

## ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

### 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Valette Dragees

### 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jedes Dragee enthält 0,030 mg Ethinylestradiol und 2 mg Dienogest

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Jedes Dragee enthält 28,72 mg Lactose-Monohydrat entsprechend 27,29 mg Lactose, 1,65 mg Glucose und 23,69 mg Saccharose, siehe Abschnitt 4.4

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

### 3. DARREICHUNGSFORM

Überzogene Tablette  
weiß

### 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, 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, Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung:

Zum Einnehmen.

Dosierung:

Die Dragees müssen jeden Tag etwa zur gleichen Zeit, erforderlichenfalls mit etwas Flüssigkeit, in der auf dem Blister angegebenen Reihenfolge eingenommen werden. Über 21 aufeinander folgende Tage muss jeweils 1 Dragee täglich eingenommen werden. Mit der Einnahme der Dragees aus dem nächsten Blister wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause begonnen, in der es üblicherweise zu einer Abbruchblutung kommt. Diese setzt meist 2 - 3 Tage nach der Einnahme des letzten Dragees ein und hält möglicherweise noch an, wenn mit der Einnahme aus dem nächsten Blister 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 danach in regelmäßigen Abständen untersucht werden, um den Bedarf für eine Fortführung der Behandlung zu beurteilen.

### **Beginn der Einnahme von Valette**

- Keine vorangegangene Einnahme (im vergangenen Monat) hormonaler Kontrazeptiva  
Mit der Drageeeinnahme muss am 1. Tag des natürlichen Zyklus (d.h. am 1. Tag der Menstruationsblutung) begonnen werden.
- Umstellung von einem anderen kombinierten oralen Kontrazeptivum (KOK)  
Mit der Einnahme von Valette sollte vorzugsweise am Tag nach Einnahme der letzten wirkstoffhaltigen Tablette des zuvor eingenommenen KOK begonnen werden, spätestens aber am Tag nach dem üblichen einnahmefreien oder Placebotabletten-Intervall des zuvor eingenommenen KOKs.

#### Umstellung von einem Vaginalring oder transdermalen Pflaster

Mit der Einnahme von Valette sollte vorzugsweise am Tag der Entfernung des letzten Vaginalrings oder Pflasters einer Packung, spätestens jedoch wenn die nächste Anwendung fällig wäre, begonnen werden.

- Umstellung von einem rein gestagenhaltigen Präparat (Minipille, Implantat, Injektion) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterinsystem (IUS).  
Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat oder IUS am Tag der Entfernung, von einer Injektion dann, wenn die nächste Injektion fällig wäre); in jedem Fall ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich die Anwendung einer Barrieremethode erforderlich.
- Nach einem Abortus im ersten Trimenon  
Mit der Drageeeinnahme kann sofort begonnen werden. In diesem Fall sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich.
- Nach einer Geburt oder einem Abortus im zweiten Trimenon  
Die Frau sollte angewiesen werden, mit der Einnahme zwischen dem 21. bis 28. Tag nach einer Geburt oder einem Abortus im zweiten Trimenon zu beginnen. Bei einem späteren Einnahmebeginn soll der Frau empfohlen werden, während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Wenn jedoch bereits ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor dem aktuellen Beginn der KOK-Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

### **Vorgehen bei vergessener Drageeeinnahme**

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

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

1. Die Drageeeinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Um eine ausreichende Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialachse zu erreichen, ist eine regelmäßige Drageeeinnahme über 7 zusammenhängende Tage erforderlich.

Entsprechend können für die tägliche Praxis die folgenden Empfehlungen gegeben werden:

- Woche 1

Die Einnahme des vergessenen Dragees soll so schnell wie möglich nachgeholt werden, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Dragees zur gleichen Zeit einzunehmen sind. Die weitere Drageeeinnahme 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 ein Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Das Risiko einer Schwangerschaft ist umso größer, je mehr Dragees vergessen wurden und je näher diese im Bereich des einnahmefreien Intervalls liegen.

