

## 1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

*Gabrielle-20 0,15 mg/0,02 mg Tabletten*

*Gabrielle-30 0,15 mg/0,03 mg Tabletten*

Wirkstoffe: Desogestrel und Ethinylestradiol

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

*Gabrielle-20 0,15 mg/0,02 mg Tabletten:*

Jede Tablette enthält 0,15 mg Desogestrel und 0,02 mg Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile: Eine unbeschichtete Tablette enthält 58,125 mg Lactose.

*Gabrielle-30 0,15 mg/0,03 mg Tabletten:*

Jede Tablette enthält 0,15 mg Desogestrel und 0,03 mg Ethinylestradiol.

Sonstige Bestandteile: Eine unbeschichtete Tablette enthält 58,115 mg Lactose.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

*Gabrielle-20 0,15 mg/0,02 mg Tabletten:*

Jede Tablette ist rund, weiß bis cremefarben, mit einem Durchmesser von 5,00 mm, unbeschichtet, bikonvex und der Prägung „141“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

*Gabrielle-30 0,15 mg/0,03 mg Tabletten:*

Jede Tablette ist rund, weiß bis cremefarben, mit einem Durchmesser von 5,00 mm, unbeschichtet, bikonvex und der Prägung „142“ auf der einen Seite und glatt auf der anderen Seite.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

Orale Kontrazeption

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

### 4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Art der Anwendung: Zum Einnehmen

**Wie soll *Gabrielle* eingenommen werden:**

Die Tabletten sind in der auf der Blisterpackung angegebenen Reihenfolge jeden Tag möglichst zur gleichen Tageszeit, falls erforderlich, mit etwas Flüssigkeit einzunehmen. Hierbei wird an 21 aufeinanderfolgenden Tagen täglich eine Tablette eingenommen. Vor jeder weiteren Packung ist ein 7-tägiges einnahmefreies

Intervall einzulegen, in dem es üblicherweise zu einer Entzugsblutung kommt. Diese beginnt normalerweise 2 bis 3 Tage nach der letzten Tabletteneinnahme und kann noch andauern, wenn bereits mit der nächsten Packung begonnen wird.

### Beginn der Einnahme von *Gabrielle*:

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

Mit der Einnahme wird am 1. Tag des natürlichen weiblichen Zyklus (d.h. am 1. Tag der Monatsblutung) begonnen. Die Tabletteneinnahme kann auch zwischen Tag 2 und 5 begonnen werden. Während des ersten Zyklus wird dann aber die Anwendung einer zusätzlichen Barrieremethode während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme empfohlen.

- Wechsel von einem anderen kombinierten hormonalen Kontrazeptivum (z. B. kombiniertes orales Kontrazeptivum (KOK), Vaginalring oder transdermales Pflaster zur hormonalen Kontrazeption)

Die Frau sollte mit *Gabrielle* vorzugsweise am Tag nach der Einnahme der letzten aktiven Tablette (der letzten Tablette mit Wirkstoffen) ihres bisherigen KOK beginnen, spätestens jedoch am Tag nach der üblichen Einnahmepause oder Placebo-Intervalls ihres früheren KOK. Wurde zuvor ein Vaginalring oder ein transdermales Pflaster verwendet, sollte die Frau mit der Einnahme von *Gabrielle* vorzugsweise am Tag nach der Entfernung, spätestens aber wenn die nächste Applikation fällig gewesen wäre, beginnen.

- Wechsel von einem Gestagenmonopräparat (Minipille, Injektionspräparat, Implantat), oder von einem Gestagenfreisetzen Intrauterin-System (IUS)

Die Frau kann von der Minipille an jedem Tag (von einem Implantat oder IUS am Tag der Entfernung und von einem injizierbaren Präparat am Tag, an dem die nächste Injektion fällig wäre) wechseln. In all diesen Fällen ist während der ersten 7 Tage der Tabletteneinnahme zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden.

- Nach einem Abort im ersten Trimenon

Die Frau kann sofort mit der Einnahme von *Gabrielle* beginnen. In diesem Fall sind keine zusätzlichen empfängnisverhütenden Maßnahmen erforderlich.

- Nach einer Geburt oder einem Abort im zweiten Trimenon

Den Frauen sollte geraten werden, die Einnahme am Tag 21 bis 28 nach einer Geburt oder nach einem Abort im zweiten Trimenon **zu beginnen**. Wenn der Beginn der Einnahme später er-

folgt, soll den Frauen geraten werden, während der ersten 7 Einnahmetage zusätzlich eine Barrieremethode anzuwenden. Wenn bereits Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, muss vor Beginn der Einnahme von KOK eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden oder die erste Menstruationsblutung abgewartet werden.

Zur Anwendung in der Stillzeit - siehe Abschnitt 4.6.

### Vorgehen bei vergessener Einnahme:

Wird die Einnahme **innerhalb von 12 Stunden** nach dem üblichen Einnahmezeitpunkt nachgeholt, ist der Konzeptionsschutz nicht eingeschränkt. Die Frau sollte die Tabletteneinnahme sobald sie sich erinnert nachholen und alle darauf folgenden Tabletten wieder zur gewohnten Zeit einnehmen.

