Balancette 0,02 mg/3 mg Filmtabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

24 rosafarbene Filmtabletten (wirkstoffhaltige Tabletten):
Jede Filmtablette enthält 0,02 mg Ethinylestradiol und 3 mg Drospirenon.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
44 mg Lactose-Monohydrat
4 weiße Filmtabletten (Placebo-Tabletten, nicht wirksam):
Diese Tabletten enthalten keine Wirkstoffe.
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
89,5 mg wasserfreie Lactose
Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Filmtablette.
Die wirkstoffhaltige Tablette ist eine rosafarbene, runde Filmtablette mit einem Durchmesser von 5,7 mm.
Die Placebo-Tablette ist eine weiße, runde Filmtabletten mit einem Durchmesser von 5,7 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

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

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Wie ist Balancette einzunehmen?
Die Tabletten müssen jeden Tag zur ungefähr gleichen Uhrzeit, wenn nötig mit etwas Flüssigkeit, in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge eingenommen werden.
Die Einnahme der Tabletten erfolgt ohne Unterbrechungen. An 28 aufeinanderfolgenden Tagen muss täglich jeweils eine Tablette eingenommen werden. Jede neue Packung wird am Tag nach Einnahme der letzten Tablette der vorangegangenen Packung begonnen. Die Entzugsblutung beginnt in der Regel am 2. – 3. Tag nach Beginn der Einnahme der Placebo-Tabletten (letzte Reihe) und kann bis zum Anbruch der nächsten Packung fortdauern.
Wie sollte die Anwendung von Balancette begonnen werden?

- Keine vorangegangene Anwendung hormonaler Kontrazeptiva (im Laufe des vorangegangenen Monats)

Die Einnahme der Tabletten sollte am 1. Tag des weiblichen Zyklus (d. h. am ersten Tag der Monatsblutung) begonnen werden.

- Umstellung von kombinierten hormonalen Kontrazeptiva (kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster)

Mit der Einnahme von Balancette sollte vorzugsweise am Tag nach der letzten wirkstoffhaltigen Tablette der vorangegangenen KOK begonnen werden, spätestens jedoch am Tag nach dem üblichen einnahmefreien oder Placebotablettenintervall der vorangegangenen KOK. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster angewandt, sollte die Einnahme von Balancette vorzugsweise am Tag der Entfernung desselben beginnen, spätestens jedoch, sobald die nächste Anwendung fällig wäre.

- Wechsel von einem Gestagen-Monopräparat (Gestagenmonopille, Injektion oder Implantat) oder von einem Gestagen-freisetzenden Intrauterin-System (IUS)

Die Umstellung von einer Gestagenmonopille kann an jedem beliebigen Tag erfolgen (von einem Implantat oder einem IUS am Tag der Entfernung desselben, von Injektionen, am Fälligkeitstag der nächsten Injektion); die Frau sollte jedoch in jedem Fall angewiesen werden, während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

- Nach einem Abortus im ersten Schwangerschaftstrimenon

Mit der Anwendung kann unverzüglich begonnen werden. In diesem Fall ist keine Anwendung zusätzlicher Verhütungsmethoden erforderlich.

- Nach einer Geburt oder einem Abortus im zweiten Schwangerschaftstrimenon

Die Anwenderinnen sollte darauf hingewiesen werden, die Anwendung am 21. oder 28. Tag nach der Geburt oder einem Abortus im zweiten Schwangerschaftstrimenon zu beginnen. Falls der Einnahmebeginn zu einem späteren Zeitpunkt erfolgt, sollte der Anwenderin empfohlen werden, während der ersten 7 Tage zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Hat jedoch bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss vor dem tatsächlichen Anwendungsbeginn des kombinierten oralen Kontrazeptivums (KOK) eine Schwangerschaft ausgeschlossen oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.
Für Frauen während der Stillzeit siehe Abschnitt 4.6.
Wenn die Einnahme der Tabletten vergessen wurde

Vergessene Tabletten aus der letzten Reihe des Blisters müssen nicht berücksichtigt werden, da es sich um Placebo-Tabletten handelt. Allerdings müssen diese verworfen werden, um das Placebo-Tabletten-Intervall nicht versehentlich zu verlängern.
Die folgenden Hinweise gelten ausschließlich für vergessene wirkstoffhaltige Tabletten:
Wenn die Anwenderin eine wirkstoffhaltige Tablette weniger als 24 Stunden zu spät einnimmt, ist der kontrazeptive Schutz nicht reduziert. Die Einnahme der Tablette sollte sofort nachgeholt und die darauffolgenden Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit eingenommen werden.
Wenn die Anwenderin eine wirkstoffhaltige Tablette mehr als 24 Stunden zu spät einnimmt, kann der kontrazeptive Schutz reduziert sein. Wenn die Einnahme der Tabletten vergessen wurde, gelten folgende zwei Grundregeln:

1. Die Einnahme der Tabletten darf unter keinen Umständen länger als 4 Tage unterbrochen werden.
2. Die ununterbrochene 7-tägige Einnahme der Tabletten ist erforderlich, um eine adäquate Suppression der Hypothalamus-Hypophysen-Ovarialachse zu erzielen.

In diesem Sinne können folgende Ratschläge für die alltägliche Handhabung erteilt werden:

Tag 1-7

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette sofort einnehmen, sobald sie das Vergessen bemerkt, auch wenn dies zur gleichzeitigen Einnahme von zwei Tabletten führt. Anschließend muss sie die Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit einnehmen. Zusätzlich muss während der darauffolgenden 7 Tage eine Barrieremethode, beispielsweise Präservative, angewendet werden. Hat in den vorangegangenen 7 Tagen Geschlechtsverkehr stattgefunden, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Je mehr Tabletten vergessen wurden und je näher dies am Placebo-Tablettenzeitraum liegt, desto höher ist das Schwangerschaftsrisiko.

Tag 8-14

Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette sofort einnehmen, sobald sie das Vergessen bemerkt, auch wenn dies zur gleichzeitigen Einnahme von zwei Tabletten führt. Anschließend muss sie die Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit einnehmen. Unter der Voraussetzung, dass die Anwenderin die Tabletten während der letzten 7 Tage vor der ersten vergessenen Tablette ordnungsgemäß eingenommen hat, sind keine zusätzlichen kontrazeptiven Vorsichtsmaßnahmen erforderlich. Hat die Anwenderin jedoch mehr als 1 Tablette vergessen, sollte sie angewiesen werden, während der nächsten 7 Tage zusätzliche Vorsichtsmaßnahmen zu ergreifen.