- Woche 2

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

- Woche 3

Aufgrund der bevorstehenden 7-tägigen Einnahmepause kann ein voller Konzeptionsschutz nicht mehr gewährleistet werden. Durch Anpassung des Drageeeinnahmeschemas kann jedoch einem verminderten Konzeptionsschutz noch vorgebeugt werden. Bei Einhalten einer der beiden folgenden Vorgehensweisen besteht daher keine Notwendigkeit zusätzlicher kontrazeptiver Maßnahmen, vorausgesetzt, dass die Drageeeinnahme an den des ersten vergessenen Dragees vorangegangenen 7 Tagen korrekt erfolgte. Wenn dies nicht der Fall ist, soll die erste dieser 2 Möglichkeiten befolgt und zusätzliche Schutzmaßnahmen in den nächsten 7 Tagen angewendet werden:

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

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

### **Verhalten bei gastrointestinalen Störungen**

Bei schweren gastrointestinalen Störungen ist die Resorption möglicherweise unvollständig und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen sind erforderlich. Bei Erbrechen innerhalb von 3 - 4 Stunden nach Dragee-Einnahme soll so rasch wie möglich ein neues Dragee eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden vergehen, ist laut Empfehlung betreffend vergessener Dragees des Abschnittes 4.2 "Vorgehen bei vergessener Drageeeinnahme"

vorzugehen. Falls der gewohnte Einnahmerhythmus beibehalten werden soll, muss (müssen) das (die) Ersatzdragee(s) aus einem anderen Blister entnommen werden.

### **Verschieben der Monatsblutung**

Um die Monatsblutung hinauszuschieben, soll nach Aufbrauchen eines Blisters Valette direkt ohne Einnahmepause mit dem nächsten Blister begonnen werden. Die Einnahme kann so lange wie gewünscht fortgesetzt werden, bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während der Einnahme der zweiten Packung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der üblichen 7-tägigen Pause kann die Einnahme von Valette regulär fortgesetzt werden.

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

### **Zusätzliche Informationen für spezielle Patientinnengruppen**

#### Kinder und Jugendliche:

Valette ist nur nach der Menarche indiziert.

#### Ältere Patientinnen:

Nicht anwendbar. Valette ist nicht nach der Menopause indiziert.

#### Patientinnen mit Leberfunktionsstörungen:

Valette ist kontraindiziert bei Patientinnen mit schwerwiegenden Lebererkrankungen (siehe Abschnitt 4.3).

#### Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen:

Es gibt keine spezifischen Studien zu Patientinnen mit Nierenfunktionsstörungen. Verfügbare Daten legen keine Änderung der Behandlung bei dieser Patientinnengruppe nahe.

### **4.3 Gegenanzeigen**

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

Sollte eine dieser Erkrankungen zum ersten Mal während der Einnahme eines KHK auftreten, muss die Einnahme sofort beendet werden.

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden-Mutation), 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 in der Vorgeschichte 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, Lupus antikoagulans)
- 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
- Pankreatitis oder Pankreatitis in der Anamnese im Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyzeridämie.
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben.
- Bestehende oder vorausgegangene (benigne oder maligne) Lebertumoren.
- Bekannte oder vermutete maligne Erkrankungen der Genitalorgane oder der Brüste, wenn diese durch Geschlechtshormone beeinflusst werden.
- Diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen.
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die gleichzeitige Anwendung von Valette mit Arzneimitteln, die Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir enthalten, mit Arzneimitteln, die Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir enthalten, ist kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.5).

#### 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

##### Warnhinweise

- Falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt, sollte die Eignung von Valette sollte mit der Frau besprochen werden.
- 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 Valette beendet werden sollte. Im Fall von vermuteter oder nachgewiesener VTE oder ATE, sollte die Anwendung von KHK beendet werden. Falls eine Therapie mit Antikoagulantien begonnen wird, sollte eine adäquate alternative Kontrazeption aufgrund der Teratogenität der Therapie mit Antikoagulantien (Coumarin) veranlasst werden.

##### Zirkulationsstörungen

##### ● 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 Produkte wie Valette können ein 1,6-fach höheres Risiko haben. **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. Jedoch kann bei einzelnen Frauen das Risiko in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten). Epidemiologische Studien mit Frauen, die niedrig dosierte (< 50 µg Ethinylestradiol) kombinierte hormonale Kontrazeptiva anwenden, ergaben, dass im Verlauf eines Jahres bei ca. 6 bis 12 von 10.000 Frauen eine VTE auftritt.