Wenn der Einnahmezeitpunkt um **mehr als 12 Stunden** überschritten wird, ist der Konzeptionsschutz nicht mehr voll gewährleistet.

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

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

Daraus ergibt sich folgendes Vorgehen in der täglichen Praxis:

- *Woche 1*

Die Anwenderin sollte die Einnahme der letzten vergessenen Tablette nachholen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Tabletteneinnahme erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Zusätzlich soll während der nächsten 7 Tage eine Barrieremethode wie z. B. ein Kondom angewendet werden. Wenn während der vorangegangenen 7 Tage Geschlechtsverkehr stattgefunden hat, sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft in Betracht gezogen werden. Die Wahrscheinlichkeit einer Schwangerschaft ist umso höher, je mehr Tabletten vergessen wurden einzunehmen und je näher die vergessenen Tabletten an dem einnahmefreien Intervall liegen.

- *Woche 2*

Die Anwenderin sollte die Einnahme der letzten vergessenen Tablette nachholen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dadurch 2 Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die weitere Einnahme der

Tabletten erfolgt dann zur gewohnten Zeit. Vorausgesetzt, dass die Einnahme der Tabletten an den 7 Tagen vor der vergessenen Tablette korrekt erfolgt ist, besteht keine Notwendigkeit, zusätzliche kontrazeptive Schutzmaßnahmen zu treffen. Wenn mehr als 1 Tablette vergessen wurde einzunehmen, sollen während der nächsten 7 Tage zusätzliche Schutzmaßnahmen ergriffen werden.

#### - Woche 3

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

1. Die Anwenderin soll die Einnahme der letzten vergessenen Tablette nachholen, sobald sie sich daran erinnert, auch wenn dies bedeutet, dass zwei Tabletten zur gleichen Zeit eingenommen werden müssen. Die Einnahme der restlichen Tabletten erfolgt dann wieder zur gewohnten Zeit. Mit der Einnahme aus der nächsten Blisterpackung wird direkt nach Aufbrauchen der aktuellen Blisterpackung begonnen, d. h., zwischen den beiden Packungen soll kein einnahmefreies Intervall liegen. Es ist unwahrscheinlich, dass es bei der Anwenderin vor Aufbrauchen der zweiten Packung zu einer Abbruchblutung kommt, allerdings können noch während der Einnahme Schmier- oder Durchbruchblutungen auftreten.

2. Es kann auch ein Abbruch der Einnahme aus der aktuellen Blisterpackung empfohlen werden, an den sich ein einnahmefreies Intervall von bis zu 7 Tagen, die Tage der vergessenen Tabletten-Einnahme eingerechnet, anschließen sollte. Danach wird mit der Tabletten-Einnahme aus der neuen Packung begonnen.

Bei vergessener Tabletten-Einnahme und anschließendem Ausbleiben einer Abbruchblutung im ersten einnahmefreien Intervall sollte die Möglichkeit einer Schwangerschaft erwogen werden.

#### Verhalten bei Magen-Darm-Störungen:

Bei schweren Magen-Darm-Störungen (z. B. Erbrechen oder Durchfall) kann die Resorption unvollständig erfolgen und zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen notwendig machen. Bei Erbrechen innerhalb von 3 - 4 Stunden nach Tabletteneinnahme sollte so schnell wie möglich eine neue (Ersatz-)Tablette eingenommen werden. Wenn möglich sollte die neue Tablette innerhalb von 12 Stunden des normalen Einnahmeschemas eingenommen werden. Wenn mehr als 12 Stunden vergangen sind, gelten dieselben Anwendungshinweise wie bei vergessener Tabletten-Einnahme, Abschnitt „Vorgehen bei vergessener Einnahme“. Wenn das gewohnte Einnahmeschema beibehalten werden soll, muss die zusätzlich einzunehmende Tablette aus einer anderen Blisterpackung genommen werden.

#### Verschieben der Entzugsblutung:

Um die Entzugsblutung hinauszuschieben, sollte die Anwenderin direkt ohne Einnahmepause mit der Tabletten-einnahme aus der nächsten Packung **Gabrielle** fortfahren. Die Entzugsblutung kann so lange hinausgeschoben werden wie gewünscht, maximal bis die zweite Packung aufgebraucht ist. Während dieser Zeit kann es zu Durchbruch- oder Schmierblutungen kommen. Nach der darauf folgenden regulären 7-tägigen Einnahmepause kann die Einnahme von **Gabrielle** wie üblich fortgesetzt werden.

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

#### Kinder und Jugendliche

Zur Sicherheit und Wirksamkeit von Desogestrel bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren liegen keine Daten vor.

#### 4.3 Gegenanzeigen

Kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) dürfen unter den folgenden Bedingungen nicht angewendet werden und müssen bei erstmaligem Auftreten einer der folgenden Erkrankungen während der KHK-Anwendung sofort abgesetzt werden:

- Vorliegen einer oder Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE)
  - Venöse Thromboembolie – bestehende VTE (auch unter Therapie mit Antikoagulantien) oder VTE in der Vorgeschichte (z. B. tiefe Venen-

thrombose [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 Pankreatitis in Zusammenhang mit schwerer Hypertriglyzeridämie
- bestehende oder vorausgegangene schwere Lebererkrankung, solange sich die Leberfunktionswerte nicht normalisiert haben
- bestehende oder vorausgegangene Lebertumoren (benigne oder maligne)
- bekannte oder vermutete sexualhormonabhängige Malignome (z. B. der Genitalorgane oder der Brüste)
- diagnostisch nicht abgeklärte vaginale Blutungen
- Endometriumhyperplasie
- Überempfindlichkeit gegen einen der Wirkstoffe oder einen der sonstigen Bestandteile von **Gabrielle**.