Tag 15-24

Es besteht ein hohes Risiko reduzierter Verlässlichkeit, da die Placebo-Tabletten-Phase bevorsteht.
Dennoch besteht auch in diesem Fall die Möglichkeit, eine Einschränkung des kontrazeptiven Schutzes durch eine Korrektur des Tabletteneinnahmerhythmus zu vermeiden. Bei Befolgung einer der beiden folgenden Richtlinien sind demzufolge keine zusätzlichen kontrazeptiven Vorsichtsmaßnahmen erforderlich, vorausgesetzt, die Anwenderin hat alle Tabletten während der letzten 7 Tage vor der ersten vergessenen Tablette ordnungsgemäß eingenommen. Ist dies nicht der Fall, sollte die Anwenderin die erste dieser beiden Richtlinien befolgen und darüber hinaus während der nächsten 7 Tage zusätzliche kontrazeptive Vorsichtsmaßnahmen treffen.

1. Die Anwenderin sollte die letzte vergessene Tablette sofort einnehmen, sobald sie das Vergessen bemerkt, auch wenn dies zur gleichzeitigen Einnahme von zwei Tabletten führt. Anschließend muss sie die Tabletten wieder zur gewohnten Tageszeit einnehmen, bis die wirkstoffhaltigen Tabletten aufgebraucht sind. Die 4 Tabletten der letzten Reihe (Placebo-Tabletten) müssen verworfen werden. Die nächste Blisterpackung muss sofort ohne Pause begonnen werden.
   Bei der Anwenderin wird mit hoher Wahrscheinlichkeit erst nach Aufbrauchen der wirkstoffhaltigen Tabletten der zweiten Blisterpackung eine Entzugsblutung eintreten. Allerdings können während der Tabletteneinnahme Schmierblutungen oder Zwischenblutungen auftreten.
2. Alternativ kann der Anwenderin empfohlen werden, die Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten der aktuellen Blisterpackung abzubrechen. Anschließend sollte sie die Tabletten der letzten Reihe (Placebo-Tabletten) bis zu 4 Tage lang einnehmen, einschließlich der Anzahl jener Tage, an denen sie die Tabletteneinnahme vergessen hat, und dann mit einer neuen Blisterpackung fortfahren.
   Hat die Anwenderin die Tabletteneinnahme vergessen und es tritt in der darauffolgenden Placebo-Tabletten-Phase keine Entzugsblutung ein, muss die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden.

Vorgehensweise im Fall von gastrointestinalen Beschwerden

Bei Auftreten von schweren gastrointestinalen Beschwerden (z. B. Erbrechen oder Durchfall), kann es zu einer unvollständigen Resorption kommen, wodurch zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen zu treffen sind. Erbricht eine Anwenderin innerhalb von 3 bis 4 Stunden nach Einnahme einer wirkstoffhaltigen Tablette, sollte sie umgehend eine neue wirkstoffhaltige (Ersatz-) Tablette einnehmen. Die neue Tablette sollte, sofern möglich, innerhalb von 24 Stunden nach dem gewohnten Einnahmezeitpunkt eingenommen werden.
Nach einem Zeitraum von über 24 Stunden sollten die Hinweise bezüglich vergessenen Tabletten, wie in Abschnitt 4.2 „Wenn die Einnahme der Tabletten vergessen wurde“ erläutert, beachtet werden. Wenn die Anwenderin ihren gewohnten Tabletteneinnahmerhythmus nicht ändern möchte, muss sie die Ersatztablet-

te(n) aus einer Reserveblisterpackung entnehmen.

Verschieben der Entziehungsblutung

Zum Hinauszögern der Monatsblutung muss die Anwenderin die Einnahme der Placebo-Tabletten aus der aktuellen Packung überspringen und mit einer neuen Blisterpackung Balancette fortfahren. Die Dauer der Aufschiebung kann bis zum Ende der wirkstoffhaltigen Tabletten in der zweiten Blisterpackung beliebig gewählt werden. Während der Aufschiebung können Zwischen- oder Schmierblutungen auftreten. Nach der Placebo-Tabletten-Phase wird die regelmäßige Einnahme von Balancette wieder aufgenommen.

Um die Monatsblutung auf einen anderen als den von der Anwenderin aufgrund ihres aktuellen Einnahmerhythmus gewohnten Wochentag zu verlegen, muss die nächste Placebo-Tabletten-Phase um die gewünschte Tagesanzahl gekürzt werden. Je kürzer das Intervall, desto höher ist das Risiko, dass keine Entzugsblutung eintritt und während der darauffolgenden Blisterpackung Zwischen- und Schmierblutungen auftreten (wie beim Verschieben der Monatsblutung).

Art der Anwendung

Oral.

4.3 Gegenanzeigen

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

Sollte eine der aufgelisteten Bedingungen 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 (auch unter Therapie mit Antikoagulanzien) oder VTE in der Vorgeschichte (z.B. tiefe Venenthrombose [TVT] oder Lungenembolie [LE])
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine venöse Thromboembolie, wie z.B. APC-Resistenz (einschließlich Faktor-V-Leiden), Antithrombin-III-Mangel, Protein-C-Mangel oder Protein-S-Mangel
  - Größere Operationen mit längerer Immobilisierung (siehe Abschnitt 4.4)
  - Hohes Risiko für eine venöse Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4)
- Vorliegen einer oder Risiko für eine arterielle Thromboembolie (ATE)
  - Arterielle Thromboembolie – bestehende ATE, ATE in der Vorgeschichte (z.B. Myokardinfarkt) oder Erkrankung im Prodromalstadium (z.B. Angina pectoris)
  - Zerebrovaskuläre Erkrankung – bestehender Schlaganfall, Schlaganfall oder prodromale Erkrankung (z.B. transitorische ischämische Attacke [TIA]) in der Vorgeschichte
  - Bekannte erbliche oder erworbene Prädisposition für eine arterielle Thromboembolie, wie z.B. Hyperhomocysteinämie und Antiphospholipid-Antikörper (Anticardiolipin-Antikörper, Lupusantikoagulans)
  - Migräne mit fokalen neurologischen Symptomen in der Vorgeschichte
  - Hohes Risiko für eine arterielle Thromboembolie aufgrund mehrerer Risikofaktoren (siehe Abschnitt 4.4) oder eines schwerwiegenden Risikofaktors wie:
- Diabetes mellitus mit Gefäßschädigung
- Schwere Hypertonie
- Schwere Dyslipoproteinämie
- Pankreatitis in der Gegenwart oder Vergangenheit, wenn assoziiert mit schwerer Hypertriglyceridämie.
- Schwere hepatische Erkrankung in der Gegenwart oder Vergangenheit, sofern die normalen Leberfunktionswerte nicht wiederhergestellt sind.
- Schwere Niereninsuffizienz oder akutes Nierenversagen
- Lebertumore in der Gegenwart oder Vergangenheit (gut- oder bösartig)
- Vorliegen von oder Verdacht auf, durch Geschlechtssteroide beeinflusste Malignome (z.B. der Zeugungsorgane oder Brüste)
- Vaginalblutung ohne Diagnose
- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Warnhinweise

Die Eignung von Balancette 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 Balancette beendet werden sollte.