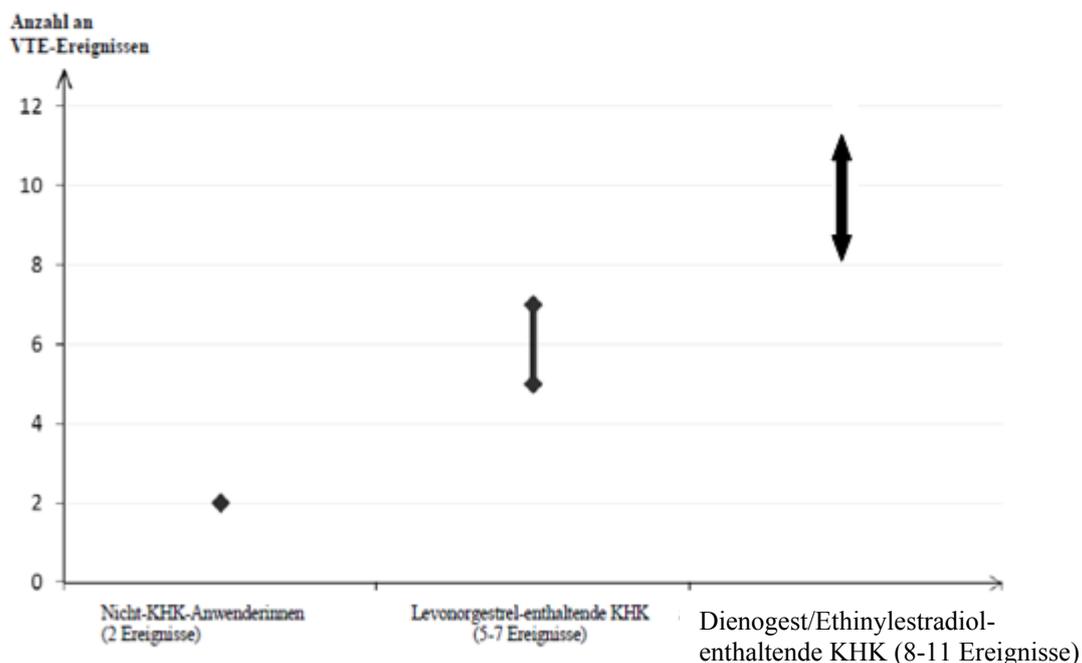
Es wird geschätzt, dass im Verlauf eines Jahres ungefähr 6<sup>1</sup> von 10.000 Frauen, die ein niedrig dosiertes KHK, das Levonorgestrel beinhaltet anwenden, eine VTE erleiden.

Es wird angenommen<sup>2</sup>, dass zwischen 8 bis 11 von 10.000 Frauen, die ein KHK das Dienogest und Ethinylestradiol enthält anwenden, innerhalb eines Jahres eine VTE erleiden.

Die Anzahl an VTE pro Jahr unter niedrig dosierten KHK ist geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE kann in 1-2 % der Fälle tödlich sein.

**Jährliche Anzahl an VTE-Ereignissen pro 10.000 Frauen**



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**

<sup>1</sup> Mittelwert der Spannweite von 5-7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nicht-Anwendung von ca 2,3 bis 3,6..

<sup>2</sup> Daten aus einer Meta-Analyse schätzen, dass das VTE Risiko bei Valette Anwenderinnen etwas höher ist verglichen mit Anwenderinnen von KHKs die Levonorgestrel enthalten (Risikoquotient 1,57 mit einem variierenden Risiko von 1,07 bis 2,30)

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 die Zunahme des Risikos größer ist als die Summe der einzelnen Faktoren – 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/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma  Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung 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 KHKs 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

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich Beginn oder Fortschreiten 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 oder 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 die Zunahme des Risikos höher ist als die Summe der einzelnen Faktoren – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko betrachtet werden. Bei Vorliegen eines ungünstigen Nutzen/Risiko-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

**Tabelle: Risikofaktoren für ATE**

<b>Risikofaktor</b>	<b>Anmerkung</b>
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre
Rauchen	Frauen ist anzuraten, nicht zu rauchen, wenn Sie ein KHK anwenden möchten. Frauen über 35 Jahren, die weiterhin rauchen, ist dringend zu empfehlen, eine andere Verhütungsmethode anzuwenden.
Hypertonie	
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig bei Frauen mit zusätzlichen Risikofaktoren.
Familiäre Vorbelastung (jede arterielle Thromboembolie bei einem Geschwister oder Elternteil, insbesondere in relativ jungen Jahren, d. h. jünger als 50 Jahre).	Bei Verdacht auf eine genetische Prädisposition ist die Frau zur Beratung an einen Spezialisten zu überweisen, bevor eine Entscheidung über die Anwendung eines KHKs getroffen wird.