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

##### Warnhinweise:

Die Eignung von **Gabrielle** 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 **Gabrielle** beendet werden sollte.

#### **Risiko für eine venöse Thromboembolie (VTE):**

Die Anwendung jedes kombinierter 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 Gabrielle, 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 Gabrielle, 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 Abbildung). Es wird geschätzt<sup>1</sup>, dass im Verlauf eines Jahres 9 bis 12 von 10.000 Frauen, die ein Desogestrel-haltiges KHK anwenden, eine VTE erleiden; im Vergleich hierzu kommt es pro Jahr bei ungefähr 6<sup>2</sup> von 10.000 Frauen, die ein Levonorgestrel-haltiges KHK anwenden, zu einer VTE.

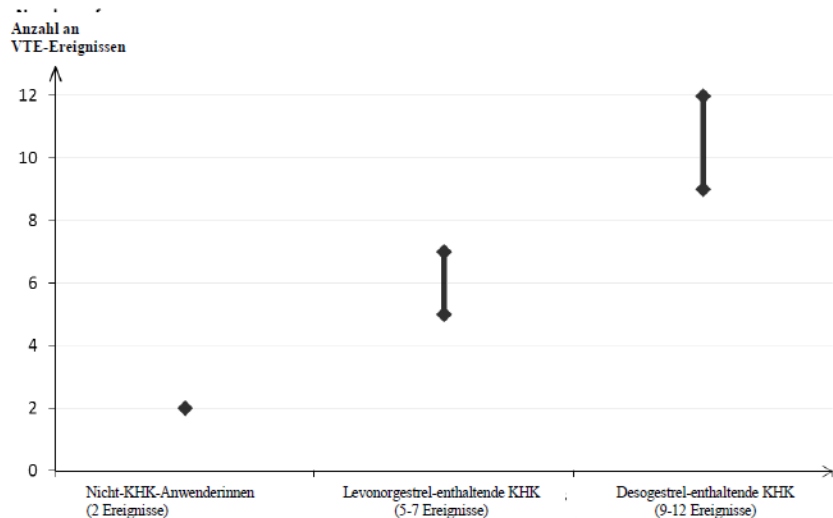
In beiden Fällen ist die Anzahl an VTE pro Jahr geringer als die erwartete Anzahl während der Schwangerschaft oder in der Zeit nach der Geburt.

VTE verlaufen in 1-2 % der Fälle tödlich.

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

<sup>2</sup> 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

**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 1 auf Seite 4).

**Gabrielle** ist kontraindiziert, wenn bei einer Frau mehrere Risikofaktoren gleichzeitig bestehen, die insgesamt zu einem hohen Risiko für eine Venenthrombose führen (siehe Abschnitt 4.3). Weist eine Frau mehr als einen Risikofaktor auf, ist es möglich, dass das Anstieg des Risikos das Risiko der Summe der einzelnen Faktoren übersteigt – in diesem Fall muss ihr Gesamtrisiko für eine VTE in Betracht gezogen werden. Wenn das Nutzen/Risiko-Verhältnis als ungünstig erachtet wird, darf ein KHK nicht verschrieben werden (siehe Abschnitt 4.3).

Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen und oberflächlicher Thrombophlebitis bezüglich des Beginns oder Fortschreitens einer Venenthrombose.

Das erhöhte Risiko einer Thromboembolie in der Schwangerschaft und insbesondere während der 6-wöchigen Dauer des Wochenbetts muss berücksichtigt werden (Informationen zur „Schwangerschaft und Stillzeit“ siehe Abschnitt 4.6).

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

Beim Auftreten von Symptomen ist den Anwenderinnen anzuraten, unverzüglich ärztliche Hilfe in Anspruch zu nehmen

und das medizinische Fachpersonal darüber zu informieren, dass sie ein KHK anwenden.

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

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

Bei einer Lungenembolie (LE) können folgende Symptome auftreten:

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

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

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

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



Tabelle 1: Risikofaktoren für VTE

Risikofaktor	Anmerkung
Adipositas (Body-Mass-Index über 30 kg/m <sup>2</sup> )	Das Risiko nimmt mit steigendem BMI deutlich zu.  Besonders wichtig, wenn weitere Risikofaktoren vorliegen.
Längere Immobilisierung, größere Operationen, jede Operation an Beinen oder Hüfte, neurochirurgische Operation oder schweres Trauma  Hinweis: Eine vorübergehende Immobilisierung einschließlich einer Flugreise von > 4 Stunden Dauer kann ebenfalls einen Risikofaktor für eine VTE darstellen, insbesondere bei Frauen mit weiteren Risikofaktoren.	In diesen Fällen ist es ratsam, die Anwendung der Tablette (bei einer geplanten Operation mindestens vier Wochen vorher) zu unterbrechen und erst zwei Wochen nach der kompletten Mobilisierung wieder aufzunehmen. Es ist eine andere Verhütungsmethode anzuwenden, um eine ungewollte Schwangerschaft zu verhindern.  Eine antithrombotische Therapie muss erwogen werden, wenn <b>Gabrielle</b> 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 erythematoses, hämolytisches urämisches Syndrom, chronisch entzündliche Darmerkrankung (Morbus Crohn oder Colitis ulcerosa) und Sichelzellerkrankheit.
Zunehmendes Alter	Insbesondere älter als 35 Jahre

Tabelle 2: 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 <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 erythematoses.

