

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Volina mite 0,02 mg/3 mg Filmtabletten

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 0,02 mg Ethinylestradiol und 3 mg Drospirenon.

### Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung

Jede Filmtablette enthält 48,53 mg Lactose-Monohydrat und 0,070 mg Lecithin (Soja).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette

Weiß bis fast weiß, runde, bikonvexe Filmtablette mit einem Durchmesser von ca. 6 mm. Prägung auf einer Seite: „G73“, die andere Seite weist keine Prägung auf.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale Empfängnisverhütung.

Bei der Entscheidung, Volina mite 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 Volina mite 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

##### **Wie ist Volina mite einzunehmen?**

Die Tabletten müssen jeden Tag ungefähr zur gleichen Uhrzeit in der auf der Blisterpackung gezeigten Reihenfolge eingenommen werden. Bei Bedarf kann die Einnahme mit etwas Flüssigkeit erfolgen. An 21 aufeinanderfolgenden Tagen muss täglich eine Tablette eingenommen werden. Jede darauffolgende Packung wird nach einer 7-tägigen Einnahmepause, in der normalerweise eine Entzugsblutung eintritt, begonnen. Die Blutung beginnt üblicherweise am 2. oder 3. Tag nach Einnahme der letzten Tablette und dauert eventuell noch an, wenn mit der Einnahme aus der nächsten Packung begonnen wird.

##### **Erste Anwendung von Volina mite**

- *Wenn bisher noch keine hormonellen Kontrazeptiva (im letzten Monat) angewendet wurden*  
Die Einnahme muss am ersten Tag des natürlichen Zyklus der Frau (d. h. am ersten Tag ihrer Monatsblutung) begonnen werden.
- *Wechsel von einem kombinierten hormonellen Kontrazeptivum (kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK)/Kombinationspille, Vaginalring oder transdermales Pflaster)*  
Die Einnahme von Volina mite sollte vorzugsweise nach der letzten Einnahme der vorherigen wirkstoffhaltigen Kombinationspille begonnen werden, spätestens jedoch am ersten Tag nach der

gewohnten Einnahmepause bzw. nach dem gewohnten Placebointervall der vorhergehenden Kombinationspille. Im Falle eines transdermalen Pflasters oder eines Vaginalrings sollte mit der Einnahme von Volina mite vorzugsweise am Tag der Entfernung begonnen werden, spätestens aber an jenem Tag, an welchem die nächste Anwendung fällig gewesen wäre.

- *Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (nur gestagenhaltige Pille/Minipille, Injektionspräparat, Implantat) oder von einer gestagenfreisetzenden Spirale (IUS)*

Die Umstellung von der Minipille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat bzw. IUS am Tag der Entfernung und von einem Injektionspräparat zum Zeitpunkt, an dem die nächste Injektion fällig wäre). In all diesen Fällen ist während der ersten 7 Tage der Einnahme zusätzlich eine Barrieremethode zur Kontrazeption anzuwenden.

- *Beginn nach Fehlgeburt oder Schwangerschaftsabbruch im ersten Trimenon*

Mit der Einnahme kann sofort begonnen werden. Zusätzliche Verhütungsmaßnahmen sind dann nicht erforderlich.

- *Nach einem Abort im zweiten Trimenon oder einer Geburt*

Die Einnahme sollte 21 bis 28 Tage nach der Entbindung oder dem Abort im zweiten Trimenon begonnen werden. Wenn die Einnahme später begonnen wird, ist für die ersten 7 Tage eine zusätzliche Barrieremethode anzuraten. Hat in der Zwischenzeit bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, ist vor dem Beginn der Einnahme eine Schwangerschaft auszuschließen oder die erste Monatsblutung abzuwarten.

Hinweise für stillende Frauen siehe Abschnitt 4.6.

### **Vergessene Tabletteneinnahme**

Wenn die verpasste Einnahme der letzten Tablette **weniger als 12 Stunden** zurückliegt, ist der Empfängnisschutz nicht verringert. Die Einnahme der Tablette sollte dann sofort erfolgen und die folgenden Tabletten sind dann wieder zur gewohnten Zeit einzunehmen.

Wenn die verpasste Einnahme der letzten Tablette **mehr als 12 Stunden** zurückliegt, kann der Empfängnisschutz verringert sein. Für die versäumte Einnahme gelten die folgenden Grundregeln:

1. Die Tabletteneinnahme darf nie länger als 7 Tage unterbrochen werden.
2. Eine regelmäßige Einnahme über 7 Tage ist erforderlich, um wirkungsvoll die Hypothalamus-Hypophysen-Ovar-Achse zu unterdrücken.

Somit gilt die folgende Empfehlung für die tägliche Praxis:

- **Woche 1**

Die vergessene Filmtablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Filmtabletten einzunehmen sind. Die weiteren Filmtabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Für die nächsten 7 Tage sollte zusätzlich eine Barrieremethode, wie z. B. ein Kondom, verwendet werden. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft berücksichtigt werden. Je mehr Filmtabletten vergessen wurden und je näher dies beim einnahmefreien Intervall liegt, desto größer ist das Risiko einer Schwangerschaft.

- **Woche 2**

Die vergessene Filmtablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Filmtabletten einzunehmen sind. Die weiteren Filmtabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Vorausgesetzt, dass an den 7 vorangegangenen Tagen eine regelmäßige Einnahme erfolgte, ist keine zusätzliche kontrazeptive Maßnahme erforderlich. Falls aber mehr als 1 Tablette vergessen wurde, sind für 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen anzuraten.

