ziehen und den Bluthochdruck behandeln. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOK wieder aufgenommen werden, wenn sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben. Wenn jedoch unter der Anwendung eines KOK bei vorbestehender Hypertonie anhaltend erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Blutdruckanstieg nicht adäquat auf eine blutdrucksenkende Therapie ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden.

  Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KOK auftreten bzw. sich verschlechtern. Ein Zusammenhang mit der Anwendung von KOK konnte bislang jedoch nicht eindeutig nachgewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder Pruritus, Cholelithiasis, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingte Mittelohrschwerhörigkeit.

  Exogen zugeführte Estrogene können Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

  Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen machen eine Unterbrechung der Einnahme des KOK erforderlich, bis die Marker für die Leberfunktion wieder im Normalbereich liegen. Auch ein Rezidiv eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidalen Geschlechtshormonen aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines Cholestase-bedingten Pruritus macht das Absetzen von KOK erforderlich.

  Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keinerlei Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung der Dosierung bei Diabetikerinnen vor, die niedrig dosierte KOK (< 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden. Diabetikerinnen müssen jedoch, insbesondere in der ersten Zeit der Anwendung eines KOK, sorgfältig überwacht werden.

  Unter der Anwendung von KOK wurde auch über eine Verschlechterung endogener Depressionen, von Epilepsie, Morbus Crohn sowie Colitis ulcerosa berichtet.

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.

Chloasmen können gelegentlich auftreten, insbesondere bei Frauen mit Chloasma gravidarum in der Anamnese. Frauen mit dieser Veranlagung sollten sich daher unter der Einnahme von KOK nicht direkt der Sonne oder ultraviolettem Licht aussetzen.

Ärztliche Untersuchung
Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Valette 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 Valette im Vergleich zu anderen KHK, die Symptome einer VTE und ATE, die bekannten Risikofaktoren und darauf, was im Falle einer vermuteten Thrombose zu tun ist.
Die Anwenderin ist zudem anzuweisen, die Packungsbeilage sorgfältig zu lesen und die darin gegebenen Ratschläge zu befolgen. Die Häufigkeit und Art der Untersuchungen sollte den gängigen Untersuchungsleitlinien entsprechen und individuell auf die Frau abgestimmt werden.
Die Anwenderinnen sind darüber aufzuklären, dass hormonale Kontrazeptiva nicht vor HIV-Infektionen (AIDS) und anderen sexuell übertragbaren Krankheiten schützen.

Verminderte Wirksamkeit
Die Wirksamkeit von KOK kann beeinträchtigt sein, wenn z.B. Tabletten vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2) oder gastrointestinale Störungen auftreten (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

Zyklusstörungen
Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine diagnostische Abklärung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Umstellungsphase von ungefähr drei Zyklen sinnvoll.
Bei anhaltenden bzw. anhaltend unregelmäßigen Blutungen oder beim Auftreten von Blutungsunregelmäßigkeiten bei bislang regelmäßigen Zyklen sollten nichthormonelle Ursachen in Betracht gezogen und entsprechende diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.
Es ist möglich, dass es bei einigen Anwenderinnen im einnahmefreien Intervall zu keiner Entzugsblutung kommt. Wenn das KOK wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben eingenommen wurde, ist eine Schwangerschaft unwahrscheinlich. Wenn die Einnahme jedoch vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig erfolgt ist oder bereits zum zweiten Mal die Entzugsblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft mit Sicherheit ausgeschlossen werden, bevor die Anwendung des KOK fortgesetzt wird.
Information über sonstige Bestandteile
Dieses Arzneimittel enthält Glucose und Saccharose.
Patientinnen mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz, Glucose-Galactose-Malabsorption oder Saccharase-Isomaltase-Mangel sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Die Informationen zur Verschreibung der jeweiligen Arzneimittel sollten auf mögliche Wechselwirkungen hin überprüft werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Valette

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren. Dies kann eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen zur Folge haben und zu Durchbruchblutungen und/oder Verlust der kontrazeptiven Wirksamkeit führen.