Das Auftreten von einem oder mehreren dieser Symptome kann ein Grund für einen sofortigen Abbruch der Einnahme von **Gabrielle** sein.

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

#### Symptome einer ATE

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

Bei einem apoplektischen Insult können folgende Symptome auftreten:

- 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 Sternum;

- 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.

Das Vorliegen eines schweren Risikofaktors oder mehrerer Risikofaktoren für venöse oder arterielle Gefäßerkrankungen kann ebenfalls eine Gegenanzeige darstellen. Die Möglichkeit einer antikoagulatorischen Therapie soll ebenfalls in Betracht gezogen werden. Anwenderinnen von KOK sind besonders darauf hinzuweisen, bei möglichen Anzeichen einer Thrombose ihren Arzt aufzusuchen. Bei vermuteter oder bestätigter Thrombose ist das KOK abzusetzen. Wegen der Teratogenität der antikoagulatorischen Therapie (Cumarine) ist auf geeignete alternative Empfängnisverhütung umzusteigen.

#### **Tumoren:**

Epidemiologische Studien deuten darauf hin, dass die Langzeiteinnahme oraler Kontrazeptiva für Frauen, die mit dem humanen Papillomavirus (HPV) infiziert sind, das Risiko in sich birgt, ein Zervixkarzinom zu entwickeln. Es ist allerdings noch ungewiss, inwieweit dieser Befund durch andere Faktoren (wie z. B. Anzahl der Sexualpartner oder Verwendung von mechanischen Verhütungsmitteln) beeinflusst wird.

Eine Metaanalyse von 54 epidemiologischen Studien hat ein leicht erhöhtes Brustkrebs-Risiko (RR = 1,24) für Frauen ergeben, die aktuell kombinierte orale Kontrazeptiva (KOK) anwenden. Dieses erhöhte Risiko geht innerhalb von 10 Jahren nach Absetzen der KOK allmählich wieder auf das altersentsprechende Grundrisiko zurück. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen bei Anwenderinnen von KOK oder solchen, die früher KOK eingenommen haben, gering im Vergleich zum Gesamtrisiko an Brustkrebs zu erkranken. Diese Studien liefern keine Hinweise auf Kausalität. Das beobachtete Muster eines erhöhten Risikos kann bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva auf eine frühere Diagnose von Brustkrebs, die biologischen Wirkungen von KOK oder auf eine Kombination aus beidem zurückgeführt werden. Der diagnostizierte Brustkrebs wird bei Dauer-Anwenderinnen als tendenziell geringer fortgeschritten eingestuft als bei Nicht-Anwenderinnen.

Bei Anwendung von KOK wurde selten über benigne und noch seltener über maligne Lebertumore berichtet. In Einzelfällen führten diese Tumoren zu lebensbedrohlichen intraabdominalen Blutungen. Differentialdiagnostisch sollte an einen Lebertumor gedacht werden, wenn bei Frauen, die kombinierte orale Kontrazeptiva anwenden, starke Schmerzen im Oberbauch, Lebervergrößerung oder Zeichen intraabdominaler Blutungen auftreten.

Das Risiko für ein Endometrium- und Ovarialkarzinom wird durch die Anwendung eines höher dosierten kombinierten oralen Kontrazeptivums (50 µg Ethinylestradiol) reduziert. Es ist noch nicht erwiesen, ob dies auch für niedriger dosierte kombinierte orale Kontrazeptiva gilt.

#### **Sonstige Erkrankungen:**

Frauen mit einer Hypertriglyceridämie oder einer diesbezüglich positiven Familienanamnese können ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer Pankreatitis haben, wenn sie KHK einnehmen.

Obwohl bei vielen Frauen, die KOK einnehmen, ein geringer Blutdruckanstieg berichtet wurde, sind klinisch relevante Blutdruckerhöhungen selten. Nur in diesen seltenen Fällen ist eine sofortige Unterbrechung der Einnahme des KOK gerechtfertigt. Ein systematischer Zusammenhang zwischen der Anwendung von KOK und klinischer Hypertonie wurde nicht nachgewiesen. Kommt es jedoch unter Einnahme von kombinierten oralen Kontrazeptiva zu einer deutlichen Blutdruckerhöhung, sollten diese abgesetzt und eine antihypertensive Behandlung eingeleitet werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Einnahme des KOK wieder begonnen werden, sobald sich die Blutdruckwerte unter der antihypertensiven Therapie normalisiert haben.