Migräne	Ein Anstieg der Häufigkeit oder des Schweregrads der Migräne während der Anwendung von KHK (die einem zerebrovaskulären Ereignis vorausgehen kann) kann ein Grund für ein sofortiges Absetzen sein.
Andere Erkrankungen, die mit unerwünschten Gefäßereignissen verknüpft sind.	Diabetes mellitus, Hyperhomocysteinämie, Erkrankung der Herzklappen und Vorhofflimmern, Dyslipoproteinämie und systemischer Lupus 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 bei Langzeitanwendung von KOK über ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines Zervixkarzinoms 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 von 54 epidemiologischen Studien hat ergeben, dass das relative Risiko für die Diagnosestellung eines Mammakarzinoms bei Frauen, die zu diesem Zeitpunkt ein KOK einnehmen, geringfügig erhöht ist (RR = 1,24). Nach Absetzen des KOK sinkt das erhöhte Risiko kontinuierlich innerhalb von 10 Jahren ab. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist die Anzahl der zusätzlich diagnostizierten Brustkrebsfälle bei Anwenderinnen, die zu diesem Zeitpunkt ein KOK einnehmen oder kürzlich eingenommen haben, gering im Verhältnis zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken.

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

Oberbauchschmerzen, eine Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominellen Blutung auftreten.

- **Sonstige Erkrankungen**

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

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

Über ein Auftreten bzw. eine Verschlechterung folgender Erkrankungen wurde sowohl in der Schwangerschaft als auch unter KOK-Anwendung berichtet, wobei ein Zusammenhang mit der KOK-Anwendung nicht eindeutig nachgewiesen werden konnte: cholestasebedingter Ikterus

und/oder Pruritus; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; Otosklerose-bedingter Hörverlust.

Exogene Estrogene können Symptome eines angeborenen und erworbenen Angioödems hervorrufen oder verschlechtern.

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

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

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

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.

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

### **Ärztliche Untersuchung / Konsultation**

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Valette muss eine ausführliche ärztliche Untersuchung (mit Erhebung der Familienanamnese) erfolgen und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von 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.**

### **Reduzierte Wirksamkeit**

Die Wirksamkeit eines KOK kann herabgesetzt sein, wenn Dragees vergessen werden (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinale Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2) auftreten oder bei zusätzlicher Medikamenteneinnahme (siehe Abschnitt 4.5).

### **Zyklusstörungen**

Bei allen KOK kann es, insbesondere in den ersten Monaten, zu unregelmäßigen Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) kommen. Eine Bewertung jeglicher irregulärer Blutungen ist daher erst nach einer Anpassungsphase von ungefähr drei Zyklen von Bedeutung.

Wenn Blutungsunregelmäßigkeiten persistieren oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sollten nichthormonale Ursachen in Betracht gezogen und geeignete diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um eine maligne Erkrankung oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Dies kann auch eine Kürettage beinhalten.

Es ist möglich, dass es bei manchen Frauen in der Einnahmepause zu keiner Abbruchblutung kommt. Wenn das KOK vorschriftsmäßig, wie unter Abschnitt 4.2 beschrieben, eingenommen wurde, ist es unwahrscheinlich, dass die Frau schwanger ist. Wenn jedoch das KOK vor der ersten ausgebliebenen Abbruchblutung nicht diesen Anweisungen entsprechend eingenommen wurde oder wenn bereits zum zweiten Mal die Abbruchblutung ausgeblieben ist, muss eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden, bevor die Einnahme des KOK fortgesetzt wird.

Arzneimittelwechselwirkungen, die eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen bewirken, können zu Durchbruchblutungen und einem Wirksamkeitsverlust oraler Kontrazeptiva führen (für detaillierte Informationen siehe Abschnitt 4.5).