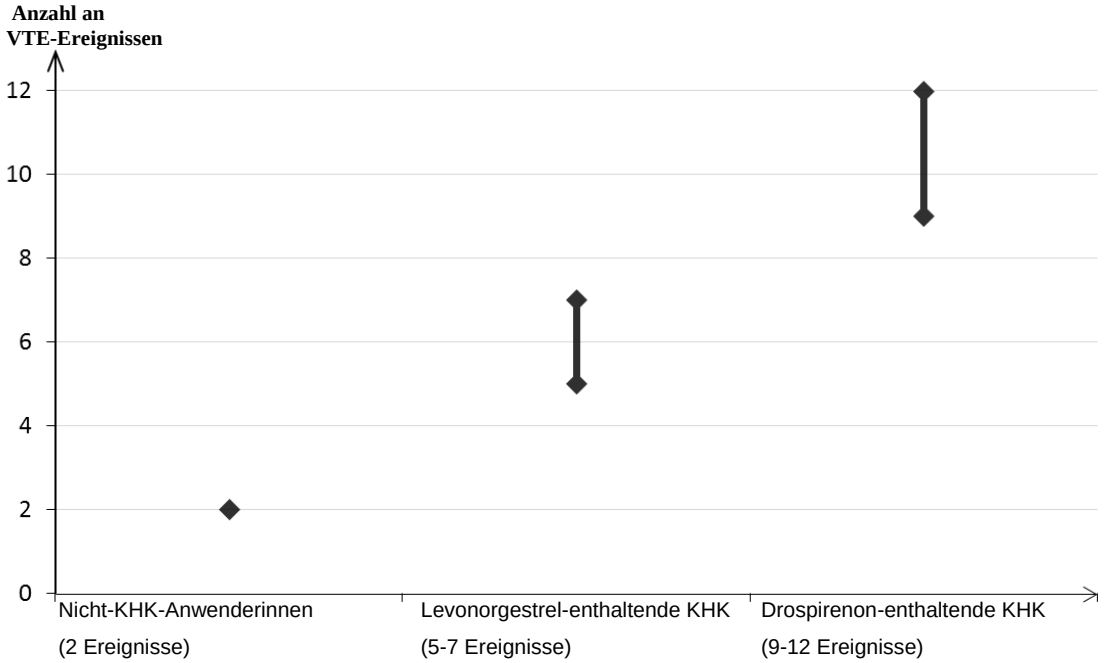
Kreislaufbeschwerden

Risiko für eine venöseThromboembolie (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 Balancette, 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 Balancette, 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 Frauen kann das Risiko jedoch in Abhängigkeit von ihren zugrunde liegenden Risikofaktoren bedeutend höher sein (siehe unten). Es wird geschätzt[1], dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Drospirenon-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6[2] von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges 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).
Balancette 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).

1 Diese Inzidenzen wurden aus der Gesamtheit der epidemiologischen Studiendaten abgeleitet, wobei relative Risiken der verschiedenen Arzneimittel im Vergleich zu Levonorgestrel-haltigen KHK verwendet wurden.

2 Mittelwert der Spannweite 5-7 pro 10.000 Frauenjahre, auf der Grundlage eines relativen Risikos für Levonorgestrel-haltige KHK versus Nichtanwendung von ungefähr 2,3 bis 3,6

Tabelle: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	***Anmerkung***
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m^2)	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu. Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.

Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung des Pflasters/der Tablette/des Rings (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern. Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn Balancette 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 Sichelzellkrankheit
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.
Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6- wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „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). Balancette 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-Verhältnis darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Tabelle: Risikofaktoren für ATE

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

– plötzliche Taubheitsgefühl oder Schwäche in Gesicht, Arm oder Bein, besonders auf einer Köperseite;
– 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 weisen 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.

Zudem sollte die Möglichkeit einer Antikoagulans-Behandlung in Betracht gezogen werden. KOK-Anwenderinnen sollten ausdrücklich darauf hingewiesen werden, im Fall von potenziellen Thrombose-Symptomen mit ihrem Arzt Rücksprache zu halten. Bei Verdacht auf oder bereits diagnostizierter Thrombose müssen KOKs abgesetzt werden. Aufgrund der Teratogenität von Antikoagulans- Behandlungen (Kumarine) müssen alternative Verhütungsmethoden angewendet werden.

Tumore

In manchen epidemiologischen Studien wurde von einem erhöhten Risiko für Gebärmutterhalskrebs bei Langzeitanwenderinnen (> 5 Jahre) von KOKs berichtet, wobei jedoch weiterhin umstritten ist, zu welchem Ausmaß diese Erkenntnis auf die Störeffekte sexueller Verhaltensmuster und anderer Faktoren, wie humane Papilomaviren (HPV), zurückzuführen ist.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat gezeigt, dass bei Frauen, die gegenwärtig ein KOK anwenden, das relative Risiko (RR = 1,24) einer Brustkrebsdiagnose geringfügig erhöht ist. Das erhöhte Risiko schwindet schrittweise innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK-Anwendung. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten ist, ist die erhöhte Anzahl von Brustkrebsdiagnosen bei gegenwärtigen Anwenderinnen eines KOKs oder Frauen, die in jüngster Vergangenheit ein KOK angewandt haben, im Vergleich zum allgemeinen Brustkrebsrisiko gering. Diese Studien liefern keine Ursachennachweise. Das beobachtete Muster des erhöhten Risikos kann auf frühere Brustkrebsdiagnosen bei KOK-Anwenderinnen, die biologischen Auswirkungen von KOKs oder eine Kombination dieser beiden Faktoren zurückzuführen sein. Bei Anwenderinnen oder ehemaligen Anwenderinnen diagnostizierte Brustkrebsfälle sind tendenziell klinisch weniger fortgeschritten als jene Krebsdiagnosen, die bei Nicht-Anwenderinnen gestellt wurden.