Die folgenden Erkrankungen sollen Berichten zufolge sowohl in der Schwangerschaft als auch unter Anwendung eines KOK auftreten bzw. sich verschlechtern. Jedoch konnte ein Zusammenhang mit der Anwendung von KOK nicht bewiesen werden: cholestatischer Ikterus und/oder cholestasebedingter Pruritus; Gallensteinbildung; Porphyrie; systemischer Lupus erythematodes; hämolytisch-urämisches Syndrom; Sydenham-Chorea; Herpes gestationis; otosklerosebedingter Hörverlust; (hereditäres) Angioödem.

Bei Frauen mit angeborenem Angioödem können exogene Östrogene Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können eine Unterbrechung der Anwendung des KOKs erforderlich

machen, bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben. Auch ein Rezidiv eines erstmals in einer vorausgegangenen Schwangerschaft aufgetretenen cholestatischen Ikterus und/oder eines in einer vorausgegangenen Schwangerschaft oder während einer früheren Anwendung von steroidalen Geschlechtshormonen cholestasebedingten Pruritus macht das Absetzen von KOK erforderlich.

Obwohl KOK einen Einfluss auf die periphere Insulinresistenz und Glucosetoleranz haben können, liegen keine Hinweise auf die Notwendigkeit einer Änderung der Therapieregime bei Diabetikerinnen vor, die KOK in niedriger Dosis (< 0,05 mg Ethinylestradiol) anwenden. Diabetikerinnen müssen jedoch während der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva sorgfältig überwacht werden, insbesondere in der frühen Phase der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva.

In Zusammenhang mit der Anwendung von KOK wurde über eine Verschlechterung von endogener Depression, Epilepsie, Morbus Crohn und Colitis ulcerosa berichtet.

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

**Gabrielle enthält Lactose.** Anwenderinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Alle oben aufgeführten Informationen müssen bei der Abwägung und Auswahl einer geeigneten kontrazeptiven Methode Berücksichtigung finden.

#### **Ärztliche Untersuchung/Beratung:**

Vor der Einleitung oder Wiederaufnahme der Behandlung mit **Gabrielle** muss eine vollständige Anamnese (mit Erhebung der Familienanamnese) erfolgen und eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden. Der Blutdruck sollte gemessen und eine körperliche Untersuchung durchgeführt werden, die sich an den Gegenanzeigen (siehe Abschnitt 4.3) und Warnhinweisen (siehe Abschnitt 4.4) orientiert. Es ist wichtig, die Frau auf die Informationen zu venösen und arteriellen Thrombosen hinzuweisen, einschließlich des Risikos von **Gabrielle** 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 KHK kann beeinträchtigt sein, wenn z. B. Tabletten vergessen wurden (siehe Abschnitt 4.2), bei gastrointestinalen Beschwerden (siehe Abschnitt 4.2) oder wenn gleichzeitig bestimmte andere Arzneimittel eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5.1).

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, sollten nicht gleichzeitig mit **Gabrielle** angewendet werden, da das Risiko besteht, dass die Plasmakonzentrationen erniedrigt werden und die Wirksamkeit von **Gabrielle** eingeschränkt wird (siehe Abschnitt 4.5 Wechselwirkungen).

#### **Unregelmäßige Blutungen:**

Bei der Anwendung von allen KOK können unregelmäßige Blutungen (Schmier- und Durchbruchblutungen) auftreten, insbesondere in den ersten Monaten der Einnahme. Eine Beurteilung dieser Zwischenblutungen ist deshalb erst nach einer Einnahmedauer von ungefähr drei Monaten sinnvoll.

Bei anhaltenden Blutungsunregelmäßigkeiten oder erneutem Auftreten nach zuvor regelmäßigen Zyklen, sollten nicht-hormonale Ursachen in Betracht gezogen und geeignete diagnostische Maßnahmen zum Ausschluss einer malignen Erkrankung oder einer Schwangerschaft ergriffen werden, die auch eine Kürettage beinhalten können.

Bei einigen Anwenderinnen kann die Entzugsblutung während der Einnahmepause ausbleiben. Wenn das KOK gemäß den Anweisungen im Abschnitt 4.2 eingenommen wurde, ist es unwahrscheinlich, dass die Frau schwanger ist. Wenn das KOK jedoch vor der ersten ausbleibenden Entzugsblutung nicht gemäß diesen Anweisungen eingenommen wurde oder die Entzugsblutung in zwei aufeinanderfolgenden Zyklen ausbleibt, muss vor der weiteren Anwendung eine Schwangerschaft ausgeschlossen werden.

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

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

##### **Wechselwirkungen**

Wechselwirkungen zwischen oralen Kontrazeptiva und anderen Arzneimitteln können zu Durchbruchblutungen und/oder Versagen der Kontrazeption führen. Die folgenden Wechselwirkungen wurden in der Literatur berichtet.

##### Leberstoffwechsel:

Wechselwirkungen können bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln mit leberenzyminduzierenden Eigenschaften auftreten, die eine erhöhte Clearance von Sexualhormonen bewirken (z. B. Hydantoine, Barbiturate, Primidon, Carbamazepin, Rifampicin, Bosentan, Rifabutin sowie möglicherweise auch Oxcarbazepin, Modafinil, Topiramid, Felbamid, Ritonavir, Griseofulvin und Produkte, die das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten). Zudem können HIV-Proteaseinhibitoren mit induzierendem Potenzial (z. B. Ritonavir und Nelfinavir) sowie nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (z. B. Nevirapin und Efavirenz) den Leberstoffwechsel beeinflussen.

Die Enzyminduktion erreicht zwar im Allgemeinen erst nach 2 bis 3 Wochen ihr Maximum, hält aber mindestens 4 Wochen über das Absetzen der medikamentösen Behandlung hinaus an.

##### Interferenz mit dem enterohepatischen Kreislauf:

Ein Versagen der Kontrazeption wurde auch bei Antibiotika wie Penicillinen (z.B. Ampicillin) und Tetracyklinen berichtet. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist bislang nicht geklärt.

##### Vorgehen:

Frauen, die mit einem Arzneimittel der oben genannten Substanzklassen oder mit einzelnen Wirkstoffen (leberenzyminduzierende Arzneimittel) behandelt werden, mit Ausnahme von Rifampicin, sollten während dieser Zeit neben dem KOK zusätzlich eine Barrieremethode anwenden, d. h. während der Einnahme der Begleitmedikation und noch 7 Tage darüber hinaus, oder eine andere Verhütungsmethode wählen.

Frauen, die mit Rifampicin, Griseofulvin oder anderen Induktoren mikrosomaler Enzyme behandelt werden, sollten zusätzlich zu dem KOK eine Barrieremethode für die Dauer der Begleitbehandlung und weitere 28 Tage danach anwenden.

Für Frauen, die eine Langzeitbehandlung mit leberenzyminduzierenden Wirkstoffen durchführen, wird eine andere zuverlässige, nicht-hormonale Verhütungsmethode empfohlen.

Frauen, die mit Antibiotika (mit Ausnahme von Rifampicin, siehe oben und Griseofulvin – ebenfalls ein Arzneimittel, das mikrosomale Enzyme induziert) behandelt werden, sollten die Barrieremethode bis zu 7 Tage nach Ende der Antibiotikabehandlung anwenden.

Falls dieses Arzneimittel auch dann noch weiter eingenommen werden muss, wenn eine Blisterpackung des KOK aufgebraucht ist, sollte direkt ohne einnahmefreies Intervall mit der Einnahme aus der nächsten Packung des KOK begonnen werden.

##### Einfluss von Gabrielle auf andere Arzneimittel

Orale Kontrazeptiva können den Metabolismus bestimmter anderer Wirkstoffe beeinflussen. Dementsprechend können Plasma- und Gewebekonzentrationen ansteigen (z. B. Ciclosporin) oder abnehmen (z. B. Lamotrigin).

##### **Labortests:**

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

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

**Gabrielle** ist während der Schwangerschaft nicht indiziert.

Falls während der Anwendung von **Gabrielle** eine Schwangerschaft eintritt, ist das Arzneimittel abzusetzen. In den meisten epidemiologischen Untersuchungen fand sich jedoch weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen bei Kindern, deren Mütter vor der Schwangerschaft KOK eingenommen hatten, noch eine teratogene Wirkung bei versehentlicher Einnahme von KOK in der Frühschwangerschaft.

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).



KOK können die Laktation beeinflussen, da sie die Menge der Muttermilch vermindern und ihre Zusammensetzung verändern können. Daher wird die Anwendung von KOK generell nicht empfohlen, solange die stillende Mutter ihr Kind nicht vollständig abgestillt hat. Geringe Mengen der kontrazeptiven Steroide und/oder ihrer Metaboliten können während der KOK-Anwendung in die Muttermilch ausgeschieden werden. Diese Mengen können das Kind beeinträchtigen.

#### 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 KOK wurden keine Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beobachtet.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse bei Anwenderinnen kombinierter oraler Kontrazeptiva siehe Abschnitt 4.4.

Wie bei allen KOK können Veränderungen des vaginalen Blutungsmusters auftreten, insbesondere während der ersten Monate der Anwendung. Dies kann Änderungen der Häufigkeit (ausbleibend, seltener, häufiger oder kontinuierlich), Intensität (erhöht oder vermindert) oder Dauer der Blutung beinhalten.

Nebenwirkungen, die möglicherweise mit der Anwendung von **Gabrielle** oder anderen KOK in Zusammenhang stehen, sind in der Tabelle auf Seite 8 aufgelistet<sup>3</sup>.

Alle Nebenwirkungen sind nach Systemorganklasse und Häufigkeit aufgeführt:

Sehr häufig	(≥1/10)
häufig	(≥1/100 bis <1/10)
gelegentlich	(≥1/1.000 bis <1/100)
selten	(≥1/10.000 bis <1/1.000)

#### 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.

<sup>3</sup> In der Tabelle ist der passendste MedDRA Terminus zur Beschreibung einer bestimmten unerwünschten Arzneimittelwirkung aufgeführt. Synonyme oder ähnliche Erkrankungsbilder sind nicht aufgeführt, sollten jedoch ebenfalls in Betracht gezogen werden.

Bei Anwenderinnen von KHK wird über folgende schwerwiegende Nebenwirkungen berichtet, die im Abschnitt 4.4. erläutert werden:

- Hypertonie;
- Hormonabhängige Tumore (z.B. Lebertumor, Brustkrebs);
- Auftreten oder Verschlechterung von Erkrankungen, für die ein Zusammenhang mit der Anwendung von oralen Kontrazeptiva nicht schlüssig ist: Morbus Crohn, Colitis ulcerosa, Epilepsie, Migräne, Endometriose, Uterusmyome, Porphyrie, systemischer Lupus erythematodes, Herpes gestationis, Sydenham-Chorea, hämolytisch-urämisches Syndrom, cholestatischer Ikterus;
- Chloasma;
- Akute oder chronische Leberfunktionsstörungen können das Absetzen der KOK notwendig machen bis sich die Leberfunktionswerte wieder normalisiert haben;
- Bei Frauen mit angeborenem Angioödem können exogene Östrogene die Symptome eines Angioödems auslösen oder verschlimmern.

Bei Anwenderinnen von oralen Kontrazeptiva ist die Häufigkeit einer Brustkrebsdiagnose sehr leicht erhöht. Da Brustkrebs bei Frauen unter 40 Jahren selten auftritt, ist die Anzahl zusätzlicher Brustkrebserkrankungen gering im Vergleich zum Gesamtrisiko, an Brustkrebs zu erkranken. Eine Kausalität mit der Anwendung kombinierter oraler Kontrazeptiva ist nicht bekannt. Für weitere Informationen, siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

#### 4.9 Überdosierung

Es liegen keine Meldungen über schwerwiegende Folgen bei Überdosierung vor. Symptome einer Überdosierung sind: Übelkeit, Erbrechen und, bei jungen Mädchen, leichte vaginale Blutungen. Es gibt kein Antidot und die weitere Behandlung sollte symptomatisch erfolgen.

### 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

#### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Östrogene, fixe Kombinationen  
ATC-Code: G03A A09

Die empfängnisverhütende Wirkung von KOK beruht auf einer Interaktion verschiedener Faktoren, wobei die Ovulationshemmung und die Veränderungen der zervikalen Sekretion als die wichtigsten Faktoren anzusehen sind. Neben dem Schutz vor einer Schwangerschaft haben KOK verschiedene positive Eigenschaften, die abgesehen von den

negativen Eigenschaften (siehe Warnhinweise, Nebenwirkungen), bei der Entscheidung über die Methode der Geburtenkontrolle nützlich sein können. Der Zyklus wird regelmäßiger, die Menstruation oft weniger schmerzhaft und die Blutungen leichter. Letzteres kann zu einem Rückgang des Vorkommens von Eisenmangel führen. In der größten multizentrischen Studie (n = 23,258 Zyklen) wird der unkorrigierte Pearl-Index auf 0,1 (95 % Konfidenzintervall 0,0 - 0,3) geschätzt. Darüber hinaus berichteten 4,5 % der Frauen über ein Ausbleiben der Entzugsblutungen und 9,2 % berichteten über unregelmäßige Blutungen nach 6 Behandlungszyklen.

**Gabrielle** ist ein kombiniertes orales Kontrazeptivum mit Ethinylestradiol und dem Gestagen Desogestrel.

Ethinylestradiol ist ein gut bekanntes synthetisches Östrogen.

Desogestrel ist ein synthetisches Progestogen. Nach oraler Verabreichung ist es stark ovulationshemmend.

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

#### Kinder und Jugendliche

Es liegen keine klinischen Daten zur Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren vor.

#### 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften Desogestrel

##### Resorption

Nach oraler Verabreichung von **Gabrielle** wird Desogestrel rasch resorbiert und in 3-Keto-Desogestrel umgewandelt. Maximale Plasmaspiegel werden nach 1,5 Stunden erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit von 3-Keto-Desogestrel beträgt 62 - 81 %.

##### Verteilung

3-Keto-Desogestrel bindet zu 95,5 bis 99 % an Plasmaproteine, im Wesentlichen an Albumin und SHBG (sexuallhormonbindendes Globulin). Der durch Ethinylestradiol induzierte Anstieg an SHBG beeinflusst sowohl die Anzahl der Bindungen als auch die Verteilung des 3-Keto-Desogestrels im Plasmaprotein. Daher steigt im Verlauf der Behandlung die Konzentration von 3-Keto-Desogestrel langsam an, bis nach 3 bis 13 Tagen ein konstanter Plasmaspiegel erreicht ist.

##### Metabolismus

Der Phase-I-Metabolismus von Desogestrel umfasst die Hydroxylierung, die durch Cytochrom-P-450 katalysiert wird

Tabelle: Nebenwirkungen

Systemorganklasse	Sehr häufig	Häufig	Gelegentlich	Selten
Infektionen und parasitäre Erkrankungen				Vaginale Candidiasis
Erkrankungen des Immunsystems				Überempfindlichkeit
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Flüssigkeitsretention	
Psychiatrische Erkrankungen		depressive Verstimmung, Stimmungsschwankungen	verminderte Libido	erhöhte Libido
Erkrankungen des Nervensystems		Kopfschmerzen, Schwindel, Nervosität	Migräne	
Augenerkrankungen				Kontaktlinsenunverträglichkeit
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths				Otosklerose
Gefäßerkrankungen		Hypertonie		Thromboembolie (VTE oder ATE)
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts		Übelkeit, Bauchschmerzen	Erbrechen, Durchfall	
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Akne	Hautausschlag, Urtikaria	Erythema nodosum, Erythema multiforme, Pruritus, Alopezie
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Unregelmäßige Blutungen	Brustschmerzen, Empfindlichkeit der Brüste, Amenorrhoe, Metrorrhagie	Brustvergrößerung	Genitaler Ausfluss, Sekretion aus der Brustdrüse
Untersuchungen	Gewichtszunahme			Gewichtsabnahme

und die nachfolgende Dehydrogenisierung an C3. Der aktive Metabolit von 3-Keto-Desogestrel wird weiter reduziert, die Abbauprodukte werden zu Sulfat und Glucuroniden konjugiert. Aus Tierstudien ergeben sich Hinweise, dass der enterohepatische Kreislauf für die gestagene Aktivität von Desogestrel irrelevant ist.