Vorgehensweise
Eine Enzyminduzierung 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 vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode zusätzlich zu dem KOK 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
Für Frauen, die längerfristig Leberenzym-induzierende Arzneimittel einnehmen müssen, wird eine andere verlässliche nichthormonale Empfängnisverhütung empfohlen.

Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion) wie z.B.:
Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Johanniskraut [*Hypericum perforatum*]-haltige pflanzliche Arzneimittel.

Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK
Viele HIV/HCV-Proteaseinhibitoren und nicht-nukleosidale Reverse-Transkriptase-Hemmer sowie auch Kombinationen von beiden 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 Barrieremethode zur Empfängnisverhütung verwendet werden.

Substanzen, die die Clearance von KOK verringern (Enzyminhibitoren)
Die klinische Relevanz von potentiellen Interaktionen mit Enzyminhibitoren bleibt unklar.
Gleichzeitige Anwendung von starken CYP3A4-Enzyminhibitoren kann die Plasmakonzentration von Estrogen oder Gestagen oder beiden erhöhen. Für Etoricoxib in Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag wurde gezeigt, dass es die Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol 1,4- oder 1,6-fach erhöht, wenn gleichzeitig KOK genommen werden, die 35 Mikrogramm Ethinylestradiol enthalten.

Einfluss von Valette auf andere Arzneimittel
KOK können die Metabolisierung anderer Wirkstoffe beeinflussen. Entsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder erhöht (z.B. Cyclosporin) oder erniedrigt (z.B. Lamotrigin) werden.
Basierend auf *in-vitro*-Daten ist eine Inhibition von CYP-Enzymen durch Dienogest unwahrscheinlich bei Anwendung in therapeutischen Dosierungen.
Klinische Daten lassen vermuten, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substraten hemmt, und zu einer schwachen (z.B. Theophyllin) oder moderaten (z.B. Tizanidin) Erhöhung der Plasmakonzentrationen führt.
Pharmakodynamische Interaktionen
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 Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Außerdem wurden ALT-Erhöhungen auch bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK verwendeten und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder mit Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.3).
Valette-Anwenderinnen müssen daher zu einer alternativen Verhütungsmethode wechseln (z.B. Verhütung mit einem reinen Gestagenpräparat oder nicht-hormonelle Methoden), bevor die Therapie mit diesen Arzneimittel-Kombinationen gestartet wird. Valette kann 2 Wochen, nachdem die Einnahme dieser Arzneimittel-Kombinationen beendet wurde, wieder angewendet werden.
Andere Formen von Wechselwirkungen
Laboruntersuchungen

Die Anwendung von steroidalen Kontrazeptiva kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, u. a. die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Träger-) Proteine, z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, der Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels sowie der Gerinnungs- und Fibrinolyseparameter. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Valette ist während einer Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls unter der Einnahme von Valette eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Untersuchungen fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva in der Schwangerschaft.

Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Versuchsergebnisse bei Tieren kann eine unerwünschte hormonelle Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden Allgemeine Erfahrungen mit 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

Die Laktation kann durch KOK beeinflusst werden, da diese zu einer Reduktion der Milchmenge und einer veränderten Zusammensetzung der Muttermilch führen können. Geringe Mengen steroidaler Wirkstoffe von Kontrazeptiva und/oder ihrer Metaboliten können unter der Anwendung von KOK in die Muttermilch übergehen und Auswirkungen auf das Kind haben. Daher soll Valette bis zum vollständigen Abstillen des Kindes nicht angewendet werden.