In seltenen Fällen wurde bei KOK-Anwenderinnen von gutartigen Lebertumoren und noch seltener von bösartigen Lebertumoren berichtet. In Einzelfällen haben diese Tumore zu lebensbedrohlichen, intraabdomina-

len Hämorrhagien geführt. Wenn bei Frauen, die ein KOK anwenden, starke Schmerzen im Oberbauchbereich, Lebervergrößerungen oder Anzeichen einer intraabdominalen Hämorrhagie auftreten, sollte bei der Differentialdiagnose ein Lebertumor in Betracht gezogen werden.
Bei der Anwendung von höher dosierten KOKs (50 µg Ethinylestradiol) ist das Risiko für ein Endometrium- und ein Ovarialkarzinom reduziert. Ob dies auch für niedriger dosierte KOKs zutrifft, muss noch bestätigt werden.

Andere Erkrankungen

Die Gestagen-Komponente von Balancette ist ein Aldosteron-Antagonist mit kaliumsparenden Eigenschaften. In den meisten Fällen ist kein Anstieg des Kaliumspiegels im Blut zu erwarten. Dennoch wurde in einer klinischen Studie bei manchen Patientinnen mit leichter oder mittelschwer eingeschränkter Nierenfunktion und simultaner Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln während der Einnahme von Drospirenon ein geringfügig, jedoch nicht bedeutend erhöhter Anstieg des Kaliumspiegels im Blut beobachtet. Es wird demzufolge empfohlen, den Kaliumspiegel im Blut während des ersten Behandlungszyklus bei Patientinnen mit eingeschränkter Nierenfunktion, deren Kaliumspiegel vor der Behandlung im oberen Referenzbereich lag, sowie insbesondere während einer simultanen Anwendung von kaliumsparenden Arzneimitteln zu überwachen. Siehe auch Abschnitt 4.5.
Bei Frauen mit Hypertriglyceridämie oder diesbezüglicher familiärer Vorbelastung kann bei Anwendung eines KOKs ein erhöhtes Pankreatitis-Risiko bestehen.
Obwohl bei vielen Frauen, die KOKs anwenden, von geringfügigen Blutdruckerhöhungen berichtet wurde, sind klinisch relevante Anstiege selten. Ausschließlich in diesen seltenen Fällen ist ein sofortiges Absetzen des KOKs gerechtfertigt. Sollte es während der Anwendung eines KOKs bei bestehender Hypertonie zu dauerhaft erhöhten Blutdruckwerten kommen oder sollte eine Patientin mit bedeutend erhöhtem Blutdruck nicht adäquat auf eine blutdrucksenkende Behandlung ansprechen, muss das KOK abgesetzt werden. Wenn mithilfe einer blutdrucksenkenden Behandlung normale Blutdruckwerte erzielt werden, kann die KOK-Anwendung erforderlichenfalls wieder aufgenommen werden.
Im Falle folgender Erkrankungen wurde sowohl bei Schwangerschaften als auch bei KOK-Anwendung von Ausbrüchen oder Verschlechterung berichtet, wobei jedoch keine schlüssigen Beweise für einen Zusammenhang mit dem Gebrauch von KOKs vorliegen: Ikterus und/oder Pruritus in Zusammenhang mit Cholestase, Gallensteine, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, hämolytisch-urämisches Syndrom, Chorea Sydenham, Herpes gestationis und mit Otosklerose einhergehender Gehörverlust.
Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Angioödem-Symptome hervorrufen oder verschlechtern.
Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen muss die KOK-Anwendung erforderlichenfalls unterbrochen werden, bis die Leberfunktionsmarker wieder in den Normalbereich zurückkehren. Bei Wiederauftreten eines erstmalig während einer Schwangerschaft oder einer früheren Anwendung von steroidalen Geschlechtshormonen aufgetretenem cholestatischem Ikterus und/oder Pruritus in Zusammenhang mit Cholestase, muss die Einnahme von KOKs unterbrochen werden.
Obwohl KOKs Auswirkungen auf die periphere Insulinresistenz und Glucoseverträglichkeit haben können, liegen keine Beweise für die Notwendigkeit einer Abänderung der Behandlungsmethode bei Diabetikerinnen, die niedrig dosierte KOKs (Ethinylestradiol-Gehalt < 0,05 mg) einnehmen, vor. Dennoch sollten an Diabetes erkrankte Frauen engmaschig überwacht werden, insbesondere im Anfangsstadium der KOK-Anwendung.
Während der Anwendung von KOKs wurde von Verschlechterung bei endogener Depression, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.
Gelegentlich kann Chloasma auftreten, insbesondere bei Frauen, die in der Vergangenheit an Chloasma gravidarum gelitten haben. Frauen mit Tendenz zu Chloasma sollten während der Einnahme von KOKs Sonnen- und UV-Strahlenexpositionen vermeiden.
Jede rosafarbene Tablette dieses Arzneimittels enthält 44 mg Lactose-Monohydrat pro Tablette, jede weiße Tablette enthält 89,5 mg Lactose-Monohydrat.
Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lapp-Lactase-Mangel oder Glucose- Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Ärztliche Untersuchung/Beratung

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit Balancette 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 Balancette 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 von KOKs kann z. B. im Falle von vergessenen wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2), gastrointestinalen Beschwerden während der Einnahme der wirkstoffhaltigen Tabletten (siehe Abschnitt 4.2) oder simultaner Anwendung anderer Arzneimittel (siehe Abschnitt 4.5) reduziert sein.
Zyklusunregelmäßigkeiten
Bei allen KOKs können unregelmäßige Blutungen (Schmier- oder Zwischenblutungen) auftreten, insbesondere im Laufe der ersten Monate der Anwendung. Demzufolge ist eine Untersuchung jedweder unregelmäßigen Blutung erst nach einem Gewöhnungszeitraum von circa drei Monaten sinnvoll.
Bei Fortbestehen von Unregelmäßigkeiten oder Auftreten von Unregelmäßigkeiten nach vorangegangenen regelmäßigen Zyklen sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen sowie adäquate Diagnoseverfahren angewendet werden, um eine Bösartigkeit oder Schwangerschaft auszuschließen. Erforderlichenfalls muss eine Kürettage vorgenommen werden.
Bei manchen Frauen kann die Entzugsblutung während der Placebo-Tabletten-Phase ausbleiben. Wenn das KOK unter Beachtung aller in Abschnitt 4.2 erläuterten Richtlinien angewendet wurde, ist es unwahrscheinlich, dass eine Schwangerschaft vorliegt. Wenn das KOK jedoch vor der ersten ausgebliebenen Entzugsblutung nicht gemäß diesen Richtlinien eingenommen wurde oder zwei Entzugsblutungen ausgeblieben sind, muss vor dem Fortsetzen der KOK-Einnahme eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Hinweis: Zur Erkennung potenzieller Wechselwirkungen müssen die Verschreibungsinformationen aller simultan verabreichter Arzneimittel beachtet werden.