#### Elimination

Die mittlere Eliminationshalbwertszeit von 3-Keto-Desogestrel beträgt ca. 31 Stunden (24 bis 38 Stunden); die Plasma-Clearance liegt zwischen 5,0 und 9,5 l/Minute. Die Metaboliten von Desogestrel und Desogestrel selbst werden über den Urin und den Stuhl, entweder als freie Steroide oder Konjugate, im Verhältnis 1,5 : 1 ausgeschieden.

#### Steady-State-Bedingungen

Im Steady-State ist der Serumspiegel von 3-Keto-Desogestrel um das 2- bis 3-fache erhöht.

#### Ethinylestradiol

##### Resorption

Ethinylestradiol wird rasch resorbiert und maximale Plasmaspiegel werden nach 1,5 Stunden erreicht. Infolge präsystemischer Konjugatbildung und des First-Pass-Effekts beträgt die absolute Biover-

fügarkeit 60 %. Die Fläche unter der Kurve und  $C_{max}$  können voraussichtlich im Laufe der Zeit leicht steigen.

##### Verteilung

Ethinylestradiol bindet zu 98,8 % an Plasmaproteine, fast ausschließlich an Albumin.

##### Metabolismus

Ethinylestradiol wird präsystemisch sowohl in der Schleimhaut des Dünndarms und in der Leber konjugiert. Die Hydrolyse der direkten Konjugate von Ethinylestradiol durch die Darmflora führt zu Ethinylestradiol, welches rückresorbiert werden kann, wobei ein enterohepatischer Kreislauf entsteht. Der primäre Metabolisierungsweg von Ethinylestradiol besteht in einer Cytochrom-P-450-vermittelten Hydroxylierung, wobei 2-OH-Ethinylestradiol und 2-Methoxy-Ethinylestradiol die primären Metaboliten sind. 2-OH-Ethinylestradiol wird weiter zu chemisch reaktiven Metaboliten umgewandelt.

##### Elimination

Ethinylestradiol wird mit einer Eliminationshalbwertszeit von ca. 29 Stunden (26 bis 33 Stunden) aus dem Plasma entfernt. Die Werte der Plasma-Clearance

liegen zwischen 10 und 30 l/Minute. Die Konjugate und Metaboliten von Ethinylestradiol werden über den Urin und den Stuhl (Verhältnis 1 : 1) ausgeschieden.

##### Steady-state Bedingungen

Der Steady-state wird nach 3 bis 4 Tagen erreicht, wobei die Serumkonzentration ca. 30 bis 40 % höher als nach der Verabreichung einer Einzeldosis ist.

#### 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxikologische Studien haben keine anderen Wirkungen gezeigt, als solche, die mit dem Hormonprofil von **Gabrielle** erklärt werden können.

#### 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

##### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

all-rac-alpha-Tocopherol  
Kartoffelstärke  
Povidon K30  
Stearinsäure (Ph.Eur.) [pflanzlich]  
Hochdisperses Siliciumdioxid  
Lactose

##### 6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

##### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre



**6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung**

Nicht über 25°C lagern. In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Feuchtigkeit und Licht zu schützen.

**6.5 Art und Inhalt des Behältnisses**

Klar-transparente PVC/PVdC-Aluminium-Blisterpackungen mit 21 Tabletten pro Kalender-Blisterpackung in Packungen mit 3 x 21 oder 6 x 21 Tabletten. Jede Blisterpackung ist in einem 3-fach laminierten Beutel verpackt.

**6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung**

Keine besonderen Anforderungen.

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

**7. INHABER DER ZULASSUNG**

Mylan dura GmbH  
Postfach 10 06 35  
64206 Darmstadt

Telefon: (06151) 95 12-0  
Telefax: (06151) 95 12-471

E-Mail: [info@mylan-dura.de](mailto:info@mylan-dura.de)  
[www.mylan-dura.de](http://www.mylan-dura.de)

24-Std.-Telefondienst für Notfälle:  
06131-19240 (Giftnotrufzentrale Mainz)

**8. ZULASSUNGSNUMMERN**

*Gabrielle-20 0,15 mg/0,02 mg Tabletten:*  
Zul.-Nr.: 83176.00.00

*Gabrielle-30 0,15 mg/0,03 mg Tabletten:*  
Zul.-Nr.: 83177.00.00

**9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG**

18.04.2012

**10. STAND DER INFORMATION**

März 2014

**11. VERKAUFSABGRENZUNG**

Verschreibungspflichtig