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten nicht gleichzeitig mit Valette angewendet werden, da erniedrigte Plasmaspiegel und eine verminderte klinische Wirksamkeit von Valette die Folge sein können (siehe Abschnitt 4.5 "Wechselwirkungen mit anderen Mitteln").

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung:

Dieses Arzneimittel enthält Lactose, Glucose und Saccharose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz oder Fructose-Intoleranz, einem völligem Lactase-Mangel, einer Glucose-Galactose-Malabsorption oder einer Saccharose-Isomaltase-Insuffizienz sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden.

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

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

##### Wirkungen anderer Arzneimittel auf Valette

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 des oralen Kontrazeptivums führen.

##### Handhabung

Die Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Eine maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb von einigen Wochen beobachtet werden. Nach Behandlungsende kann die Enzyminduktion ca. 4 Wochen erhalten bleiben.

##### Kurzzeitbehandlung

Frauen, die mit Enzym-Induktoren behandelt werden, sollten vorübergehend zusätzlich zum KOK

eine Barrieremethode oder eine andere Verhütungsmethode anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Behandlung mit der Begleitmedikation und noch 28 Tage nach deren Absetzen angewendet werden.

Falls die Arzneimittelbehandlung über das Ende des aktuellen Blisterstreifens des KOK hinausgeht, dann ist mit der Einnahme aus dem nächsten Blisterstreifen des KOK ohne Einhalten des üblichen einnahmefreien Intervalls, zu beginnen.

##### Langzeitbehandlung

Bei Frauen unter längerfristiger Behandlung mit Leberenzym-induzierenden Wirkstoffen wird die Anwendung einer anderen zuverlässigen, nichthormonalen Verhütungsmethode empfohlen.

##### Substanzen, die die Clearance von KOK erhöhen (verminderte Wirksamkeit von KOK durch Enzyminduktion), z.B.:

Barbiturate, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und möglicherweise auch Oxcarbazepin, Topiramat, Felbamat, Griseofulvin und Produkte, die das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

##### Substanzen mit unterschiedlicher Wirkung auf die Clearance von KOK, z.B.:

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV/HCV Protease-Inhibitoren und Nicht-Nukleoside reverse Transkriptasehemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogen oder Progestagen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen dieser Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden, um potentielle Wechselwirkungen und etwaige damit in Zusammenhang stehende Empfehlungen festzustellen. Im Zweifelsfall sollten Frauen, die unter einer Therapie mit Proteasehemmern oder nicht-nukleosidischen Reverse Transkriptase-Hemmern stehen, immer eine zusätzliche Barrieremethode zur Verhütung anwenden.

##### Substanzen, die die Clearance von KOK verringern (Enzyminhibitoren):

Die klinische Relevanz möglicher Wechselwirkungen mit Enzym-Inhibitoren bleibt unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4 Inhibitoren kann die Plasmakonzentrationen von Estrogen oder Progestagenen oder von beiden erhöhen.

Etoricoxib-Dosierungen von 60 bis 120 mg/Tag haben eine 1,4 bzw. 1,6-fache Erhöhung der Plasmakonzentrationen von Ethinylestradiol bei gleichzeitiger Einnahme eines KOKs, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, gezeigt.

### **Wirkungen von Valette auf andere Arzneimittel**

KOK können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen.

Dementsprechend können Plasma- und Gewebkonzentrationen entweder ansteigen (z.B. Cyclosporin) oder abnehmen (z.B. Lamotrigin).

Jedoch ergaben In-vitro-Hemmstudien, dass die Hemmung von Cytochrom-P-450-Enzymen durch Dienogest in therapeutischer Dosierung unwahrscheinlich ist.

Klinische Daten lassen vermuten, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2 Substraten hemmt und dadurch zu einem schwachen (z.B. Theophyllin) oder mittleren (z.B. Tizynidin) Anstieg in deren Plasmakonzentration führt.

### **• Pharmakodynamische Wechselwirkungen**

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).

Deshalb müssen Anwenderinnen von Valette auf eine alternative Verhütungsmethode (z.B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nichthormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen. Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Valette wieder begonnen werden.