- ***Auswirkungen von anderen Arzneimitteln auf Balancette***

Wechselwirkungen können zwischen Arzneimitteln, die mikrosomale Enzyme induzieren, auftreten, wodurch es zu einer erhöhten Clearance von Sexualhormonen und zu Zwischenblutungen und/oder fehlender kontrazeptiver Wirksamkeit kommen kann.
Handhabung
Eine Enzyminduktion kann bereits nach wenigen Behandlungstagen beobachtet werden. Die maximale Enzyminduktion kann im Allgemeinen innerhalb weniger Wochen festgestellt werden. Nach Abbruch der Behandlung kann die Enzyminduktion für etwa 4 Wochen aufrecht erhalten bleiben.
Kurzzeitbehandlung
Frauen, die eine Behandlung mit enzyminduzierenden Arzneimitteln erhalten, sollten vorübergehend eine Barrieremethode oder eine andere Methode der Kontrazeption zusätzlich zur KOK anwenden. Die Barrieremethode muss während der gesamten Zeit der Begleittherapie und für weitere 28 Tage nach deren Beendigung angewendet werden.
Wenn die Arzneimitteltherapie über das Ende der aktiven Tabletten in der KOK-Packung hinaus andauert, müssen die Placebo-Tabletten verworfen werden und die nächste KOK-Packung sollte sofort begonnen werden.
Langzeitbehandlung
Bei Frauen unter Langzeitbehandlung mit enzyminduzierenden Arzneimitteln wird eine andere zuverlässige nicht-hormonelle Methode der Kontrazeption empfohlen.
Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur berichtet:
Substanzen, die die Clearance von KOKs erhöhen (verringerte Wirksamkeit von KOKs durch Enzyminduktion), z.B.:
Barbiturate, Bosentan, Carbamazepin, Phenytoin, Primidon, Rifampicin und die HIV-Arzneimittel Ritonavir, Nevirapin und Efavirenz sowie möglicherweise auch Felbamat, Griseofulvin, Oxcarbazepin, Topiramat und Produkte, die den pflanzlichen Wirkstoff Johanniskraut (Hypericum perforatum) enthalten.
Substanzen mit variablen Wirkungen auf die Clearance von KOKs:
Bei gleichzeitiger Verabreichung mit KOKs können viele Kombinationen von HIV-Proteasehemmern und Arzneimitteln aus der Klasse der nicht-nukleosidischen reversen Transkriptase-Hemmer, einschließlich Kombinationen mit HCV-Hemmern, die Plasmakonzentrationen von Estrogen oder Gestagenen erhöhen oder senken. Der Nettoeffekt dieser Veränderungen kann in einigen Fällen klinisch relevant sein.
Daher sollte die Verschreibungsinformation einer begleitenden HIV/HCV-Medikation herangezogen werden, um mögliche Wechselwirkungen und darauf bezogene Empfehlungen zu identifizieren. Im Falle eines Zweifels sollte eine zusätzliche empfängnisverhütende Barrieremethode bei Frauen angewendet werden, die eine Therapie mit Proteasehemmern oder Arzneimitteln aus der Klasse der nicht- nukleosidischen reversen Transkriptase-Hemmer erhalten.
Die wichtigsten Metaboliten von Drospirenon werden im menschlichen Blut ohne Beteiligung des Cytochrom P450-Systems gebildet. Demzufolge ist es unwahrscheinlich, dass Hemmer dieses Enzymsystems den Metabolismus von Drospirenon beeinflussen.

- ***Auswirkungen von Balancette auf andere Arzneimittel***

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. In diesem Sinne können Plasma- und Gewebekonzentrationen entweder steigen (z. B. Cyclosporin) oder sinken (z. B. Lamotrigin).
Basierend auf In-vitro-Inhibitionsstudien und *In-vivo*-Interaktionsstudien mit freiwilligen, weiblichen Proban-

den unter Anwendung von Omeprazol, Simvastatin und Midazolam als Markersubstrat gilt eine Wechselwirkung von Drospirenon in Dosierungen von 3 mg mit dem Metabolismus anderer Wirkstoffe als unwahrscheinlich.

- ***Andere Formen von Wechselwirkungen***

Bei Patientinnen ohne Niereninsuffizienz hat eine simultane Verabreichung von Drospirenon und ACE-Hemmern oder NSARs keine bedeutenden Auswirkungen auf den Kaliumspiegel im Blut gezeigt. Allerdings liegen keine Studien zur simultanen Verabreichung von Balancette und Aldosteron-Antagonisten oder kaliumsparenden Diuretika vor. In diesem Fall sollte der Kaliumspiegel im Blut während des ersten Behandlungszyklus überwacht werden. Siehe auch Abschnitt 4.4.

- ***Laboranalysen***

Die Anwendung von kontrazeptiven Steroiden kann die Ergebnisse von bestimmten Laboranalysen, einschließlich biochemische Leber-, Schilddrüsen-, Nebennieren- und Nierenfunktionsparameter, Plasmawerte von (Träger-) Proteinen, z.B. corticosteroid-bindendem Globulin und Lipid-/Lipoproteinfraktionen, Kohlenhydratstoffwechselproteinen sowie Koagulations- und Fibrinolyseparameter beeinflussen. Die veränderten Werte bleiben im Allgemeinen innerhalb der normalen Labormessbereiche. Drospirenon führt zu erhöhter Plasmareninaktivität und Plasmaaldosteron verursacht durch dessen leichte antimineral-corticoide Aktivität.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Balancette darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Sollte während der Anwendung von Balancette eine Schwangerschaft eintreten, muss das Präparat sofort abgesetzt werden. Ausführliche epidemiologische Studien lassen weder auf ein erhöhtes Risiko für Geburtsfehler bei Kindern, die von Frauen geboren werden, die vor der Schwangerschaft KOKs angewendet haben, noch auf teratogene Auswirkungen schließen, wenn KOKs unbeabsichtigt während der Schwangerschaft eingenommen wurden.