- Woche 3  
Es besteht wegen des bevorstehenden 7-tägigen einnahmefreien Intervalls ein erhöhtes Schwangerschaftsrisiko. Durch Anpassung des Tabletteneinnahmeplans kann jedoch trotzdem verhindert werden, dass der Empfängnisschutz verringert ist. Wird eine der beiden folgenden Einnahmemöglichkeiten angewendet, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Maßnahmen erforderlich, sofern die Einnahme an den vorangegangenen 7 Tagen regelmäßig erfolgte. Andernfalls sollte die erste der beiden Einnahmemöglichkeiten befolgt und während der nächsten 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen ergriffen werden.
  1. Die vergessene Filmtablette soll sofort eingenommen werden, sobald die vergessene Einnahme bemerkt wird – auch dann, wenn dadurch an einem Tag 2 Filmtabletten einzunehmen sind. Die weiteren Filmtabletten sollen wieder zur gewohnten Zeit eingenommen werden. Die Filmtabletten-Einnahme aus der nächsten Packung ist unmittelbar danach, d. h. ohne Einhaltung des einnahmefreien Intervalls, zu beginnen. Das Auftreten einer Entzugsblutung ist unwahrscheinlich bis zum Ende der zweiten Packung, aber es kann an den Tagen, an denen Tabletten eingenommen werden, zu Schmier- oder Durchbruchblutungen kommen.
  2. Die Einnahme der Filmtabletten aus der aktuellen Packung kann auch abgebrochen werden. In diesem Fall sollte eine Einnahmepause von bis zu 7 Tagen eingehalten werden, einschließlich der Tage, an denen die Tabletteneinnahme vergessen wurde, und danach sollte mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung begonnen werden.

Wenn die Einnahme vergessen wurde und im nächsten einnahmefreien Intervall keine Entzugsblutung auftritt, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

#### **Verhalten bei gastrointestinalen Störungen**

Im Falle von schweren gastrointestinalen Störungen (z. B. Erbrechen oder Diarrhö) ist die Resorption möglicherweise unvollständig und zusätzliche kontrazeptive Methoden sollten angewendet werden. Bei Erbrechen innerhalb von 3 - 4 Stunden nach der Tabletteneinnahme sollte schnellstmöglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Die neue Tablette sollte möglichst innerhalb von 12 Stunden nach der üblichen Tabletteneinnahmezeit genommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden verstrichen sind, gelten die Empfehlungen für vergessene Tabletten in Abschnitt 4.2 „Vergessene Tabletteneinnahme“. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, müssen die zusätzlich einzunehmenden Tabletten aus einer anderen Blisterpackung eingenommen werden.

#### **Verschieben der Entzugsblutung**

Zum Verschieben der Menstruation sollte die Einnahme ohne Einnahmepause mit der nächsten Blisterpackung Volina mite fortgesetzt werden. Die verlängerte Einnahme kann so lange wie gewünscht bis zum Ende der zweiten Packung fortgesetzt werden. Während der Verlängerung kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Die regelmäßige Einnahme von Volina mite wird dann nach der üblichen 7-tägigen Einnahmepause wieder fortgesetzt.

Zum Verschieben der Menstruationsblutung auf einen anderen Wochentag kann das bevorstehende einnahmefreie Intervall beliebig verkürzt werden. Je kürzer das Intervall ist, desto unwahrscheinlicher kommt es zu einer Entzugsblutung bzw. desto häufiger treten während der Einnahme der nächsten Packung Schmier- und Durchbruchblutungen auf (ähnlich wie beim Hinausschieben der Menstruation).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) dürfen bei den folgenden Erkrankungen nicht verwendet werden. Wenn eine dieser Erkrankungen während der Anwendung des Kombinationspräparats zum ersten Mal auftritt, ist das Präparat sofort abzusetzen.

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Überempfindlichkeit gegen Erdnuss oder Soja
- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)

- Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulanzen) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
- Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z. B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
- Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
- Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z. B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z. B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z. B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z. B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, 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
- Bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange abnorme Leberfunktionsparameter bestehen
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- Bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (gutartig oder bösartig)
- Bestehende oder vermutete maligne Erkrankungen (z. B. der Genitalorgane oder der Mammae), wenn diese sexualhormonabhängig sind
- Ungeklärte Vaginalblutungen

Volina mite ist kontraindiziert für die gleichzeitige 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 Volina mite sollte mit der Frau besprochen werden, falls eine der im Folgenden aufgeführten Erkrankungen oder Risikofaktoren vorliegt.

Bei einer Verschlechterung oder dem ersten Auftreten einer dieser Erkrankungen oder Risikofaktoren ist der Anwenderin anzuraten, sich an ihren Arzt zu wenden, um zu entscheiden, ob die Anwendung von Volina mite beendet werden sollte.

Im Fall von vermuteter oder nachgewiesener VTE oder ATE, sollte die Anwendung von KHK beendet werden. Falls eine Therapie mit Antikoagulanzen begonnen wird, sollte eine adäquate alternative Kontrazeption aufgrund der Teratogenität der Therapie mit Antikoagulanzen (Cumarin) veranlasst werden.