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

Es wurden keine Studien zur Erfassung von Wirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen bei Anwenderinnen von KOK beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Die Häufigkeiten von Nebenwirkungen, die in klinischen Studien (n = 4.942) während der Behandlung mit Valette als orales Kontrazeptivum und von Frauen mit mittelschwerer Akne, die keine Gegenanzeigen für orale Kontrazeptiva aufweisen, und nach Versagen geeigneter lokaler Therapien beobachtet wurden, sind in der unten stehenden Tabelle zusammengefasst. In den einzelnen Gruppen der jeweiligen Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet. Die Häufigkeiten werden definiert als „häufig“ (≥ 1/100 bis < 1/10), „gelegentlich“ (≥ 1/1.000 bis < 1/100) und „selten“ (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000). Zusätzliche Nebenwirkungen, die nur während Postmarketing-Studien aufgetreten sind, und für die die Häufigkeit nicht abgeschätzt werden kann, sind unter „Nicht bekannt“ aufgeführt.

Systemorganklasse (MedDRA v. 12.0)	Häufig	Gelegentlich	Selten	Nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis/Vulvovaginitis, vaginale Candidiasis oder vulvovaginale Pilzinfektionen	Salpingo-Oophoritis, Harnwegsinfektionen, Zystitis, Mastitis, Zervizitis, Pilzinfektionen, Candidiasis, Lippenherpes, Influenza, Bronchitis, Sinusitis, Infektionen der oberen Atemwege, virale Infektionen	
Gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			uterines Leiomyom, Brustlipom	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeit	Exazerbation der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
Endokrine Erkrankungen			Virilismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		erhöhter Appetit	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung	Depression, mentale Störungen, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Aggression	Stimmungsveränderungen, verminderte Libido, erhöhte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Schwindel, Migräne	ischämischer Schlaganfall, zerebrovaskuläre Störungen, Dystonie	
Augenerkrankungen			trockenes Auge, Augenirritationen, Oscillopsie, Verschlechterung der Sehfähigkeit	Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			plötzlicher Hörsturz, Tinnitus, Vertigo, Verschlechterung der Hörfähigkeit	
Herzerkrankungen			kardiovaskuläre Störungen, Tachykardie(3)	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie, Hypotonie	venöse Thromboembolie, arterielle Thromboembolie, Lungenembolie, Thrombophlebitis, diastolische Hypertonie, orthostatische Dysregulation, Hitzewallungen,	

(3) Einschließlich Erhöhung der Herzfrequenz

			Venenvarikose, Venenbeschwerden, Venenschmerzen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums			Asthma, Hyperventilation	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Abdominalschmerzen[4], Übelkeit, Erbrechen, Diarrhoe	Gastritis, Enteritis, Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne, Alopezie, Ausschlag[5], Pruritus[6]	allergische Dermatitis, atopische Dermatitis/ Neurodermitis, Ekzem, Psoriasis, Hyperhidrose, Chloasma, Pigmentstörungen/ Hyperpigmentation, Seborrhoe, Kopfschuppen, Hirsutismus, Hautveränderungen, Hautreaktionen, Orangenhaut, Spidernävus	Urtikaria, Erythema nodosum, Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen, muskuloskeletale Beschwerden, Myalgie, Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brustschmerzen[7]	irreguläre Abbruchblutung[8], Zwischenblutungen[9], Brustvergrößerung[10], Brustödem, Dysmenorrhoe, vaginaler Ausfluss, Ovarialzyste, Beckenschmerzen	Zervikale Dysplasie, Zysten der Adnexa uteri, Schmerzen der Adnexa uteri, Brustzyste, fibrozystische Mastopathie, Dyspareunie, Galaktorrhoe, Menstruationsstörungen	Brustsekretion
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit[11]	Brustkorbschmerzen, periphere Ödeme, influenzaähnliche Erkrankungen, Entzündung, Pyrexie, Reizbarkeit	Flüssigkeitsretention
Untersuchungen		Gewichtszunahme	Erhöhung der Bluttriglyzeride, Hypercholesterolämie Gewichtsabnahme Gewichtsveränderung	
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			Manifestation einer asymptomatischen akzessorischen Brust	

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 KOKs wurde über die folgenden schweren unerwünschten Ereignisse berichtet, die in Abschnitt 4.4 „Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung“ erläutert werden:

Tumore

- Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von KOKs geringfügig erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist das zusätzliche Risiko im Verhältnis zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken gering. Die Kausalität mit der Anwendung von KOKs ist nicht bekannt.
- Lebertumoren
- Zervixkarzinom

Andere Erkrankungen

- Frauen mit Hypertriglyceridämie (erhöhtes Risiko einer Pankreatitis bei Anwendung von KOKs)
- Hypertonie
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Einnahme von KOKs nicht eindeutig nachgewiesen ist: cholestatischer Ikterus, Gallensteinbildung, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust

(4) Einschließlich Schmerzen im oberen und unteren Abdomen, abdominale Beschwerden, Blähungen
(5) Einschließlich makulares Exanthem
(6) Einschließlich generalisierter Pruritus
(7) Einschließlich Brustbeschwerden und Brustspannen
(8) Einschließlich Menorrhagie, Hypomenorrhoe, Oligomenorrhoe und Amenorrhoe
(9) Bestehend aus vaginaler Hämorrhagie und Metrorrhagie
(10) Einschließlich Brustanschwellung/Schwellung
(11) Einschließlich Asthenie und Unwohlsein

- Leberfunktionsstörungen
- Änderung der Glukosetoleranz oder Beeinflussung der peripheren Insulinresistenz
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Chloasma

Wechselwirkungen
Durchbruchblutungen und/oder Versagen der kontrazeptiven Wirkung können aufgrund von Wechselwirkungen von KOKs mit anderen Arzneimitteln (enzyminduzierende Arzneimittel) auftreten (siehe Abschnitt „Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen").

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, 53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Die akute orale Toxizität von Ethinylestradiol und Dienogest ist sehr gering. Wenn z.B. ein Kind mehrere Valette-Tabletten gleichzeitig einnimmt, sind toxische Symptome deshalb unwahrscheinlich. Symptome, die in einem solchen Fall auftreten können, sind Übelkeit und Erbrechen und unerwartete Blutungen. Vaginale Blutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen. Eine spezielle Behandlung ist im Allgemeinen nicht erforderlich. Falls nötig, sollte eine unterstützende Behandlung durchgeführt werden.

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, sowie Antiandrogene und Estrogene
ATC Code: G03AA sowie G03HB

Alle hormonalen Kontrazeptiva haben eine sehr geringe Versagerrate, wenn sie gemäß Anweisung angewendet werden. Die Versagerrate kann erhöht sein, wenn sie nicht gemäß Anweisung angewendet werden (z.B. Vergessen der Einnahme).

In klinischen Studien, die mit Valette durchgeführt wurden, wurde der folgende Pearl Index ermittelt:
Unadjusted Pearl Index: 0,454 (oberes 95 %-Konfidenzintervall: 0,701)
Adjusted Pearl Index: 0,182 (oberes 95 %-Konfidenzintervall: 0,358).

Valette ist ein antiandrogen wirksames Kombinationspräparat zur oralen Kontrazeption mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Dienogest.

Die kontrazeptive Wirkung von Valette beruht auf dem Zusammenwirken verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und Veränderungen der vaginalen Sekretion als die wichtigsten anzusehen sind.

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

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.

Durch die Anwendung von höher dosierten KOK (50 µg Ethinylestradiol) verringert sich das Risiko von Endometrium- und Ovarialkarzinom. Ob dies auch für niedriger dosierte KOK gilt, muss noch bestätigt werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

- Ethinylestradiol

Resorption

Ethinylestradiol wird nach der Einnahme rasch und vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von ca. 67 pg/ml werden innerhalb von 1,5 bis 4 Stunden erreicht. Während der Resorption und der ersten Leberpassage wird Ethinylestradiol in beträchtlichem Ausmaß metabolisiert, wodurch eine mittlere orale Bioverfügbarkeit von ca. 44 % resultiert.