Tierexperimentelle Studien haben Nebenwirkungen während der Schwangerschaft und Stillzeit gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Den Daten dieser tierexperimentellen Studien zufolge können Nebenwirkungen infolge der hormonellen Wirkung des Wirkstoffs nicht ausgeschlossen werden. Allerdings lässt die allgemeine Erfahrung mit KOKs während der Schwangerschaft nicht auf tatsächliche Nebenwirkungen bei Menschen schließen.

Die verfügbaren Daten zur Anwendung von Balancette während der Schwangerschaft sind zu begrenzt, um Schlussfolgerungen in Hinsicht auf Nebenwirkungen von Balancette auf die Schwangerschaft oder die Gesundheit des Fetus/Neugeborenen zu gestatten. Bisher sind keine einschlägigen epidemiologischen Daten verfügbar.

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

KOKs können die Laktation durch Mengenreduktion und Modifikation der Brustmilchzusammensetzung beeinflussen. Demzufolge ist die Anwendung von KOKs für stillende Mütter im Allgemeinen nicht empfohlen, solange diese ihr Kind noch nicht komplett entwöhnt haben. Kleine Mengen an kontrazeptiven Steroiden und/oder deren Metaboliten können während der Anwendung von KOKs mit der Milch ausgeschieden werden. Diese Mengen könnten Auswirkungen 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. Bei Anwenderinnen von KOKs wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

4.8 Nebenwirkungen

Von folgenden Nebenwirkungen wurde bei der Anwendung von Balancette berichtet:

In der untenstehenden Tabelle sind alle bekannten Nebenwirkungen gemäß MedDRA-Systemorganklassen (MedDRA SOCs) aufgeführt. Die Häufigkeiten basieren auf Daten aus klinischen Studien. Der geeignetste MedDRA-Term wird angewendet, um eine bestimmte Reaktion und deren Synonyme und damit verbundene Zustände zu beschreiben.

Nebenwirkungen, die mit der Anwendung von Balancette als orales Kontrazeptivum oder mit der Behandlung einer mäßig ausgeprägten Acne vulgaris gemäß MedDRA-Systemorganklassen und MedDRA-Terms in Zusammenhang stehen

Systemorganklasse (MedDRA Version 9.1)			
Häufig (≥1/100 bis <1/10)	***Gelegentlich (≥1/1,000 bis <1/100)***	***Selten (≥1/10,000 bis <1/1,000)***	***Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)***
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			
	Candidiasis		
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems			

		Anämie Thrombozytämie	
Erkrankungen des Immunsystems			
		allergische Reaktionen	Hypersensitivität
Endokrine Erkrankungen			
		Endokrine Erkrankungen	
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			
		vermehrter Appetit Anorexie Hyperkaliämie Hyponatriämie	
Psychiatrische Erkrankungen			
emotionale Labilität	Depression Nervosität Schlafstörungen	Anorgasmie Schlaflosigkeit	
Erkrankungen des Nervensystems			
Kopfschmerzen	Schwindel Parästhesie	Vertigo Tremor	
Augenerkrankungen			
		Conjunctivitis Augentrockenheit Augenerkrankung	
Herzerkrankungen			
		Tachykardie	
Gefäßerkrankungen			
	Migräne Varikose Hypertonie	Phlebitis Gefäßerkrankung Epistaxis Syncope Arterielle Thromboembolie Venöse Thromboembolie	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts			
Übelkeit	abdominale Schmerzen Erbrechen Dyspepsie Flatulenz Gastritis Diarrhö	vergrößertes Abdomen gastrointestinale Störungen gastrointestinale Völle Hiatushernie Orale Candidiasis Obstipation Mundtrockenheit	
Leber- und Gallenerkrankungen			
		Gallenschmerzen Cholecystitis	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes			
	Akne Pruritus Hautausschlag	Chloasma Ekzeme Alopezie Dermatitits acneiformis trockene Haut Erythema nodosum Hypertrichose Hauterkrankung Hautstriae Kontaktdermatitis Photosensitive Dermatitis Hautknötchen	Erythema multiforme
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen			
	Rückenschmerzen Schmerzen in Extremitäten Muskelkrämpfe		
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse			
Brustschmerzen	Vaginale Candidiasis	Dyspareunie	

Metrorrhagie* Amenorrhö	Schmerzen im Becken Vergrößerung der Brust fibrozystische Brust Uterus/Vaginal-Blutung* Genitalausfluss Hitzewallungen Vaginitis Menstruationsstörungen Dysmenorrhö Hypomenorrhö Menorrhagie vaginale Trockenheit verdächtiger Papanicolaou-Abstrich verringerte Libido	Vulvovaginitis Postcoitale Blutung Entzugsblutung Brustzyste Brusthyperplasie Neoplasma der Brust Cervicaler Polyp Endometriumatrophie Ovarialzyste Uterusvergrößerung	
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort			
	Asthenie Vermehrtes Schwitzen Ödeme (allgemeine Ödeme, periphere Ödeme, Gesichtsödem)	Malaise	
Untersuchungen			
	Gewichtszunahme	Gewichtsabnahme	

* Blutungsunregelmäßigkeiten gehen üblicherweise während länger fortgeführter Therapie zurück

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.

Bei Frauen, die KOKs anwenden, wurden folgende schwere Nebenwirkungen beobachtet, die in Abschnitt 4.4 erläutert werden:

- Venöse Thromboembolieerkrankungen
- Arterielle Thromboembolieerkrankungen
- Hypertonie
- Lebertumore
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für welche der Zusammenhang mit der Anwendung von KOKs nicht schlüssig ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Uterusmyom, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Chorea Sydenham, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatische Gelbsucht;
- Chloasma
- Bei akuten oder chronischen Leberfunktionsstörungen muss die KOK-Anwendung erforderlichenfalls unterbrochen werden, bis die Leberfunktionsmarker wieder im Normalbereich liegen.
- Bei Frauen mit hereditärem Angioödem können exogene Estrogene Angioödem-Symptome hervorrufen oder verschlechtern.