##### **• Kreislaufstörungen**

##### **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 Volina mite, können ein bis zu doppelt 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 Volina mite, 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.**

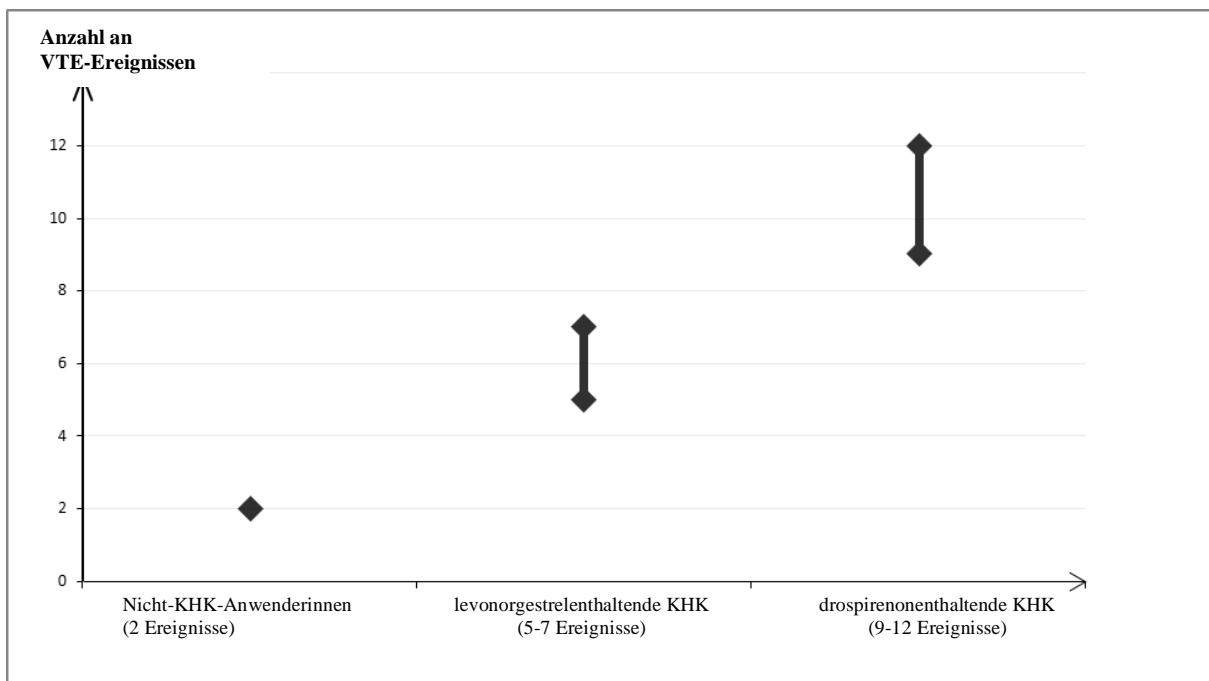
Ungefähr 2 von 10 000 Frauen, die kein KHK anwenden und nicht schwanger sind, erleiden im Verlauf eines Jahres eine VTE. Bei einer einzelnen Frau kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten).

Es wird geschätzt<sup>1</sup>, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10 000 Frauen, die ein drospirenonhaltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6<sup>2</sup> von 10 000 Frauen, die ein levonorgestrelhaltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

In beiden Fällen ist die Anzahl an VTE pro Jahr geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1-2 % der Fälle tödlich.

### 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

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).

<sup>1</sup> Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu levonorgestrelhaltigen KHK verwendet wurden.

<sup>2</sup> Mittelwert der Spannweite 5-7 pro 10 000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für levonorgestrelhaltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Volina mite 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**

<b>Risikofaktor</b>	<b>Anmerkung</b>
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 Volina mite 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, hämolytisch-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 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 „Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

### **Symptome einer VTE (tiefe Beinvenenthrombose und Lungenembolie)**

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

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

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

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

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

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

Andere Anzeichen für einen Gefäßverschluss können plötzlicher Schmerz sowie Schwellung und leicht bläuliche Verfärbung einer Extremität sein.

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

### **Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)**

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

### **Risikofaktoren für ATE**

Das Risiko für arterielle thromboembolische Komplikationen oder einen apoplektischen Insult bei Anwenderinnen von KHK erhöht sich bei Frauen, die Risikofaktoren aufweisen (siehe Tabelle). Volina mite 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**

<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**

Einige epidemiologische Untersuchungen deuten auf ein erhöhtes Zervixkarzinom-Risiko unter Langzeiteinnahme von KOK (>5 Jahre) hin, aber es besteht nach wie vor Uneinigkeit darüber, inwieweit andere Variablen, wie z. B. Sexualverhalten und andere Faktoren, wie z. B. humane Papillomaviren (HPV), dazu beitragen.

In einer Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien wurde berichtet, dass das relative Risiko einer Brustkrebsdiagnose bei Frauen, die derzeit ein Kombinationspräparat anwenden, leicht erhöht ist (RR = 1,24). Das erhöhte Risiko geht im Verlauf von 10 Jahren nach Ende der Anwendung des Kombinationspräparats allmählich zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten vorkommt, ist die zusätzliche Anzahl Brustkrebsdiagnosen bei Frauen, die zurzeit ein Kombinationspräparat anwenden oder bis vor Kurzem angewendet haben, im Vergleich zum Gesamtbrustkrebsrisiko gering. Diese Studien liefern keine Hinweise für einen Kausalzusammenhang. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann auf eine frühere Diagnose von Brustkrebs bei Anwenderinnen von Kombinationspräparaten, auf die biologischen Wirkungen der Kombinationspräparate oder auf eine Kombination aus beiden zurückzuführen sein. Die bei Frauen, die schon einmal ein KOK eingenommen haben, diagnostizierten Brustkrebsfälle sind in der Regel klinisch weniger weit fortgeschritten als Krebsfälle bei Frauen, die noch nie ein KOK eingenommen haben.

