

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Indivina 1 mg/2,5 mg Tabletten
Indivina 1 mg/5 mg Tabletten
Indivina 2 mg/5 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette Indivina 1 mg/2,5 mg enthält:
Estradiolvalerat 1 mg
Medroxyprogesteronacetat 2,5 mg

Eine Tablette Indivina 1 mg/5 mg enthält:
Estradiolvalerat 1 mg
Medroxyprogesteronacetat 5 mg

Eine Tablette Indivina 2 mg/5 mg enthält:
Estradiolvalerat 2 mg
Medroxyprogesteronacetat 5 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
1 mg/2,5 mg Tabletten: 78,9 mg Lactose (als Monohydrat)
1 mg/5 mg Tabletten: 76,5 mg Lactose (als Monohydrat)
2 mg/5 mg Tabletten: 75,5 mg Lactose (als Monohydrat)

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette.

Weiß, runde, flache Tablette mit abge-
schrägter Kante, 7 mm Durchmesser, und
einseitiger Prägung mit „1 + 2,5“, „1 + 5“
bzw. „2 + 5“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur Hormonsubstitutionstherapie (HRT) von
Östrogenmangelsymptomen bei Frauen mit
intakter Gebärmutter, deren Menopause län-
ger als 3 Jahre zurückliegt.

Prävention einer Osteoporose bei postme-
nopausalen Frauen mit hohem Frakturrisiko,
die eine Unverträglichkeit oder Kontraindika-
tion gegenüber anderen, zur Osteoporose-
prävention zugelassenen Arzneimitteln auf-
weisen (siehe auch Abschnitt 4.4 und 5.1).

Die Erfahrung in der Behandlung von
Frauen, die älter als 65 Jahre sind, ist be-
grenzt.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Indivina ist ein Präparat zur kontinuierlichen
kombinierten HRT. Die kombinierte Gabe
eines Östrogens und eines Gestagens er-
folgt täglich ohne Einnahmepause.

Dosierung

Es wird 1 Tablette pro Tag eingenommen. Die
Einnahme erfolgt ohne ein tablettenfreies
Intervall möglichst zur gleichen Zeit an je-
dem Tag.

Es wird empfohlen, die Behandlung mit
Indivina 1 mg/2,5 mg Tabletten zu beginnen.
Abhängig vom klinischen Ansprechen kann
die Dosis anschließend dem Einzelfall an-
gepasst werden.

Normalerweise sind 2,5 mg Medroxyproge-
steronacetat (MPA) ausreichend, um Durch-
bruchblutungen zu verhindern. Wenn anhal-
tende Durchbruchblutungen auftreten und

ein abnormaler endometrischer Befund als
Ursache ausgeschlossen wurde, kann die
Dosis auf 5 mg MPA erhöht werden (Indivina
1 mg/5 mg Tabletten).

Wenn mit einer Dosis von 1 mg Estradiolva-
lerat (E2V) keine Besserung der Östrogen-
mangelsymptome erzielt wird, kann die Do-
sis auf 2 mg E2V erhöht werden (Indivina
2 mg/5 mg Tabletten).

Die Behandlung von Frauen mit Amenor-
rhoe ohne bisherige HRT oder von Frauen,
die von einem anderen kontinuierlich ange-
wendeten, kombinierten HRT-Präparat zu
Indivina wechseln, kann an jedem beliebigen
Tag begonnen werden. Bei Frauen, die
zuvor mit einer sequenziellen HRT behandelt
wurden, sollte die Behandlung mit Indivina
eine Woche nach Abschluss des letzten
Zyklus der vorhergehenden Behandlung
beginnen.

Der Effekt von Östrogen auf die Knochen-
dichte ist dosisabhängig. Daher ist der Effekt
einer Dosis von 1 mg E2V möglicherweise
geringer als bei einer Dosis von 2 mg E2V
(siehe Abschnitt 5.1).

Wenn die Patientin die Einnahme einer
Tablette vergessen hat, so ist die vergesse-
ne Tablette zu verwerfen. Das Auslassen von
Dosen kann die Wahrscheinlichkeit für das
Auftreten von Schmier- und Durchbruchblu-
tungen vergrößern.

Für den Beginn und die Fortführung einer
Behandlung postmenopausaler Symptome
ist die niedrigste wirksame Dosis für die
kürzest mögliche Dauer anzuwenden (siehe
auch Abschnitt 4.4).

4.3 Gegenanzeigen

- bestehender oder früherer Brustkrebs
bzw. ein entsprechender Verdacht
- bestehen von oder Verdacht auf östro-
genabhängige maligne Tumore (z. B. En-
dometriumkarzinom)
- nicht abgeklärte Blutungen im Genitalbe-
reich
- unbehandelte Endometriumhyperplasie
- frühere oder bestehende venöse throm-
boembolische Erkrankungen (tiefe
Venenthrombosen, Lungenembolien)
- bekannte Thrombophilie-Störungen (z. B.
Mangel an Protein C, Protein S oder Anti-
thrombin, siehe Abschnitt 4.4)
- bestehende oder kurze Zeit zurücklie-
gende arterielle thromboembolische Er-
krankungen (z. B. Angina pectoris, Myo-
kardinfarkt)
- akute Lebererkrankung oder Anamnese
einer Lebererkrankung, solange die Er-
gebnisse der Leberfunktionstests nicht
wieder im Normbereich liegen
- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe
oder einen der in Abschnitt 6.1 genann-
ten sonstigen Bestandteile
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vor- sichtsmaßnahmen für die Anwendung