Die Häufigkeit von Brustkrebsdiagnosen ist unter KOK-Anwenderinnen minimal erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten ist, ist die erhöhte Anzahl im Vergleich zum allgemeinen Brustkrebsrisiko gering. Die Kausalität in Verbindung mit dem KOK-Gebrauch ist nicht bekannt. Für weitere Informationen siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

Wechselwirkungen

Durchbruchsblutungen und/oder fehlgeschlagene Empfängnisverhütung kann durch Wechselwirkungen mit anderen Medikamenten (Enzyminduktoren) und Ovulationshemmer verursacht werden (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 direkt 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

Bislang liegen keine Erfahrungsdaten zur Überdosierung von Balancette vor. Basierend auf allgemeinen Erfahrungswerten mit kombinierten oralen Kontrazeptiva könnten im Fall einer Überdosierung mit den wirkstoffhaltigen Tabletten eventuell folgende Symptome auftreten: Nausea, Erbrechen und, bei jungen Mädchen, leichte Vaginalblutungen. Es gibt kein Antidot. Die fortführende Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombination.
ATC-Code: G03AA12
Pearl-Index für das Versagen der Methode: 0,41 (oberes zweiseitiges 95% Konfidenzlimit: 0,85).
Genereller Pearl-Index (Versagen der Methode + Versagen des Patienten): 0,80 (oberes zweiseitiges 95% Konfidenzlimit: 1,30).
Die kontrazeptive Wirksamkeit von Balancette basiert auf der Interaktion verschiedener Faktoren, wobei der wichtigste dieser Faktoren in der Ovulationshemmung und den Endometriummodifikationen liegt.
In einer Studie zur Ovulationshemmung über 3-Zyklen, die Drospirenon 3 mg/Ethinylestradiol 0,020 mg mit einem Einnahmeschema über 24 Tage und einem Einnahmeschema über 21 Tage verglich, wurde das Einnahmeschema über 24 Tage mit einer höheren Unterdrückung einer follikularen Entwicklung in Zusammenhang gebracht. Nach absichtlichen Dosierfehlern während des dritten Behandlungszyklus zeigte eine größere Anzahl von Frauen unter dem Einnahmeschema über 21 Tage eine Ovarialaktivität einschließlich Durchbruchsovulation im Vergleich zu Frauen unter dem Einnahmeschema über 24 Tage. Die Ovarialaktivität kehrte auf das Niveau vor der Behandlung während des Zyklus nach der Behandlung bei 91,8% der Frauen mit einem 24 Tage Einnahmeschema zurück.
Balancette ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Drospirenon. In therapeutischen Dosierungen hat Drospirenon zudem antiandrogene und leicht antimineral-corticoide Eigenschaften. Es hat keine estrogene, glucocorticoide oder antiglucocorticoide Wirksamkeit. Dies verleiht Drospirenon ein pharmakologisches Profil, das jenem des natürlichen Hormons Progesteron sehr ähnlich ist.
Aus klinischen Studien gehen Hinweise hervor, dass die leicht antimineral-corticoiden Eigenschaften von Balancette leicht antimineral-corticoide Auswirkungen haben.
Zwei multizentrische, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studien wurden durchgeführt, um die Wirksamkeit und Sicherheit von Balancette bei Frauen mit mäßig ausgeprägter Acne vulgaris zu untersuchen.
Nach 6 Monaten Behandlung zeigte Balancette im Vergleich zu Placebo eine statistische signifikant größere Reduktion von 15,6% (49,3% versus 33,7%) bei entzündlichen Läsionen, von 18,5% (40,6% versus 22,1%) bei nicht-entzündlichen Läsionen und von 16,5% (44,6% versus 28,1%) bei der Anzahl der Gesamtläsionen. Zudem wiesen ein höherer Prozentsatz der Personen (11,8% (18,6% versus 6,8%)) ein "klares" oder "nahezu klares" Rating auf der Investigator’s Static Global Assessment (ISGA)-Skala auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Drospirenon

Resorption

Oral verabreichtes Drospirenon wird schnell und fast vollständig resorbiert. Maximale Konzentrationen des Wirkstoffs im Blut von circa 38 ng/ml werden circa 1 bis 2 Stunden nach Einnahme einer Einzeldosis erreicht. Die Bioverfügbarkeit liegt zwischen 76 und 85%.
Die gleichzeitige Einnahme von Nahrungsmitteln hat keine Auswirkungen auf die Bioverfügbarkeit von Drospirenon.

Verteilung

Nach oraler Verabreichung sinkt der Drospirenon-Spiegel im Blut mit einer terminalen Halbwertszeit von 31 Stunden.
Drospirenon wird im Blut an Albumin und nicht an sexualhormonbindendes Globulin (SHBG) oder corticoidbindendes Globulin (CBG) gebunden. Nur 3 bis 5% der Gesamtkonzentration des Wirkstoffs im Blut sind als freies Steroid vorhanden. Der durch Ethinylestradiol induzierte SHBG-Anstieg hat keinen Einfluss auf die Proteinbindung von Drospirenon im Blut. Das durchschnittliche, apparente Verteilungsvolumen von Drospirenon beträgt 3,7 ± 1,2 l/kg.

Biotransformation

Drospirenon wird nach oraler Verabreichung weitgehend metabolisiert. Die wichtigsten Metaboliten im Blut sind in der Säureform von Drospirenon präsent, die durch Öffnung des Lactonrings und des 4,5-Dihydro-Drospirenon-3-Sulfats gebildet wird, wobei beide ohne Beteiligung des P450-Systems erzeugt werden. Drospirenon wird in geringerem Ausmaß durch Cytochrom P450 3A4 metabolisiert und hat sich in vitro als Hemmer dieses Enzyms sowie von Cytochrom P450 1A1, Cytochrom P450 2C9 und Cytochrom P450 2C19 erwiesen.

Ausscheidung

Die metabolische Clearance-Rate von Drospirenon im Blut beträgt 1,5 ± 0,2 ml/min/kg. Drospirenon wird nur in Spurenmengen in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Drospirenon werden mit den

Fäzes und über den Urin mit einer Ausscheidungsrate von circa 1,2 bis 1,4 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung über den Urin und mit den Fäzes liegt bei 40 Stunden.

Steady-State-Bedingungen

Während eines Behandlungszyklus werden die maximalen Steady-State-Konzentrationen von Drospirenon im Blut von circa 70 ng/ml nach rund 8 Behandlungstagen erreicht. Der Drospirenon-Spiegel im Blut akkumuliert sich um das circa 3-fache als Konsequenz des terminalen Halbwertszeit-Verhältnisses und des Dosierungsintervalls.