Verteilung

Ethinylestradiol wird stark aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden (ungefähr zu 98 %) und induziert eine Erhöhung der Serumkonzentrationen von SHBG (sexualhormonbindendes Globulin). Das scheinbare Verteilungsvolumen wurde mit 2,8 bis 8,6 l/kg bestimmt.

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt einer präsystemischen Konjugation sowohl in der Dünndarmmukosa als auch der Leber.
Es wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, aber eine Vielzahl von hydroxylierten und methylisierten Metaboliten werden gebildet. Diese liegen als freie Metaboliten und Glucuronid- und Sulfatkonjugate vor.
Die Clearance-Rate beträgt etwa 2,3 bis 7 ml/min/kg.

Ausscheidung

Die Ethinylestradiol-Serumspiegel sinken in 2 Phasen mit Halbwertzeiten von ungefähr 1 Stunde bzw. 10 bis 20 Stunden ab. Ethinylestradiol wird nicht in unveränderter Form ausgeschieden. Die Ethinylestradiol-Metaboliten werden über den Urin und die Galle im Verhältnis 4:6 ausgeschieden. Die Eliminationshalbwertzeit der Metaboliten beträgt ungefähr einen Tag.

Steady-state-Bedingungen

Steady-state-Bedingungen werden in der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht, wenn die Serumspiegel von Ethinylestradiol etwa 2-mal 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 von Valette erreicht. Eine absolute Bioverfügbarkeit von ca. 96 % wurde in Kombination mit Ethinylestradiol nachgewiesen.

Verteilung

Dienogest wird an das Serumalbumin gebunden und bindet nicht an SHBG oder kortikosteroidbindendes Globulin (CBG). Ungefähr 10 % der Gesamtserumwirkstoffkonzentrationen liegen als freies Steroid vor. 90 % sind unspezifisch an Albumin gebunden. Der durch das Ethinylestradiol induzierte SHBG-Anstieg beeinflusst die Serumproteinbindung von Dienogest nicht. 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.

Ausscheidung

Die Dienogest-Serumspiegel sinken mit einer Halbwertzeit im Bereich von etwa 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 1,5-fache und erreichen nach 4-tägiger Verabreichung den Steady State.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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

Die im Rahmen von konventionellen Studien erhobenen präklinischen Daten zur Toxizität nach wiederholter Gabe, Genotoxizität, Karzinogenität und Reproduktionstoxizität zeigten kein spezielles Risiko für den Menschen. Es muss jedoch berücksichtigt werden, dass Sexualhormone das Wachstum verschiedener hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.
Studien zur Beurteilung der Risiken für die Umwelt haben gezeigt, dass Ethinylestradiol und Dienogest das Potenzial haben, ein Risiko für die aquatische Umwelt darzustellen (siehe Abschnitt 6.6).

6. Pharmazeutische Angaben

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kern:
Mikrokristalline Cellulose
Maisstärke
Vorverkleisterte Stärke (Mais)
Maltodextrin
Magnesiumstearat (Ph. Eur.)

Hülle:
Saccharose
Glucose-Sirup
Calciumcarbonat

Povidon 90
Povidon K 25
Macrogol 35.000
Macrogol 6.000
Talkum
Carnaubawachs
Titandioxid (E 171)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung (PVC/PE.EVOH.OE/PCTFE/Aluminium) mit 21 überzogenen Tabletten.

Packung mit 21 Tabletten, 2 x 21 Tabletten, 3 x 21 Tabletten, 4 x 21 Tabletten und 6 x 21 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Dieses Arzneimittel kann ein Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3). Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist gemäß der nationalen Anforderungen zu entsorgen.

7. Inhaber der Zulassung

Bayer Vital GmbH
51368 Leverkusen
Tel.: (0214) 30-51 348
Fax: (0214) 2605-51 603
E-Mail: medical-information@bayer.com

8. Zulassungsnummer

3001416.00.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

05.08.2005

10. Stand der Information

Oktober 2025

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

DE/33