### **Andere Arten von Wechselwirkungen**

#### **Laboruntersuchungen**

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen. Das schließt die biochemischen Parameter der Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktion sowie die Plasmaspiegel der (Transport-) Proteine, z.B. des kortikosteroidbindenden Globulins und der Lipid-/Lipoprotein-Fraktionen, die Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und der Blutgerinnung und Fibrinolyse ein. Im Allgemeinen bleiben diese Veränderungen jedoch innerhalb des Normbereichs.

## **4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit**

### **Schwangerschaft**

Valette darf während einer Schwangerschaft nicht eingenommen werden.

Falls unter der Einnahme von Valette eine Schwangerschaft auftritt, ist das Präparat sofort abzusetzen. In umfangreichen epidemiologischen Studien fand sich weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft ein KOK verwendet hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme eines KOK während einer Schwangerschaft.

Tierstudien zeigten unerwünschte Wirkungen während der Trächtigkeit und Laktation (siehe Abschnitt 5.3). Aufgrund dieser Ergebnisse am Tier können unerwünschte Wirkungen, welche auf die hormonellen Effekte der Wirksubstanz zurückzuführen sind, nicht ausgeschlossen werden. Allgemeine Erfahrungen mit KOK während der Schwangerschaft ergaben jedoch keine Hinweise auf unerwünschte Effekte beim Menschen.

Das erhöhte VTE-Risiko in der Zeit nach der Geburt sollte vor der erneuten Anwendung von Valette bedacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

#### Stillzeit

Die Laktation kann durch ein KOK beeinflusst werden, da dieses zu einer Reduktion der Milchmenge und einer veränderten Zusammensetzung der Muttermilch führen kann. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können unter KOK-Anwendung in die Muttermilch übergehen und Auswirkungen auf das Kind haben.

Daher sollte die Anwendung eines KOK im Allgemeinen nicht vor dem vollständigen Abstillen empfohlen werden.

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

Es wurden keine Studien bezüglich Auswirkungen 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 Anwendung von Valette in beiden Indikationen beobachtet wurden, sind in der folgenden Tabelle aufgelistet.

In den einzelnen Gruppen der jeweiligen Häufigkeiten der Nebenwirkungen werden die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad aufgelistet. Die Häufigkeiten werden definiert als „häufig“ ( $\geq 1/100$  bis  $< 1/10$ ), „gelegentlich“ ( $\geq 1/1.000$  bis  $< 1/100$ ) und selten ( $\geq 1/10.000$  bis  $< 1/1.000$ ).

Zusätzliche Nebenwirkungen, die während der Arzneimittelüberwachung nach dem Inverkehrbringen beobachtet wurden und für die eine Häufigkeit nicht abschätzbar ist, sind unter „nicht bekannt“ gelistet.

Systemorganklasse (MedDRA Version 12.0)	Häufig $\geq 1/100, < 1/10$	Gelegentlich $\geq 1/1.000, < 1/100$	Selten $\geq 1/10.000, < 1/1.000$	nicht bekannt
Infektionen und parasitäre Erkrankungen		Vaginitis/ Vulvovaginitis, vaginale Candidiasis oder andere vulvovaginale Pilzinfektionen	Salpingo-Oophoritis Infektionen des Urogenitaltraktes Zystitis Mastitis Zervizitis Pilzinfektion Candidiasis orale Herpesinfektion	

Systemorganklasse (MedDRA Version 12.0)	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000)	nicht bekannt
			Influenza Bronchitis Sinusitis Infektionen des oberen Atemtraktes virale Infektionen	
gutartige, bösartige und unspezifische Neubildungen (einschl. Zysten und Polypen)			Leiomyom des Uterus Lipom der Brust	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			Anämie	
Erkrankungen des Immunsystems			Überempfindlichkeits- reaktionen	Verschlechterun g der Symptome eines angeborenen und erworbenen Angioödems
endokrine Erkrankungen			Virilismus	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		gesteigerter Appetit	Anorexie	
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung	Depression psychische Störungen Insomnie Schlafstörungen Aggressionen	Stimmungs- veränderungen verminderte Libido gesteigerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne, Benommenheit,	ischämischer Insult zerebrovaskuläre Störungen Dystonie	
Augenerkrankungen			Trockenes Auge Augenbeschwerden Oszillopsie Sehstörungen	Kontaktlinsenun- verträglichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths			plötzlicher Hörverlust Tinnitus Vertigo Hörstörungen	
Herzerkrankungen			kardio-vaskuläre Störungen Tachykardie <sup>1</sup>	
Gefäßerkrankungen		Hypertonie Hypotonie	venöse Thromboembolie (VTE), arterielle Thromboembolie (ATE) Pulmonalembolie Thrombophlebitis diastolische Hypertonie orthostatische Dysregulation Hitzewallungen	