Spezielle Populationen

Nierenfunktionsstörungen

Die Steady-State-Drospirenon-Spiegel im Blut von Frauen mit leichter Nierenfunktionsstörung (Creatinin-Clearance CLcr, 50-80 ml/min) und Frauen mit normaler Nierenfunktion wiesen vergleichbare Werte auf. Der Drospirenon-Spiegel im Blut war bei Frauen mit mittelschwerer Nierenfunktionsstörung (CLcr, 30-50 ml/min) im Durchschnitt 37% höher als der jener Frauen mit normaler Nierenfunktion. Drospirenon-Behandlungen waren für Frauen mit leichter und mittelschwerer Nierenfunktionsstörung gut verträglich. Drospirenon-Behandlungen haben keinerlei klinisch bedeutende Auswirkungen auf die Kaliumkonzentration im Blut gezeigt.

Leberfunktionsstörungen

Bei einer Einzeldosisstudie war die orale Clearance (CL/F) bei Freiwilligen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung im Vergleich zu Probanden mit normaler Leberfunktion zu ungefähr 50% reduziert. Die beobachtete Reduzierung der Drospirenon-Clearance bei Freiwilligen mit mittelschwerer Leberfunktionsstörung hat nicht zu apparenten Modifikationen der Kaliumkonzentrationen im Blut geführt. Sogar bei Vorliegen von Diabetes und simultaner Behandlung mit Spironolacton (zwei Faktoren, die bei Patienten eine Hyperkalämie-Prädisposition hervorrufen können) konnte kein Anstieg der Kaliumkonzentrationen im Blut über die Obergrenze des Normalbereichs beobachtet werden. Daraus kann geschlossen werden, dass Drospirenon für Patientinnen mit leichter oder mittelschwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh B) gut verträglich ist.

Ethnische Gruppen

Zwischen japanischen und kaukasischen Frauen wurden keine klinisch relevanten Unterschiede in der Pharmakokinetik von Drospirenon oder Ethinylestradiol beobachtet.

Ethinylestradiol

Resorption

Oral verabreichtes Ethinylestradiol wird rasch und vollständig resorbiert. Spitzen-Plasmakonzentrationen von etwa 33 pg/ ml werden innerhalb von 1 bis 2 Stunden nach einer einzelnen oralen Verabreichung erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit als Ergebnis einer präsystemischen Konjugation und eines First-pass-Metabolismus beträgt ungefähr 60%. Bei gleichzeitiger Einnahme von Nahrungsmitteln verringerte sich die Bioverfügbarkeit von Ethinylestradiol bei circa 25% der untersuchten Patientinnen, wohingegen bei den übrigen keine Veränderungen beobachtet werden konnten.

Verteilung

Der Ethinylestradiol-Spiegel im Blut sinkt in zwei Phasen, wobei die terminale Dispositionsphase eine Halbwertszeit von circa 24 Stunden aufweist. Ethinylestradiol wird im Blut in hohem Maße, jedoch nicht spezifisch, an Albumin gebunden (circa 98,5%) und induziert einen Anstieg der SHBG-Konzentrationen sowie von corticoidbindendem Globulin (CBG) im Blut. Es wurde ein apparentes Verteilungsvolumen von circa 5 l/kg festgestellt.

Biotransformation

Ethinylestradiol unterliegt einer präsystemischen Konjugation sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms als auch in der Leber. Ethinylestradiol wird hauptsächlich durch aromatische Hydroxylierung metabolisiert, wobei jedoch eine große Vielfalt an hydroxylierten und methylierten Metaboliten gebildet werden. Diese liegen als freie Metabolite und als Konjugate mit Glucuroniden und Sulfaten vor. Die metabolische Clearancerate von Ethinylestradiol beträgt etwa 5 ml/ min/kg.

Ausscheidung

Ethinylestradiol wird in keinem bedeutendem Ausmaß in unveränderter Form ausgeschieden. Die Metaboliten von Ethinylestradiol werden über Harn und Galle in einem Verhältnis von 4:6 ausgeschieden. Die Halbwertszeit der Metabolitenausscheidung liegt bei einem Tag.

Steady-State-Bedingungen

Steady-State-Bedingungen werden im Laufe der zweiten Hälfte des Behandlungszyklus erreicht, wobei sich der Ethinylestradiol-Spiegel im Blut um das circa 2,0- bis 2,3-fache akkumuliert.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Labortieren beschränkten sich die Auswirkungen von Drospirenon und Ethinylestradiol auf jene, die mit der anerkannten pharmakologischen Wirksamkeit in Zusammenhang gebracht werden. Insbesondere haben Reproduktionstoxizitätsstudien embryotoxische und fetotoxische Auswirkungen bei Tieren gezeigt, die als speziesspezifisch gelten. Bei Expositionen in höheren Dosierungen als jene von Balancette-Anwenderinnen wurden bei Rattenföten, jedoch nicht bei Affen, Auswirkungen auf die geschlechtliche Differenzierung beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Wirkstoffhaltige Tabletten (rosafarbene Tabletten):

Tablettenkern:

Lactose-Monohydrat
vorverkleisterte (Mais-)Stärke
Povidon K-30 (E1201)
Croscarmellose-Natrium
Polysorbat 80
Magnesiumstearat (E572)

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum
Eisenoxid gelb (E172)
Eisenoxid rot (E172)
Eisenoxid schwarz (E172)

Placebo-Tabletten (weiße Tabletten):

Tablettenkern:

wasserfreie Lactose
Povidon (E1201)
Magnesiumstearat (E572)

Filmüberzug:

Poly(vinylalkohol)
Titandioxid (E171)
Macrogol 3350
Talkum

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Klare bis leicht undurchsichtige transparente Blister aus PVC-/PVDC-Aluminium.
Jeder Blister enthält 24 rosafarbene wirkstoffhaltige Tabletten und 4 weiße Placebo-Tabletten.

Packungsgrößen:

1 x 28 Filmtabletten
3 x 28 Filmtabletten
6 x 28 Filmtabletten
13 x 28 Filmtabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

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

7. Inhaber der Zulassung

ratiopharm Arzneimittel Vertriebs-GmbH
Albert-Schweitzer-Gasse 3
A-1140 Wien
e-mail: info@ratiopharm.at

8. Zulassungsnummer

1–31473

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

8. August 2012

10. Stand der Information

Jänner 2016

Verschreibungspflicht/Apothekenpflicht

Rezept- und apothekenpflichtig.