In seltenen Fällen wurden bei Anwenderinnen von KOK gutartige Lebertumoren und noch seltener bösartige Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Ein Lebertumor sollte bei der Differentialdiagnose in Betracht gezogen werden, wenn bei Frauen, die KOK einnehmen, starke Schmerzen im Oberbauch, eine Lebervergrößerung oder Zeichen einer intraabdominalen Blutung auftreten.

Bei Einnahme von höherdosierten KOK (0,05 mg Ethinylestradiol) ist das Risiko für Endometrium- und Ovarialkarzinom verringert. Es ist noch nicht erwiesen, ob dies auch auf KOK mit geringerer Dosis zutrifft.

### • **Sonstige 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.

Die Gestagen-Komponente dieses Arzneimittels ist ein Aldosteron-Antagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen ist kein Anstieg der Kaliumspiegel zu erwarten. In einer klinischen Studie kam es aber bei einigen Patienten mit leichter oder mittelschwerer Niereninsuffizienz, die gleichzeitig Drospirenon und kaliumsparende Mittel einnahmen, zu einer leichten, aber nicht signifikanten Zunahme der Serumkaliumspiegel. Deshalb wird empfohlen, die Serumkaliumwerte bei Patienten mit Niereninsuffizienz und einem Serumkaliumwert vor der Behandlung im oberen Normbereich insbesondere bei gleichzeitiger Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln im ersten Behandlungszyklus zu kontrollieren. Siehe auch Abschnitt 4.5.

Bei Frauen mit einer Hypertriglyzeridämie oder einer positiven Familienanamnese ist unter der Einnahme von KOK möglicherweise mit einem erhöhten Pankreatitis-Risiko zu rechnen.

Obwohl bei vielen Frauen unter KOK geringe Blutdruckanstiege berichtet wurden, sind klinisch relevante Anstiege selten. Sofortiges Absetzen des KOK ist nur in diesen seltenen Fällen gerechtfertigt. Wenn während der Anwendung eines KOK bei vorbestehender Hypertonie konstant erhöhte Blutdruckwerte oder ein signifikanter Anstieg des Blutdrucks nicht ausreichend auf eine antihypertensive Behandlung ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wo es angezeigt erscheint, kann die Einnahme des KOK fortgesetzt werden, wenn unter einer antihypertensiven Therapie wieder normale Blutdruckwerte erreicht werden.

Die folgenden Krankheiten können sowohl während einer Schwangerschaft als auch während der Anwendung eines KOK auftreten oder ungünstig beeinflusst werden, doch lassen die verfügbaren Daten keine eindeutigen Schlüsse auf einen Kausalzusammenhang mit der Anwendung eines KOK zu: Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase; Gallensteine; Porphyrie; systemischer Lupus erythematoses; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham Chorea; Herpes gestationis; Hörverlust im Zusammenhang mit Otosklerose.

Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Störungen der Leberfunktion können den Abbruch von KOK notwendig machen, bis sich die Leberfunktionsmarker wieder normalisieren. Beim Wiederauftreten eines cholestatischen Ikterus und/oder Pruritus im Zusammenhang mit Cholestase, der erstmalig während einer Schwangerschaft oder während einer früheren Einnahme von Sexualsteroidhormonen aufgetreten ist, müssen KOK abgesetzt werden.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und die Glucosetoleranz haben können, gibt es keinen Hinweis darauf, dass Diabetikerinnen, die niedrigdosierte KOK (<0,05 mg Ethinylestradiol) einnehmen, das Therapieschema ändern sollten. Diabetikerinnen sollten aber insbesondere in den frühen Stadien der KOK-Einnahme sorgfältig beobachtet werden.

Im Zusammenhang mit der Anwendung von KOK wurde eine Verschlimmerung einer endogenen Depression, von Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

Gelegentlich kann ein Chloasma auftreten; speziell bei Frauen, die ein Chloasma gravidarum hatten. Frauen mit einer Neigung zu Chloasma sollten Sonnenlicht oder ultraviolette Strahlung während der Einnahme von KOK meiden.

### **Ärztliche Untersuchung/Beratung**

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Volina mite 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 Volina mite 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 beispielsweise durch vergessene Tabletteneinnahme (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinale Störungen (siehe Abschnitt 4.2) oder gleichzeitige Anwendung weiterer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) verringert werden.

### **Verringerte Zykluskontrolle**

Bei allen KOK können insbesondere in den ersten Monaten der Anwendung unregelmäßige Blutungen (Schmier- oder Durchbruchblutungen) auftreten. Deshalb ist eine Beurteilung von unregelmäßigen Blutungen erst nach einer Anpassungsphase von ca. drei Zyklen sinnvoll.

Wenn unregelmäßige Blutungen anhalten oder nach zuvor regelmäßigen Zyklen auftreten, sind nichthormonelle Ursachen in Betracht zu ziehen und es sollten angemessene diagnostische Maßnahmen ergriffen werden, um Tumorerkrankungen oder eine Schwangerschaft auszuschließen. Diese können auch eine Kürettage beinhalten.

Bei einigen Frauen tritt während der Einnahmepause keine Entzugsblutung auf. Wenn das KOK entsprechend den Anweisungen in Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft gering. Wenn das KOK aber vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht vorschriftsmäßig eingenommen wurde oder wenn zwei Entzugsblutungen ausbleiben, muss eine Schwangerschaft vor der weiteren Einnahme des KOK ausgeschlossen werden.