Systemorganklasse (MedDRA Version 12.0)	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000)	nicht bekannt
			Varizen Venenerkrankungen Venenschmerzen	
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und Mediastinums			Asthma Hyperventilation	
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes		abdominale Schmerzen <sup>2</sup> Nausea Erbrechen Diarrhoe	Gastritis Enteritis Dyspepsie	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne Alopezie Hautausschlag <sup>3</sup> Pruritus <sup>4</sup>	allergische Dermatitis, atopische Dermatitis/Neuroder- matitis Ekzeme Psoriasis Hyperhidrosis Chloasma Pigmentstörungen/ Hyperpigmentierung Seborrhoe Schuppen Hauterkrankungen Hautveränderungen, Orangenhaut Spider naevi	Urtikaria Erythema nodosum Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			Rückenschmerzen Muskel und Knochenschmerzen Myalgie Schmerzen in den Extremitäten	
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Brust- schmerzen <sup>5</sup>	abnorme Abbruch- blutungen <sup>6</sup> Zwischen- blutungen <sup>7</sup> Brustvergrößerung <sup>8</sup> Brustödeme Dysmenorrhoe Genital/Vaginal- ausfluss Ovarialzysten Beckenschmerzen	Zervix-Dysplasie Adnexzysten Schmerzen der Eierstöcke und Eileiter fibrozystische Brustveränderungen Dyspareunia Galaktorrhoe Menstruationsbe- schwerden	Sekretion aus der Brust
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit <sup>9</sup>	Brustschmerzen periphere Ödeme grippeähnliche Symptome Entzündungen Fieber Reizbarkeit	Ödeme

Systemorganklasse (MedDRA Version 12.0)	Häufig ≥ 1/100, < 1/10	Gelegentlich ≥ 1/1.000, < 1/100	Selten ≥ 1/10.000, < 1/1.000)	nicht bekannt
Untersuchungen		Gewichtszunahme	erhöhte Triglyzeridwerte im Blut Hypercholesterinämie Gewichtsabnahme Gewichtsschwankungen	
Kongenitale, familiäre und genetische Erkrankungen			Manifestation asymptomatischer akzessorischer Brustdrüsen	

<sup>1</sup> Einschließlich Erhöhung der Herzfrequenz

<sup>2</sup> Einschließlich Schmerzen im oberen und unteren Abdomen, abdominale Beschwerden/Blähungen

<sup>3</sup> Einschließlich makulöses Exanthem

<sup>4</sup> Einschließlich generalisierter Pruritus

<sup>5</sup> Einschließlich Brustbeschwerden und Brustspannen

<sup>6</sup> Einschließlich Menorrhagie, Hypomenorrhoe, Oligomenorrhoe und Amenorrhoe

<sup>7</sup> Bestehend aus vaginaler Hämorrhagie und Metrorrhagie

<sup>8</sup> Einschließlich Brustanschwellung/Schwellung

<sup>9</sup> Einschließlich Asthenie und Unwohlsein

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**

Über die folgenden schwerwiegenden, unerwünschten Ereignisse wurde bei KOK-Anwenderinnen berichtet (siehe Abschnitt 4.4 "Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung"):

#### Tumore

- Die Diagnosehäufigkeit von Brustkrebs bei Anwenderinnen oraler Kontrazeptiva ist geringfügig erhöht. Da bei Frauen unter 40 Jahren Brustkrebs selten auftritt, ist das Risiko an Brustkrebs zu erkranken im Verhältnis zum Gesamtrisiko gering. Die Kausalität in Verbindung mit dem KOK-Gebrauch ist unbekannt.
- Lebertumore (benigne und maligne)
- Zervixkarzinom