Zur Behandlung postmenopausaler Sym-
ptome sollte eine HRT nur bei Beschwerden
begonnen werden, die die Lebensqualität
beeinträchtigen. In jedem Fall ist mindestens
einmal jährlich eine sorgfältige Abschätzung
von Risiko und Nutzen vorzunehmen, und

die HRT sollte nur so lange fortgeführt wer-
den, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Die Nachweise bezüglich der Risiken einer
HRT zur Behandlung einer vorzeitigen Me-
nopause sind begrenzt. Aufgrund des nied-
rigen absoluten Risikos bei jüngeren Frauen
könnte aber das Nutzen-Risiko-Verhältnis
bei diesen Frauen günstiger sein als bei
älteren Frauen.

Medizinische Untersuchung/Kontroll- untersuchungen

Vor Beginn oder Wiederaufnahme einer HRT
ist eine vollständige persönliche und Fami-
lienanamnese zu erheben. Die körperliche
Untersuchung (einschließlich des Unterleibs
und der Brust) sollte sich an diesen Ana-
mnese sowie an den Kontraindikationen
und Warnhinweisen orientieren.

Während der Behandlung werden regelmä-
ßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die
sich in Häufigkeit und Art nach der indivi-
duellen Situation der Frau richten. Die
Frauen sollten darüber aufgeklärt werden,
welche Veränderungen der Brüste sie dem
Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“
weiter unten). Die Untersuchungen, ein-
schließlich geeigneter bildgebender Ver-
fahren wie Mammografie, sind entspre-
chend der gegenwärtig üblichen Vorsorge-
praxis und den klinischen Notwendigkeiten
der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung der Patientin erforderlich machen

Patientinnen, bei denen eine der folgenden
Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder
früher vorlag bzw. sich während einer
Schwangerschaft oder einer zurückliegen-
den Hormonbehandlung verschlechtert hat,
sollten engmaschig überwacht werden. Dies
gilt auch für den Fall, dass eine der nachfol-
gend genannten Situationen oder Erkran-
kungen im Laufe der aktuellen Indivina-Be-
handlung auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusfibrome) oder Endo-
metriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien
(siehe unten)
- Risikofaktoren für östrogenabhängige Tu-
moren (z. B. Erbllichkeit 1. Grades für
Mammakarzinom)
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Betei-
ligung der Gefäße
- Gallensteine
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematoses
(SLE)
- Vorgeschichte einer Endometriumhyper-
plasie (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose
- Angioödem (hereditär oder erworben)

Gründe für einen sofortigen Therapie- abbruch:

Ein sofortiges Absetzen der Therapie ist bei
der Diagnose einer der oben beschriebenen
Kontraindikationen sowie in den folgenden
Fällen erforderlich:

- Ikterus oder Beeinträchtigung der Leberfunktion
- klinisch relevante Erhöhung des Blutdrucks
- erstmaliges Auftreten migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -karzinom

- Bei Frauen mit intakter Gebärmutter ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom erhöht, wenn über eine längere Zeit nur Östrogene verabreicht werden. Bei Patientinnen, die eine Östrogen-Monotherapie erhielten, wurde im Vergleich zu Patientinnen ohne HRT ein 2- bis 12-fach erhöhtes Risiko für ein Endometriumkarzinom beobachtet, das von der Behandlungsdauer und der Östrogendosis abhängig war (siehe Abschnitt 4.8). Nach Ende der Therapie bleibt das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht.
- Bei nicht hysterektomierten Frauen beugt die zusätzliche Gabe eines Progestagens für mindestens 12 Tage pro Monat/28 Tage oder eine kontinuierliche Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie dem erhöhten Risiko vor, das mit einer Östrogen-Monotherapie verbunden ist.
- In den ersten Monaten der Behandlung können Durchbruchblutungen und Schmierblutungen auftreten. Sollten die Durchbruch- oder Schmierblutungen auch nach längerer Therapiedauer oder nach Beendigung der Behandlung anhalten, sollte die Ursache der Blutung eventuell unter Einschluss einer Endometriumbiopsie abgeklärt werden, um maligne Tumoren des Endometriums auszuschließen.

Brustkrebs

Es gibt Belege für ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die eine kombinierte HRT mit Östrogen und Gestagen oder eine HRT nur mit Östrogen erhalten; dieses Risiko ist von der Dauer der HRT abhängig.

Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen

- Im Rahmen der randomisierten, placebokontrollierten Studie Women's Health Initiative Study (WHI) und einer Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien wurde gleichermaßen ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen festgestellt, die eine Kombination aus Östrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1–4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

Östrogen-Monotherapie

- Die WHI-Studie konnte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen feststellen, die eine Östrogen-Monotherapie erhielten. Beobachtungsstudien haben größtenteils eine leichte Erhöhung des Brustkrebsrisikos gezeigt, das niedriger ist als bei Anwenderinnen einer Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 4.8).

Die Ergebnisse einer großen Metaanalyse haben gezeigt, dass nach Behandlungsende das erhöhte Risiko im Laufe der Zeit ab-

nimmt und die Zeit bis zur Rückkehr auf das altersentsprechende Grundrisiko von der Dauer der vorherigen Anwendung der HRT abhängig ist. Wenn die HRT mehr als 5 Jahre lang angewendet wurde, kann das Risiko über einen Zeitraum von 10 Jahren oder länger andauern.

Die HRT, insbesondere die Kombination aus Östrogen und Gestagen, erhöht die mamografische Dichte, wodurch die radiologische Brustkrebserkennung erschwert werden kann.

Ovarialkarzinomrisiko

Das Ovarialkarzinom ist viel seltener als Brustkrebs.

Epidemiologische Erkenntnisse einer großen Meta-Analyse lassen auf ein leicht erhöhtes Risiko bei Frauen schließen, die im Rahmen einer HRT Östrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Östrogen-Gestagen-Arzneimittel anwenden, das sich innerhalb von 5 Anwendungsjahren zeigt und nach Beendigung der Behandlung im Laufe der Zeit abnimmt.

Einige weitere Studien, einschließlich der WHI-Studie, deuten darauf hin, dass das entsprechende Risiko unter der Anwendung einer kombinierten HRT vergleichbar oder geringfügig geringer ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venenthromboembolie

- Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fachen Risiko für eine Venenthromboembolie (VTE) assoziiert (d. h. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie). Das Auftreten einer Embolie ist innerhalb des ersten Jahres einer HRT wahrscheinlicher als zu einem späteren Zeitpunkt (siehe Abschnitt 4.8).
- Für Patientinnen mit bekannter VTE oder bekannter Thrombophilie besteht ein erhöhtes Risiko, eine VTE zu entwickeln, und eine HRT kann dieses Risiko verstärken. Deswegen ist eine HRT bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
- Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Einnahme von Östrogenen, höheres Alter, größerer operativer Eingriff, längere Immobilisation, Fettleibigkeit (BMI > 30 kg/m²), Schwangerschaft/Nachgeburtsphase, systemischer Lupus erythematosus (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.
- Wie bei allen Patienten müssen nach einer Operation prophylaktische Maßnahmen erwogen werden, um eine VTE zu verhindern. Wenn nach einer geplanten Operation eine längere Immobilisation zu erwarten ist, sollte die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff unterbrochen werden. Die Therapie sollte erst wieder aufgenommen werden, wenn die Patientin wieder vollständig mobil ist.
- Bei Frauen ohne persönliche VTE-Vorgeschichte, aber mit einem Verwandten ersten Grades, der schon in jungen Jahren eine Thrombose erlitten hat, sollte ein Screening angeboten, aber vorher ausdrücklich auf die Grenzen dieses Verfahrens hingewiesen werden (nur ein Teil der Thrombophilie-Störungen wird im Screening festgestellt).

Wenn eine Thrombophilieeigung entdeckt wird, die mit einer Thrombose bei einem Familienmitglied zusammenfällt oder wenn die entdeckte Störung schwer ist (z. B. Mangel von Antithrombin, Protein S oder Protein C oder eine Kombination von Störungen), ist eine HRT kontraindiziert.

- Bei Patientinnen, die bereits gerinnungshemmende Arzneimittel als Dauertherapie erhalten, sollte eine HRT nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durchgeführt werden.

Wenn eine VTE nach Beginn der Behandlung auftritt, sollte die Behandlung mit Indivina abgebrochen werden. Die Patientinnen sollten darauf aufmerksam gemacht werden, dass sie sofort Kontakt mit ihrem Arzt aufnehmen müssen, wenn bei ihnen ein Symptom einer möglichen Thromboembolie auftritt (z. B. schmerzhafte Schwellung eines Beines, plötzlicher Schmerz in der Brust, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit (KHK)

- Aus randomisierten, kontrollierten Studien gibt es keine Hinweise auf einen Schutz vor Myokardinfarkt bei Frauen mit oder ohne vorhandener KHK, die eine kombinierte Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie oder eine Östrogen-Monotherapie erhalten.

Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie

Das relative Risiko einer KHK während der Anwendung einer Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie ist leicht erhöht. Da das absolute Ausgangsrisiko für eine KHK stark altersabhängig ist, ist die Zahl zusätzlicher KHK-Fälle aufgrund einer Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie bei gesunden Frauen nahe der Menopause sehr gering, steigt aber mit fortschreitendem Alter an.

Östrogen-Monotherapie

Daten aus randomisierten, kontrollierten Studien ergaben keine Hinweise auf ein erhöhtes KHK-Risiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Östrogen-Monotherapie.

Ischämischer Insult

- Eine Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie und eine Östrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Risiko für einen ischämischen Insult verbunden. Das relative Risiko ändert sich nicht mit dem Alter oder der Dauer seit der Menopause. Da aber das Ausgangsrisiko für einen Schlaganfall stark altersabhängig ist, erhöht sich das Gesamtrisiko für einen Schlaganfall bei Frauen unter HRT mit dem Alter (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungen

- Östrogene können eine Flüssigkeitsretention verursachen; deshalb sollten Patientinnen mit Herz- oder Nierenfunktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden.
- Frauen mit einer vorbestehenden Hypertriglyceridämie sollten während einer Östrogen- oder kombinierten HRT engmaschig überwacht werden, da seltene Fälle stark erhöhter Plasmatriglyzeride bei

einer Östrogentherapie zu Pankreatitis geführt haben.

- Exogene Östrogene können die Symptome des hereditären und erworbenen Angioödems auslösen oder verschlimmern.
- Östrogene erhöhen thyroxinbindendes alpha-Globulin (TBG), was zu einer Erhöhung der zirkulierenden Schilddrüsenhormone insgesamt führt, gemessen anhand von proteinbindendem Jod (PBI), T4-Spiegel (durch Säulen- oder Radioimmunassay) oder T3-Spiegel (durch Radioimmunassay). Die T3-Harz-Aufnahme ist vermindert, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die Konzentrationen an freiem T4 und T3 sind unverändert. Weitere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, d.h. kortikoidbindendes Globulin (CBG) und sexualhormonbindendes Globulin (SHBG), die dann zu einer Erhöhung der zirkulierenden Kortikosteroide bzw. Sexualsteroiden führen. Konzentrationen freier oder biologisch aktiver Hormone sind unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Renin-Substrat, alpha-I-Antitrypsin, Caeruloplasmin).
- Hyperpigmentierung kann gelegentlich auftreten, besonders bei Frauen mit Schwangerschaftsmaske (Chloasma gravidarum) in der Krankengeschichte. Frauen, die zu Hyperpigmentierung neigen, sollten sich während der Hormonersatztherapie möglichst wenig der Sonnenstrahlung oder ultravioletter Strahlung aussetzen.
- Eine HRT führt zu keiner Verbesserung der kognitiven Fähigkeiten. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine mögliche Demenz bei Frauen, die nach dem 65. Lebensjahr mit einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder Östrogen-Monotherapie beginnen.

Anstieg der ALT

Während klinischer Studien mit Patienten, deren Hepatitis-C-Virus-Infektion (HCV) mit Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin behandelt wurden, traten Erhöhungen der Transaminase (ALT) bis über das 5-fache des oberen Grenzwertes des Referenzbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie z. B. kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) verwendeten. Darüber hinaus wurden auch bei Patienten, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) anwendeten. Frauen, die andere Östrogene als das Ethinylestradiol anwendeten, wie z. B. Estradiol, sowie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, wiesen eine ähnliche ALT-Erhöhrungsrate wie Frauen auf, die keine Östrogene anwendeten. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die solche sonstigen Östrogene anwendeten, ist jedoch bei gleichzeitiger Verabreichung der folgenden Kombinationen Vorsicht geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.5).

Sonstige Bestandteile

Patientinnen mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, völligem Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Die Verstoffwechselung von Östrogenen und Gestagenen kann durch die gleichzeitige Anwendung von Substanzen verstärkt werden, die arzneistoffmetabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P450-Enzyme, induzieren. Zu diesen Substanzen gehören u. a. Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir haben bei gleichzeitiger Anwendung mit Steroidhormonen enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind. Bei der kombinierten Anwendung mit Sexualhormonen können viele Kombinationen aus HIV-Protease-Inhibitoren und nichtnukleosidischen Reverse-Transkriptase-Inhibitoren, einschließlich Kombinationen mit HCV-Inhibitoren, einen Anstieg oder Abfall der Plasma-Konzentrationen von Östrogen verursachen. Der Gesamteffekt dieser Veränderungen kann in einigen Fällen klinisch relevant sein.

Daher sollten die Fachinformationen entsprechender Begleitmedikationen, einschließlich antiviraler Wirkstoffe gegen HIV/HCV, zur Identifizierung möglicher Wechselwirkungen und diesbezüglicher Empfehlungen herangezogen werden.

Pflanzenpräparate, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, können den Östrogen- und Gestagenmetabolismus induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Östrogen- und Gestagenmetabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Wirkung einer HRT mit Östrogenen auf andere Arzneimittel

Es wurde gezeigt, dass hormonelle Kontrazeptiva, die Östrogene enthalten, die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin bei gleichzeitiger Anwendung aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung signifikant senken. Dies kann die Anfallskontrolle beeinträchtigen. Obwohl die mögliche Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung besteht, die zu einer Verringerung der Anfallskontrolle bei Frauen führen kann, die beide Arzneimittel gleichzeitig einnehmen.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Während klinischer Studien mit der HCV-Kombinationsbehandlung Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, waren ALT-Erhöhungen von mehr als dem 5-fachen des oberen Grenzwertes des Referenzbereichs (Upper Limit of Normal, ULN) signifikant häufiger bei Frauen, die ethinylestradiolhaltige Arznei-

mittel wie kombinierte hormonale Kontrazeptiva (KHK) anwenden. Darüber hinaus wurden auch bei Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Medikamente wie kombinierte hormonelle Kontrazeptiva (KHK) anwenden.

Frauen, die andere Östrogene als das Ethinylestradiol anwendeten, wie z. B. Estradiol, sowie Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, wiesen eine ähnliche ALT-Erhöhrungsrate auf wie Frauen, die keine Östrogene anwendeten. Aufgrund der begrenzten Anzahl von Frauen, die diese sonstigen Östrogene anwendeten, ist jedoch bei der gleichzeitigen Verabreichung der folgenden Kombinationen Vorsicht geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin, Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Indivina während der Schwangerschaft ist nicht indiziert. Wenn eine Schwangerschaft während der Behandlung eintritt, sollte Indivina sofort abgesetzt werden. Daten aus einer begrenzten Zahl exponierter Schwangerschaften weisen auf keine unerwünschten Wirkungen von Medroxyprogesteronacetat auf den Fötus hin. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das mögliche Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Die meisten epidemiologischen Studien, die kurzzeit hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fötus mit Kombinationen von Östrogenen und Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder föto-toxischen Wirkungen.

Stillzeit

Eine Behandlung mit Indivina während der Stillzeit ist nicht indiziert.

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

Indivina hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

4.8 Nebenwirkungen

Die häufigste in klinischen Studien beobachtete Nebenwirkung unter der Behandlung mit Indivina ist ein Spannungsgefühl in der Brust, das bei 10,6 % der Anwenderinnen auftrat.

Nebenwirkungen, die im Zusammenhang mit einer HRT-Behandlung auftraten, sind in der Tabelle auf Seite 4 nach Systemorganklassen aufgeschlüsselt aufgeführt.

Weitere unerwünschte Reaktionen, die in Zusammenhang mit einer Östrogen-Progestagen-Behandlung beobachtet wurden:

- Myokardinfarkt,
- Gallenblasenerkrankungen,

Indivina Tabletten



Organsystemklasse	Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10)	Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100)	Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)	Nicht bekannt (Häufigkeit anhand der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
gutartige, bösartige und nicht spezifizierte Neoplasmen (einschließlich von Zysten und Polypen)		Gutartige Neoplasmen, gutartige Neoplasmen des Endometriums		Gebärmuttermyome
Störungen des Immunsystems		Überempfindlichkeitsreaktionen		Verschlimmerung eines Angioödems (hereditär oder erworben)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Ödeme, Gewichtszunahme, Gewichtsverlust	Appetitzunahme, Hypercholesterinämie ¹		
Psychische Störungen	Depression, Nervosität, Lethargie	Angstgefühle, Schlaflosigkeit, emotionale Labilität, verminderte Konzentrationsfähigkeit, Stimmungsschwankungen oder Veränderungen der Libido, Euphorie ¹ , allgemeine körperliche Unruhe ¹		
Störungen des Nervensystems	Kopfschmerzen, Schwindel	Migräne, Parästhesie, Tremor ¹		
Störungen des Auges		Sehstörungen, trockenes Auge ¹	Kontaktlinsen-unverträglichkeit	
Herzerkrankungen		Herzrasen		
Gefäßerkrankungen	Hitzewallungen	Bluthochdruck ¹ , oberflächliche Venenentzündung ¹ , Purpura ¹	Venöse Thromboembolie (d. h. Thrombose der tiefen Beinvenen oder Beckenvenenthrombose und Lungenembolie) ²	Zerebrale ischämische Ereignisse
Störungen im Atmungs-, Thorax- und Mediastinalbereich		Atemnot ¹ , Rhinitis ¹		
Störungen des Magen-Darm-Systems	Übelkeit, Erbrechen, Magenkrämpfe, Blähungen	Verstopfung, Dyspepsie, Durchfall ¹ , rektale Erkrankungen ¹		Unterleibsschmerz, Blähungen (abdominale Distension)
Störungen von Leber und Galle			Veränderung der Leberfunktion und des Gallenflusses	Cholestatische Gelbsucht
Störungen der Haut und des Unterhautgewebes		Akne, Alopezie, trockene Haut, Nagelbildungsstörungen ¹ , Hautknötchen ¹ , Hirsutismus ¹ , Erythema nodosum, Urtikaria	Ausschlag	Ekzeme
Skelettmuskulatur- und Bindegewebserkrankungen		Gelenkbeschwerden, Muskelkrämpfe		
Störungen der Nieren und Harnwege		Vermehrter Harndrang, Inkontinenz ¹ , Zystitis ¹ , Verfärbung des Urins ¹ , Hämaturie ¹		
Störungen des Reproduktionssystems und der Brust	Schmerzen/Spannungsgefühl in der Brust, unvorhergesehene vaginale Blutungen und Schmierblutungen, Scheidenausfluss, vulvovaginale Beschwerden, Menstruationsstörungen	Vergrößerung der Brüste, erhöhte Empfindlichkeit der Brust, Endometriumhyperplasie, Beschwerden des Uterus ¹	Dysmenorrhoe, Prämenstruelles Syndrom.	
Allgemeine Störungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Verstärktes Schwitzen	Müdigkeit, abnorme Labortest ¹ , Asthenie ¹ , Fieber ¹ , grippeartiges Syndrom ¹ , Unwohlsein ¹		

¹ Wurden in einzelnen Fällen bei klinischen Prüfungen berichtet. Angesichts der kleinen Population (n = 611) kann auf Grundlage dieser Ergebnisse nicht bestimmt werden, ob die Ereignisse gelegentlich oder selten auftreten.

² Siehe Abschnitte 4.3 und 4.4.

- Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes: Chloasma, Erythem nodosum,
- mögliche Demenz im Alter über 65 Jahre (siehe Abschnitt 4.4),
- Pankreatitis (siehe Abschnitt 4.4).

Brustkrebsrisiko

- Bei Frauen, die mehr als 5 Jahre lang eine Östrogen-Progestagen-Therapie erhalten, wurde ein bis um das Zweifache erhöhtes Risiko für Brustkrebs beobachtet.
- Bei Anwenderinnen einer Östrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Östrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Therapiedauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Es werden Abschätzungen des absoluten Risikos basierend auf den Ergebnissen der größten randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der bislang größten Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien dargestellt.

Siehe Tabellen 1 bis 3

Risiko für Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intakter Gebärmutter

Das Risiko für ein Endometriumkarzinom liegt bei etwa 5 pro 1.000 Frauen mit intakter Gebärmutter, die keine HRT erhalten. Bei Frauen mit intakter Gebärmutter ist die Anwendung einer Östrogen-Monotherapie nicht empfehlenswert, weil sie das Risiko für ein Endometriumkarzinom erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Abhängig von der Dauer der Östrogen-Monotherapie und der Höhe der Östrogendosis schwankte das Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien zwischen 5 und 55 zusätzlichen Fällen, die pro 1.000 Frauen im Alter von 50 bis 65 Jahren diagnostiziert wurden.

Wenn der Östrogen-Monotherapie an mindestens 12 Tagen pro Zyklus ein Progestagen zugefügt wird, kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der MWS führte eine HRT-Kombinationstherapie über 5 Jahre (sequenziell oder kontinuierlich) zu keiner Erhöhung des Risikos für ein Endometriumkarzinom (RR 1,0 (0,8–1,2)).

Ovarialkarzinomrisiko

Die Anwendung von Östrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Östrogen-Gestagen-Arzneimitteln zur HRT ist mit einem geringfügig erhöhten Risiko verbunden, dass ein Ovarialkarzinom diagnostiziert wird (siehe Abschnitt 4.4).

Aus einer Meta-Analyse von 52 epidemiologischen Studien geht ein erhöhtes Ovarialkarzinomrisiko für Frauen hervor, die zurzeit HRT anwenden, im Vergleich zu Frauen, die HRT nie angewendet haben (RR 1,43, 95 % CI 1,31–1,56). Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die eine HRT 5 Jahre lang anwenden, tritt ein zusätzlicher Fall pro 2000 Anwenderinnen auf. Bei Frauen im Alter zwischen 50 und 54 Jahren, die keine HRT anwenden, werden über einen 5-Jahres-Zeitraum etwa 2 Fälle von Ovarialkarzinom pro 2000 Frauen diagnostiziert.

Tabelle 1 **Bislang größte Metaanalyse von prospektiven epidemiologischen Studien**
Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über 5 Jahre (50–54 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
HRT nur mit Östrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen			
50	13,3	1,6	8,0

* Bezogen auf Baseline-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²).

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs von EU-Land zu EU-Land unterscheidet, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 2 **Geschätztes zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 10-jähriger Anwendung bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²)**

Alter zu Beginn der HRT (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Nichtanwenderinnen einer HRT über einen Zeitraum von 10 Jahren (50–59 Jahre)*	Relatives Risiko	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
HRT nur mit Östrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Therapie mit Östrogen und Gestagen			
50	26,6	1,8	20,8

* Bezogen auf die Ausgangs-Inzidenzraten in England im Jahr 2015 bei Frauen mit einem BMI von 27 (kg/m²).

Hinweis: Da sich die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

Tabelle 3 **US-amerikanische WHI-Studien – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5 Jahren HRT**

Altersspanne (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen in der Placebo-Gruppe über 5 Jahre	Risikoverhältnis und 95 %-KI	Zusätzliche Fälle über einen Zeitraum von 5 Jahren pro 1.000 Frauen, die eine HRT erhalten haben (95 % KI)
Konjugierte equine Östrogene (Östrogen-Monotherapie)			
50–79	21	0,8 (0,7–1,0)	–4 (–6–0)*
Konjugierte equine Östrogene + MPA (Östrogen plus Progestagen†)			
50–79	17	1,2 (1,0–1,5)	+4 (0–9)

* WHI-Studie mit hysterektomierten Frauen, bei denen kein erhöhtes Brustkrebsrisiko festzustellen war

† Wenn die Analyse auf die Frauen beschränkt wurde, die vor Studienbeginn noch keine HRT erhalten hatten, war in den ersten 5 Behandlungsjahren kein erhöhtes Risiko ersichtlich; nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei Frauen, die keine HRT erhielten.

Risiko für Venenthromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten relativen Risiko für eine Venenthromboembolie (VTE) assoziiert (d. h. tiefe Venenthrombose oder Lungenembolie). Das Auftreten einer Embolie ist innerhalb des ersten Jahres einer HRT wahrscheinlicher (siehe Abschnitt 4.4). Nachfolgend werden die Ergebnisse der WHI-Studien dargestellt:

Siehe Tabelle 4 auf Seite 6

Risiko einer koronaren Herzkrankheit

- Das Risiko für eine koronare Herzkrankheit ist bei über 60-jährigen Anwenderin-

nen einer Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko eines ischämischen Infarkts

- Die Anwendung einer Östrogen-Monotherapie und einer Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie ist mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten relativen Risiko für einen ischämischen Infarkt assoziiert. Das Risiko für einen hämorrhagischen Infarkt ist während der HRT nicht erhöht.
- Dieses relative Risiko ist nicht abhängig vom Alter oder der Therapiedauer. Aber

da das Ausgangsrisiko stark altersabhängig ist, erhöht sich das Gesamtrisiko für einen Schlaganfall bei Frauen unter HRT mit dem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Siehe Tabelle 5

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels.

Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Östrogenüberdosierungen können Übelkeit, Kopfschmerzen und Uterusblutungen verursachen. Verschiedene Berichte über Kinder, die hohe Östrogendosen in Form oraler Kontrazeptiva versehentlich geschluckt haben, lassen darauf schließen, dass keine schwerwiegende Schädigung eintritt. Eine Östrogenüberdosierung wird symptomatisch behandelt. Hohe Dosen von Medroxyprogesteronacetat werden in der Krebsbehandlung angewandt. Dabei sind keine schwerwiegenden Nebenwirkungen bekannt geworden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Sexualhormone und Modulatoren des Genitalsystems, Progestagene und Östrogene in fixen Kombinationen, ATC-Code: G03FA12.

Der Wirkstoff synthetisches 17 β -Estradiol ist dem menschlichen endogenen Estradiol chemisch und biologisch äquivalent. Er gleicht die verminderte Östrogenproduktion bei menopausalen Frauen aus und lindert menopausale Symptome.

Östrogene beugen dem Verlust an Knochenmasse nach der Menopause oder nach einer Ovariectomie vor.

Medroxyprogesteronacetat ist ein synthetisches Derivat des Humanprogesterons 17- α -Hydroxy-6-methylprogesteron. Medroxyprogesteronacetat bindet an progestinspezifische Rezeptoren und bewirkt im Endometrium den Wechsel von der Proliferations- zur Sekretionsphase.

Da Östrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die uneingeschränkte Östrogengabe das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe von Medroxyprogesteronacetat reduziert das östrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

Tabelle 4 WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE über 5 Jahre HRT

Altersspanne (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen in der Placebo-Gruppe über 5 Jahre	Risikoverhältnis und 95%-KI	Zusätzliche Fälle pro 1.000 HRT-Anwenderinnen
Orale Östrogen-Monotherapie*			
50–59	7	1,2 (0,6–2,4)	1 (–3–10)
Orale Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie			
50–59	4	2,3 (1,2–4,3)	5 (1–13)

* Studie mit hysterektomierten Frauen

Tabelle 5 Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für einen ischämischen Insult* über 5 Jahre HRT

Altersspanne (Jahre)	Inzidenz pro 1.000 Frauen in der Placebo-Gruppe über 5 Jahre	Risikoverhältnis und 95%-KI	Zusätzliche Fälle über einen Zeitraum von 5 Jahren pro 1.000 Frauen, die eine HRT erhalten haben
50–59	8	1,3 (1,1–1,6)	3 (1–5)

* Ischämischer und hämorrhagischer Insult wurden nicht unterschieden.

Informationen aus klinischen Studien

Linderung der Östrogenmangelsymptome und Blutungsmuster

- Eine Linderung der Menopausenbeschwerden wurde während der ersten Behandlungswochen erreicht.
- Amenorrhoe wurde nach 10–12 Monaten Behandlung bei 91 % der Frauen unter 1 mg Estradiolvalerat sowie bei 80 % der Frauen unter 2 mg Estradiolvalerat erreicht. Unregelmäßige Blutungen und/oder Schmierblutungen traten in den ersten drei Behandlungsmonaten bei 41 % der Frauen unter 1 mg Estradiolvalerat und bei 51 % der Frauen unter 2 mg Estradiolvalerat auf. Nach 10–12 Monaten Behandlung lagen die Werte bei 9 % der Frauen unter 1 mg Estradiolvalerat und bei 20 % der Frauen unter 2 mg Estradiolvalerat.

Osteoporoseprävention

- Östrogenmangelzustände in der Menopause sind mit einem erhöhten Knochenumsatz und einem Verlust der Knochenmasse assoziiert.
- Die Wirkung von Östrogenen auf die Knochenmineraldichte (BMD) ist dosisabhängig. Die schützende Wirkung hält offenbar an, solange die Behandlung fortgesetzt wird. Nach Beendigung der HRT wird die Knochenmasse wieder in vergleichbarem Maße abgebaut wie bei unbehandelten Frauen.
- Aus der WHI-Studie und Metaanalysen weiterer Studien geht hervor, dass die aktuelle Anwendung einer HRT, als Östrogen-Monotherapie oder in Kombination mit einem Progestagen, bei überwiegend gesunden Frauen das Risiko von Hüft-, Wirbelkörper- und sonstigen osteoporotischen Frakturen reduziert. Eine HRT könnte auch Frakturen bei Frauen mit geringer Knochendichte und/oder nachgewiesener Osteoporose vorbeugen; hierfür liegen jedoch nur begrenzte Hinweise vor.
- Nach vier Jahren Behandlung mit Indivina-Kombinationspräparaten mit ei-

nem Gehalt von 1 mg Estradiol ergab sich eine Zunahme der Knochendichte (BMD) der Lendenwirbel von $6,2 \pm 0,5\%$ (Mittelwert $\pm$ SA). 86,6 % aller behandelten Frauen erzielten einen Zuwachs der BMD im Bereich der Lendenwirbel.

- Indivina-Kombinationspräparate mit einem Gehalt von 1 mg Estradiol hatten auch einen Effekt auf die BMD der Hüfte. Nach vier Jahren betrug der Anstieg am Oberschenkelhals $2,9 \pm 0,4\%$ (Mittelwert $\pm$ SA). 80,4 % aller behandelten Frauen erzielten einen Zuwachs der BMD im Bereich der Hüfte.
- Nach vier Jahren Behandlung mit Indivina-Kombinationspräparaten mit einem Gehalt von 2 mg Estradiol ergab sich eine Zunahme der BMD der Lendenwirbel von $7,4 \pm 0,4\%$ (Mittelwert $\pm$ SA). 95,8 % aller behandelten Frauen erzielten einen Zuwachs der BMD im Bereich der Lendenwirbel.
- Indivina-Kombinationspräparate mit einem Gehalt von 2 mg Estradiol hatten auch einen Effekt auf die BMD der Hüfte. Nach vier Jahren betrug der Anstieg am Oberschenkelhals $2,9 \pm 0,4\%$ (Mittelwert $\pm$ SA). 72,3 % aller behandelten Frauen erzielten einen Zuwachs der BMD im Bereich der Hüfte.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Oral verabreichtes Estradiolvalerat wird im Magen-Darm-Trakt resorbiert und durch Esterasen sehr schnell zu Estradiol hydrolysiert. Bei postmenopausalen Frauen im Alter von 50 bis 65 Jahren wurde nach wiederholter oraler Gabe von 1 mg oder 2 mg Estradiolvalerat die maximale Konzentration im Serum ($C_{\max}$) nach 4 bis 6 Stunden erreicht. Nach Verabreichung von 1 mg Estradiolvalerat betrug $C_{\max}$ etwa 166 pmol/l, $C_{\min}$ etwa 101 pmol/l und die durchschnittliche Serumkonzentration C_{average} etwa 123 pmol/l. Nach Verabreichung von 2 mg Estradiolvalerat betrug $C_{\max}$ etwa 308 pmol/l, $C_{\min}$ etwa 171 pmol/l und C_{average} etwa 228 pmol/l. Ver-

gleichbare Konzentrationen von Estradiol wurden bei Frauen über 65 Jahren beobachtet.

Zirkulierendes Estradiol ist an Plasmaproteine, hauptsächlich geschlechtshormonbindende Globuline (SHBG) und Serumalbumin, gebunden. Estradiol unterliegt einer extensiven Biotransformation. Die Metabolite werden zusammen mit einer kleinen Menge unveränderten Estradiols hauptsächlich über den Urin als Glukuronide und Sulfat-Verbindungen ausgeschieden. Zusätzlich zur Urinausscheidung durchlaufen Östrogenmetabolite den enterohepatischen Kreislauf. Nur ein kleiner Teil wird über die Fäzes ausgeschieden.

Die Resorptionsrate oral verabreichten Medroxyprogesteronacetats ist aufgrund seiner geringen Löslichkeit niedrig und individuell sehr unterschiedlich. Medroxyprogesteronacetat unterliegt praktisch keinem Firstpass-Metabolismus. Nach wiederholter Verabreichung von 2,5 mg oder 5 mg Medroxyprogesteronacetat an Frauen zwischen 50 und 65 Jahren wurden die maximalen Serumkonzentrationen nach weniger als 2 Stunden erreicht. Nach Verabreichung von 2,5 mg Medroxyprogesteronacetat betrug $C_{\max}$ etwa 0,37 ng/ml, $C_{\min}$ etwa 0,05 ng/ml und C_{average} etwa 0,11 ng/ml. Nach Verabreichung von 5 mg Medroxyprogesteronacetat betrug $C_{\max}$ etwa 0,64 ng/ml, $C_{\min}$ etwa 0,12 ng/ml und C_{average} etwa 0,21 ng/ml. Vergleichbare Konzentrationen von Medroxyprogesteronacetat wurden bei Frauen über 65 Jahren beobachtet.

In der Blutbahn werden über 90 % Medroxyprogesteronacetat an Plasmaproteine, hauptsächlich Albumin, gebunden. Die Eliminationshalbwertszeit von oralem Medroxyprogesteronacetat beträgt ungefähr 24 Stunden. Medroxyprogesteronacetat wird extensiv in der Leber hydroxyliert und über den Urin und die Gallenflüssigkeit ausgeschieden. Der Metabolismus ist unzureichend dokumentiert und die pharmakologische Aktivität der Metaboliten ist weitestgehend unbekannt.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Tierversuchen mit Estradiol und Medroxyprogesteronacetat wurden die erwarteten östrogenen und gestagenen Wirkungen beobachtet. Beide Stoffe induzierten in reproduktionstoxikologischen Studien Nebenwirkungen. Vor allem Estradiol zeigte embryotoxische Effekte und induzierte Verweiblichung von männlichen Föten.

Medroxyprogesteronacetat zeigt embryotoxische Effekte und induzierte anti-androgene Effekte in männlichen Föten und Verweiblichung in weiblichen Föten. Die Relevanz dieser Daten für den Menschen ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.6). Hinsichtlich der anderen präklinischen Effekte sind die Toxizitätsprofile von Estradiolvalerat und Medroxyprogesteronacetat gut bekannt. Insbesondere bestehen keine weiteren Gefahren für die menschliche Gesundheit als die, die in anderen Abschnitten dieser Fachinformation angesprochen wurden bzw. allgemein für HRT gelten.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Laktosemonohydrat, Maisstärke, Gelatine, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

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

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

28 Tabletten in PVC/PVDC/Aluminiumblisterpackung. Packungsgrößen: 1 × 28 Tabletten und 3 × 28 Tabletten.

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

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finnland

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Indivina 1 mg/2,5 mg Tabletten: 48946.00.00
Indivina 1 mg/5 mg Tabletten: 48947.00.00
Indivina 2 mg/5 mg Tabletten: 48946.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Zulassung:
10. Dezember 1999
Datum der letzten Verlängerung:
24. Februar 2010

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

Deutsche Kontaktadresse:

Orion Pharma GmbH
Jürgen-Töpfer-Straße 46
22763 Hamburg

Tel.: 040 899689-0

Rote Liste Service GmbH

www.fachinfo.de

Mainzer Landstraße 55
60329 Frankfurt