### Sonstige Bestandteile

Dieses Arzneimittel enthält 48,53 mg Lactose-Monohydrat in jeder Filmtablette. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält 0,070 mg Sojalecithin in jeder Tablette. Patienten mit einer Überempfindlichkeit gegenüber Erdnuss oder Soja dürfen dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

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

Hinweis: Zur Identifizierung möglicher Wechselwirkungen sollte die Fachinformation der Begleitmedikamente herangezogen werden.

### 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 Volina mite Anwenderinnen auf eine alternative Verhütungsmethode (z. B. Verhütungsmittel, die nur ein Gestagen enthalten oder nicht-hormonelle Methoden) wechseln, bevor sie mit der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen beginnen.

Zwei Wochen nach Beendigung der Behandlung mit diesen Arzneimittelkombinationen kann mit Volina mite wieder begonnen werden.

#### Pharmakokinetische Wechselwirkungen

- **Wirkungen anderer Arzneimittel auf Volina mite**

Wechselwirkungen können mit Arzneimitteln auftreten, die mikrosomale Enzyme induzieren; dies kann zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Durchbruchblutungen und/oder den kontrazeptivem Versagen 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 einem enzyminduzierenden Arzneimittel 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 der wirkstoffhaltigen Tabletten der KOK-Packung hinausgeht, sind die wirkstofffreien Tabletten zu verwerfen und es sollte sofort mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden.

#### **Langzeitbehandlung**

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

Über die folgenden Wechselwirkungen wurde in der Literatur berichtet.

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

Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin, und Arzneimittel zur Behandlung einer HIV-Infektion wie Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz und möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramamat, und Produkte, die das pflanzliche Heilmittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten.

#### Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOK:

Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOK können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und nicht-nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern inklusive Kombinationen von HCV-Hemmern die Plasmakonzentrationen von Estrogenen oder Progestagenen erhöhen oder erniedrigen. Die Auswirkungen solcher Veränderungen können in manchen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollte die Fachinformation von gleichzeitig verabreichten HIV/HCV-Arzneimitteln zu Rate gezogen werden um potenzielle 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 reduzieren (Enzymhemmer):*

Die klinische Relevanz von potenziellen Wechselwirkungen mit Enzymhemmern ist unbekannt.

Die gleichzeitige Verabreichung von starken CYP3A4-Hemmern kann die Plasmakonzentrationen des Estrogens oder des Gestagens oder von beiden erhöhen.

In einer Multiple-Dose-Studie mit der Kombination Drospirenon (3 mg/Tag)/Ethinylestradiol (0,02 mg/Tag) erhöhte sich bei gleichzeitiger Einnahme des starken CYP3A4-Hemmers Ketoconazol über 10 Tage die AUC (0 – 24 h) von Drospirenon und Ethinylestradiol jeweils um das 2,7-Fache

bzw. 1,4-Fache.

Etoricoxib in Dosen von 60 bis 120 mg/Tag hat bei gleichzeitiger Kombination mit einem hormonellen Verhütungsmittel, das 0,035 mg Ethinylestradiol enthält, gezeigt, dass die Plasmakonzentration von Ethinylestradiol jeweils um das 1,4- bis 1,6-Fache ansteigt.

- **Wirkungen von Volina mite auf andere Arzneimittel**

Orale Kontrazeptiva können den Stoffwechsel bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Demnach können die Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder zunehmen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

*In-vivo*-Studien zu Wechselwirkungen bei Frauen, die Omeprazol, Simvastatin oder Midazolam als Markersubstrat erhielten, zeigten, dass eine klinisch relevante Wechselwirkung von Drospirenon in Dosen von 3 mg mit dem Cytochrom-P450-beteiligten Metabolismus anderer Wirkstoffe unwahrscheinlich ist.

Klinische Daten legen nahe, dass Ethinylestradiol die Clearance von CYP1A2-Substrat hemmt, wodurch es zu einer schwachen (z. B. Theopyllin) oder moderaten (z. B. Tizanidine) Erhöhung in deren Plasma-Konzentration kommt.

- **Andere Arten von Wechselwirkungen**

Bei Patienten ohne Niereninsuffizienz zeigte die gleichzeitige Anwendung von Drospirenon und ACE-Hemmern oder NSARs keine signifikante Wirkung auf den Serumkaliumspiegel. Die gleichzeitige Anwendung von Volina mite mit Aldosteron-Antagonisten oder kaliumsparenden Diuretika wurde jedoch noch nicht untersucht. In diesem Fall sollte der Serumkaliumspiegel während des ersten Behandlungszyklus untersucht werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

- **Laboruntersuchungen**

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse bestimmter Labortests beeinflussen, einschließlich der biochemischen Parameter von Leber, Schilddrüse, Nebennieren- und Nierenfunktion, Plasmaspiegel von (Träger-) Proteinen, z. B. corticosteroid-bindendes Globulin und Lipid/Lipoprotein-Fraktionen, Parameter des Kohlenhydratstoffwechsels und Parameter der Gerinnung und Fibrinolyse. Veränderungen bleiben im Allgemeinen im normalen Laborbereich. Drospirenon verursacht eine Zunahme der Plasminogenaktivität und des Plasmaaldosterons durch seine leichte antimineralocorticoide Wirkung.

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

### Schwangerschaft

Die Einnahme von Volina mite ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Tritt unter der Anwendung von Volina mite eine Schwangerschaft ein ist das Arzneimittel sofort abzusetzen. Umfangreiche epidemiologische Studien haben weder ein erhöhtes Risiko für Geburtsdefekte bei Kindern von Frauen, die vor der Schwangerschaft KOK eingenommen haben, noch eine teratogene Wirkung bei unbeabsichtigter Einnahme von KOK während einer Schwangerschaft gezeigt.

Tierexperimentelle Studien haben unerwünschte Wirkungen in der Schwangerschaft und Stillzeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Auf Grundlage dieser Tierdaten können unerwünschte Wirkungen durch die hormonelle Wirkung der Wirkstoffe nicht ausgeschlossen werden. Die allgemeinen Erfahrungen mit KOK während Schwangerschaften lieferten keine Hinweise auf eine tatsächliche unerwünschte Wirkung beim Menschen.

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Drospirenon und Ethinylestradiol während einer Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen über negative Wirkungen von Drospirenon/Ethinylestradiol auf den Schwangerschaftsverlauf, die Gesundheit des Feten oder des Neugeborenen zuzulassen. Bisher gibt es keine relevanten epidemiologischen Daten.

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 von KOK beeinflusst werden, weil sie die Menge der Muttermilch verringern und ihre Zusammensetzung verändern können. Deshalb wird im Allgemeinen empfohlen, erst dann wieder KOK einzunehmen, wenn die stillende Mutter ihr Baby vollkommen abgestillt hat. Bei der Anwendung von KOK können geringe Mengen kontrazeptiver Steroide und/oder ihrer Metaboliten in die Muttermilch übergehen. Diese Mengen können einen Einfluss auf das Kind haben.

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

Es wurden keine Studien zu den Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt. Es wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit oder das Bedienen von Maschinen bei Anwenderinnen von KOK beobachtet.

#### **4.8 Nebenwirkungen**

Schwerwiegende Nebenwirkungen von KOK siehe Abschnitt 4.4.

Die folgenden unerwünschten Arzneimittelreaktionen wurden während der Anwendung von Drospirenon 3 mg und Ethinylestradiol 0,02 mg berichtet:

**In der nachfolgenden Tabelle wurden die Nebenwirkungen nach MedDRA Systemorganklassen kategorisiert (MedDRA SOCs). Die Häufigkeiten basieren auf den Daten klinischer Studien.**

<b>Systemorganklasse</b>	<b>Häufigkeit von Nebenwirkungen</b>			
MedDRA	Häufig (≥ 1/100, < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)	Selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000)	Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
<b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>		Candidiasis Herpes simplex		
<b>Erkrankungen des Immunsystems</b>		Allergische Reaktion	Asthma	Verschlimmerung der Symptome eines hereditären und erworbenen Angioödems
<b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>		Appetitzunahme		
<b>Psychiatrische Erkrankungen</b>	Emotionale Labilität	Depression Nervosität Schlafstörung		
<b>Erkrankungen des Nervensystems</b>	Kopfschmerzen	Parästhesie Vertigo		
<b>Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths</b>			Hypakusis	

<b>Augenerkrankungen</b>		Sehstörung		
<b>Herzerkrankungen</b>		Extrasystolen Tachykardie		
<b>Gefäßerkrankungen</b>		Lungenembolie Hypertonie Hypotonie Migräne Varizen	Venöse Thromboembolie (VTE) Arterielle Thromboembolie (ATE)	
<b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</b>		Pharyngitis		
<b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>	Bauchschmerzen	Übelkeit Erbrechen Gastroenteritis Durchfall Obstipation Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		
<b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes</b>	Akne	Angioödem Alopezie Ekzem Pruritus Hautausschlag Hauttrockenheit Seborrhöe Hauterkrankungen	Erythema nodosum Erythema multiforme	
<b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>		Nackenschmerzen Schmerzen in den Extremitäten Muskelkrämpfe		
<b>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</b>		Zystitis		
<b>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</b>	Brustschmerzen Brustvergrößerung Druckempfindlichkeit der Brust Dysmenorrhoe Metrorrhagie	Neoplasie in der Brust Fibrozystische Brust Galaktorrhoe Eierstockzysten Hitzewallungen Menstruationsstörung Amenorrhoe Menorrhagie Vaginale Candidiasis Vaginitis Genitalsekret		

		Vulvovaginale Erkrankungen Trockene Vagina Beckenschmerzen Verdächtiger Pap- Abstrich Verminderte Libido		
<b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>		Ödem Asthenie Schmerzen Starker Durst Vermehrte Schweißbildung		
<b>Untersuchungen</b>	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme		

#### Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

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

Die folgenden schwerwiegenden Nebenwirkungen, die in Abschnitt 4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung besprochen wurden, wurden bei Frauen berichtet, die Kombinationspillen einnahmen:

- Venöse Thromboembolien
- Arterielle Thromboembolien
- Hypertonie
- Lebertumoren
- Auftreten oder Verschlimmerung von Erkrankungen, deren Zusammenhang mit der Anwendung von KOK nicht eindeutig geklärt ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Gebärmuttermyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus
- Chloasma
- Akute oder chronische Störungen der Leberfunktion können eine Unterbrechung der Einnahme von KOK notwendig machen, bis sich die Leberfunktionsmarker wieder normalisieren.
- Exogene Estrogene können Symptome eines hereditären oder erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Die Häufigkeit der Diagnose von Brustkrebs ist bei Anwenderinnen von Kombinationspillen leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren nur selten vorkommt, ist die Zunahme im Verhältnis zum Gesamtbrustkrebsrisiko gering. Der ursächliche Zusammenhang mit der Anwendung der Kombinationspille ist nicht bekannt. Weitere Informationen sind im Abschnitt 4.3 und 4.4 enthalten.

#### *Wechselwirkungen*

Durchbruchblutung und/oder Verhütungsversagen können die Folge von Wechselwirkungen anderer Arzneimittel (enzyminduzierende Arzneimittel) mit oralen Kontrazeptiva sein (siehe Abschnitt 4.5).

#### **Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen**

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen, Traisengasse 5, 1200 WIEN, ÖSTERREICH, Fax: +43 (0) 50 555 36207, Website: <http://www.basg.gv.at/> anzuzeigen.

## 4.9 Überdosierung

Es gibt noch keine Erfahrungen mit Fällen einer Überdosierung von Volina mite. Auf Grundlage der allgemeinen Erfahrungen mit kombinierten oralen Kontrazeptiva sind bei einer Überdosierung folgende Symptome möglich: Übelkeit, Erbrechen und unerwartete Blutungen. Vaginale Blutungen können sogar bei Mädchen vor deren erster Menstruation auftreten, wenn sie versehentlich das Arzneimittel einnehmen. Ein Antidot ist nicht bekannt, eine allfällige Behandlung hat symptomatisch zu erfolgen.

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems; Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03AA12

Pearl Index: für Versagen der Methode: 0,11 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall: 0,60). Pearl-Index insgesamt (Versagen der Methode + Versagen des Patienten): 0,31 (oberes zweiseitiges 95 %-Konfidenzintervall: 0,91)

#### Wirkmechanismus

Die kontrazeptive Wirkung von Volina mite beruht auf der Wechselwirkung verschiedener Faktoren, von denen die wichtigsten die Unterdrückung der Ovulation und die Veränderungen des Endometriums sind.

Volina mite ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon. In therapeutischer Dosis besitzt Drospirenon auch antiandrogene und leichte antimineralocorticoide Eigenschaften. Es weist keine estrogene, glucocorticoide oder antiglucocorticoide Wirkung auf. Dadurch ähnelt das pharmakologische Profil von Drospirenon sehr dem des natürlichen Hormons Gestagen.

Klinische Studien lieferten Hinweise, dass die leichten antimineralocorticoiden Eigenschaften zu einer leichten antimineralocorticoiden Wirkung führen.

### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

#### *Drospirenon*

##### Resorption

Drospirenon wird nach oraler Gabe rasch und fast vollständig resorbiert. Maximale Wirkstoffkonzentrationen im Serum von ca. 38 ng/ml werden ungefähr 1-2 h nach einmaliger Einnahme erreicht. Die Bioverfügbarkeit beträgt 76 – 85 %. Gleichzeitige Aufnahme von Nahrungsmitteln hat keinen Einfluss auf die Bioverfügbarkeit von Drospirenon.

##### Verteilung

Nach oraler Verabreichung sinken die Drospirenonspiegel im Serum mit einer terminalen Halbwertszeit von 31 h. Drospirenon wird an Serumalbumin gebunden und bindet nicht an sexualhormon-bindendes Globulin (SHBG) oder corticoid-bindendes Globulin (CBG). Nur 3 - 5 % der Gesamtserumkonzentrationen des Wirkstoffs liegen als freies Steroid vor. Der durch Ethinylestradiol hervorgerufene Anstieg in SHBG hat keinen Einfluss auf die Serumproteinbindung von Drospirenon. Das mittlere scheinbare Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt  $3,7 \pm 1,2$  l/kg.

##### Biotransformation

Drospirenon wird nach oraler Verabreichung fast vollständig metabolisiert. Die Hauptmetaboliten im Plasma sind die saure Form von Drospirenon, die durch Öffnung des Lactonrings erzeugt wird, und das 4,5-Dihydro-Drospirenon-3-sulfat, gebildet durch Reduktion und anschließende Sulfatierung.



Drospirenon unterliegt ebenfalls einem oxidativen Stoffwechsel katalysiert durch CYP3A4.

*In vitro* konnte gezeigt werden, dass Drospirenon schwach bis moderat die Cytochrom-P450-Enzyme, CYP1A1, CYP2C9, CYP2C19 und CYP3A4 hemmt.

#### Elimination

Die metabolische Clearancerate von Drospirenon in Serum beträgt  $1,5 \pm 0,2$  ml/min/kg. Nur Spuren Mengen von Drospirenon werden in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden im Verhältnis von ca. 1,2 zu 1,4 mit den Fäzes bzw. mit dem Urin ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung mit dem Urin und den Fäzes beträgt ungefähr 40 h.

#### Steady-State-Bedingungen

Während eines Behandlungszyklus wird die maximale Steady-State-Konzentration von Drospirenon im Serum von ca. 70 ng/ml nach ungefähr 8 Behandlungstagen erreicht. Die Serumspiegel von Drospirenon nahmen um einen Faktor von ca. 3 durch das Verhältnis von terminaler Halbwertszeit und Dosierintervall zu.

#### Besondere Patientengruppen

##### *Auswirkung von Niereninsuffizienz*

Die Steady-State-Serumspiegel von Drospirenon von Frauen mit leichter Niereninsuffizienz (Kreatinin-Clearance  $Cl_{cr}$  50 - 80 ml/min) waren mit denen von Frauen mit normaler Nierenfunktion vergleichbar. Die Serumspiegel von Drospirenon waren bei Frauen mit mäßiger Niereninsuffizienz ( $Cl_{cr}$  30 - 50 ml/min) durchschnittlich um 37 % höher als bei Frauen mit normaler Nierenfunktion. Die Behandlung mit Drospirenon wurde von Frauen mit leichter bis mäßiger Niereninsuffizienz auch gut vertragen. Die Behandlung mit Drospirenon zeigte keine klinisch signifikante Wirkung auf die Serumkaliumkonzentration.

##### *Auswirkung von Leberinsuffizienz*

In einer Studie mit Einzeldosen war die orale Clearance (Cl/F) bei Probandinnen mit mäßiger Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion um ca. 50 % verringert. Die beobachtete Abnahme der Clearance von Drospirenon bei Patienten mit mäßiger Leberfunktionsstörung führte zu keinem scheinbaren Unterschied im Hinblick auf die Serumkaliumkonzentrationen. Auch bei Vorliegen von Diabetes und bei gleichzeitiger Behandlung mit Spironolacton (zwei Faktoren, die einen Patienten zu Hyperkaliämie prädisponieren können) wurde kein Anstieg der Serumkaliumkonzentrationen über die Obergrenze des Normbereichs hinaus beobachtet. Es kann die Schlussfolgerung gezogen werden, dass Drospirenon bei Patienten mit leichter oder mäßiger Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) gut verträglich ist.

##### *Ethnische Gruppen*

Es fanden sich keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Drospirenon oder Ethinylestradiol zwischen japanischen und kaukasischen Frauen.

#### ***Ethinylestradiol***

##### Resorption

Ethinylestradiol wird nach oraler Gabe rasch und vollständig resorbiert. Spitzenserumkonzentrationen von ca. 33 pg/ml werden innerhalb von 1 - 2 Stunden nach einmaliger oraler Verabreichung erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit durch präsystemische Konjugation und First-Pass-Metabolismus beträgt ca. 60 %. Die gleichzeitige Aufnahme von Nahrung verringerte die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol bei ca. 25 % der untersuchten Personen, während bei den anderen keine Veränderungen gefunden wurden.

##### Verteilung

Die Serumspiegel von Ethinylestradiol nehmen in zwei Phasen ab, wobei die terminale Dispositionsphase durch eine Halbwertszeit von ca. 24 Stunden gekennzeichnet ist. Ethinylestradiol wird in hohem Maße aber unspezifisch an Serumalbumin gebunden (ca. 98,5 %) und induziert einen Anstieg der Serumkonzentrationen von SHBG und corticoid-bindendem Globulin (CBG). Es wurde ein scheinbares Verteilungsvolumen von ca. 5 l/kg ermittelt.

### Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt einem starken Darm- und Leber-First-Pass-Stoffwechsel. Ethinylestradiol wird primär durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, aber es wird eine Vielzahl von hydroxylierten und methylierten Metaboliten gebildet, die als freie Metaboliten und als Konjugate mit Glucuroniden und Sulfat vorliegen. Die metabolische Clearance-Rate von Ethinylestradiol beträgt 5 ml/min/kg.

*In vitro* ist Ethinylestradiol ein reversibler Hemmer von CYP2C19, CYP1A1 und CYP1A2 sowie ein mechanismus-basierender Hemmer von CYP3A4/5, CYP2C8, und CYP2J2.

### Elimination

Ethinylestradiol wird in unveränderter Form nicht in signifikantem Umfang ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden im Verhältnis Urin/Galle 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung beträgt ungefähr 1 Tag.

### Steady-State-Bedingungen

Steady-State-Bedingungen werden während der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht und die Serumspiegel von Ethinylestradiol akkumulieren um einen Faktor von ca. 2,0 bis 2,3.

## **5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit**

An Labortieren beschränkten sich die Wirkungen von Drospirenon und Ethinylestradiol auf die Wirkungen, die mit der bekannten pharmakologischen Wirkung in Zusammenhang stehen. Insbesondere zeigten Studien zur Reproduktionstoxizität embryotoxische und fötotoxische Wirkungen bei Tieren, die als spezies-spezifisch gelten. Bei Expositionen, die höher waren als die von Anwenderinnen von Drospirenon und Ethinylestradiol, fanden sich Auswirkungen auf die Sexualdifferenzierung bei Rattenföten, nicht aber bei Affen.

## **6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN**

### **6.1 Liste der sonstigen Bestandteile**

#### Tablettenkern

Lactose-Monohydrat  
Maisstärke  
Vorverkleisterte Maisstärke  
Macrogol-Poly(vinylalkohol)-Copolymer  
Magnesiumstearat

#### Filmüberzug

Poly(vinylalkohol)  
Titandioxid (E 171)  
Talkum  
Macrogol 3350  
Lecithin (Soja)

### **6.2 Inkompatibilitäten**

Nicht zutreffend.

### **6.3 Dauer der Haltbarkeit**

2 Jahre

### **6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25 °C aufbewahren. In der Originalverpackung vor Licht geschützt aufbewahren.

### **6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Farblose, transparente PVC/PE/PVDC-Al Blisterpackungen. Die Blister sind in einer Faltschachtel verpackt und jeder Schachtel liegt eine Gebrauchsinformation und ein Aufbewahrungsetui bei.

Packungsgrößen:

1 × 21 Filmtabletten.

3 × 21 Filmtabletten.

6 × 21 Filmtabletten.

13 × 21 Filmtabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

### **6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung**

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

## **7. INHABER DER ZULASSUNG**

Gedeon Richter Plc.

Gyömrői út 19-21.

1103 Budapest

Ungarn

## **8. ZULASSUNGSNUMMER**

1-30113

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

Datum der Erteilung der Zulassung: 03.03.2011

Verlängerung der Zulassung: 22.12.2015

## **10. STAND DER INFORMATION**

01/2023

## **VERSCHREIBUNGSPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT**

Rezept- und apothekenpflichtig