#### Andere Erkrankungen:

- Frauen mit Hypertriglyzeridämie (erhöhtes Risiko von Pankreatitis bei Anwendung von KOK)
- Hypertonie;
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der KOK-Einnahme nicht eindeutig ist: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit einer Cholestase, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Sydenham-Chorea, Herpes gestationis, Otosklerose-bedingter Hörverlust.
- Leberfunktionsstörungen
- Änderungen der Glucosetoleranz oder Einfluss auf die periphere Insulinresistenz
- Morbus Crohn, Colitis ulcerosa
- Chloasma

### Wechselwirkungen

Durchbruchblutung und/oder Verhütungsversagen können die Folge von Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (enzyminduzierende Arzneimittel) mit oralen Kontrazeptiva sein (siehe Abschnitt 4.5 „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 über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen  
 Traisengasse 5  
 1200 WIEN  
 Österreich  
 Fax: + 43 (0) 50 555 36207  
 Website: <http://www.basg.gv.at/>

## **4.9 Überdosierung**

Die akute orale Toxizität von Ethinylestradiol und Dienogest ist sehr gering. Wenn z.B. ein Kind mehrere Valette Dragees gleichzeitig einnimmt, sind toxische Symptome deshalb unwahrscheinlich. Symptome, die in einem solchen Fall auftreten können, sind Übelkeit und Erbrechen und Entzugsblutungen.

Eine Entzugsblutung kann sogar bei Mädchen vor der Menarche auftreten, falls sie das Medikament versehentlich 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  
 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 KOK mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Dienogest.

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

Dienogest ist ein 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 Kombinationspräparaten zur oralen Kontrazeption (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 - 4 Stunden erreicht. Während der Resorption und der ersten Leberpassage wird Ethinylestradiol in beträchtlichem Ausmaß metabolisiert, woraus 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 (Sexualhormon-bindendes Globulin). Das scheinbare Verteilungsvolumen wurde mit 2,8 - 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 methylierten Metaboliten werden gebildet. Diese liegen als freie Metaboliten und Glucuronid- und Sulfatkonjugate vor. Die Clearance beträgt etwa 2,3 - 7 ml/min/kg.

### *Ausscheidung*

Die Ethinylestradiol-Serumspiegel sinken in 2 Übertragungsphasen mit Halbwertszeiten von ungefähr 1 Stunde bzw. 10 - 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 Eliminationshalbwertszeit der Metaboliten beträgt ungefähr 1 Tag.

### *Steady-state-Bedingungen*

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

- Dienogest

### *Resorption*

Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Maximale Serumkonzentrationen von 51 ng/ml werden 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 Gesamtwirkstoffkonzentrationen im Serum 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 - 45 l.

#### *Biotransformation*

Dienogest wird vorwiegend durch Hydroxylierung und durch Konjugation zu endokrinologisch weitgehend inaktiven Metaboliten metabolisiert. Diese Metaboliten werden sehr schnell aus dem Plasma eliminiert, so dass neben dem unveränderten Dienogest im menschlichen Plasma kein wesentlicher Metabolit gefunden wurde. Die Gesamtclearance (Cl/F) nach einmaliger Gabe beträgt 3,6 l/h.

#### *Ausscheidung*

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

#### *Steady-state-Bedingungen*

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

### **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

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

Präklinische Daten basierend auf üblichen Studien zur Toxizität bei wiederholter Gabe, Genotoxizität, karzinogenem Potential und Reproduktionstoxizität ergaben keine Hinweise auf

besondere Risiken für die Anwendung beim Menschen. Es ist jedoch zu bedenken, dass Sexualsteroid das Wachstum bestimmter hormonabhängiger Gewebe und Tumoren fördern können.

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:

Lactose-Monohydrat

Maisstärke

Maltodextrin

Magnesiumstearat

Überzug:

Saccharose  
Glucose-Sirup  
Calciumcarbonat  
Povidon K25  
Macrogol 35000  
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-Film/Aluminium) mit 21 Dragees.

Packung mit 1x21 Dragees.

Packung mit 3 x 21 Dragees.

Packung mit 6 x 21 Dragees.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

Dieses Arzneimittel kann ein potenzielles Risiko für die Umwelt darstellen (siehe Abschnitt 5.3).  
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Bayer Austria Ges.m.b.H.  
Wien

**8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-24452

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG**

Datum der Erteilung der Zulassung: 5. April 2002

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 24. Juni 2008

**10. STAND DER INFORMATION**

10. 2022

**REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig