

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
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Laktosemonohydrat 83 mg

Eine Tablette Indivina 1 mg/5 mg enthält:
Estradiolvalerat 1 mg
Medroxyprogesteronacetat 5 mg
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Laktosemonohydrat 80,5 mg

Eine Tablette Indivina 2 mg/5 mg enthält:
Estradiolvalerat 2 mg
Medroxyprogesteronacetat 5 mg
Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Laktosemonohydrat 79,5 mg

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 beliebi-
gen 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 idiopathische oder bestehende
venöse thromboembolische Erkrankungen
(tiefe Venenthrombosen [VTE], Lun-
genembolien)
- 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 Symp-
tome 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-
mnesen 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
 - Thromboembolien in der Anamnese
oder entsprechende Risikofaktoren (sie-
he unten)
 - Risikofaktoren für östrogenabhängige Tu-
moren (z.B. Erblichkeit 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
 - hereditäres Angioödem

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

Die generelle Faktenlage deutet darauf hin, dass ein von der Dauer der HRT abhängiges, erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen besteht, die eine Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie erhalten, und möglicherweise auch bei einer Östrogen-Monotherapie.

Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie

- Sowohl in einer randomisierten, placebo-kontrollierten Studie (Women's Health Initiative, WHI) als auch in epidemiologischen Studien zeigte sich nach etwa 3 Jahren ein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei Frauen, die im Rahmen einer HRT eine Östrogen-Gestagen-Kombination einnahmen (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 deutlich niedriger ist als bei Anwenderinnen einer Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie (siehe Abschnitt 4.8).

Das erhöhte Risiko entsteht innerhalb weniger Jahre, geht aber nach Therapieende

auch innerhalb weniger Jahre (höchstens 5 Jahre) wieder auf Normalwerte zurück.

Die HRT, insbesondere die Kombination aus Östrogen und Gestagen, erhöht die mam-mografische 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/Nachgeburtphase, systemischer Lupus erythematodes (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 er-wogen 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 Thrombophilieeignung 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.
- Östrogene erhöhen thyroxinbindendes alpha-Globulin (TBG), was zu einer Erhöhung der zirkulierenden Schilddrüsenhormone insgesamt führt, gemessen an-

hand 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 ultravioletten 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.
- Patientinnen mit einer seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Lapp-Laktase-Mangel oder mangelhafter Absorption von

Glukose-Galaktose 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. 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.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Eine Behandlung mit Indivina während der Schwangerschaft ist nicht indiziert. Wenn eine Schwangerschaft während der Be-

handlung 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 zurzeit 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 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 unten stehenden Tabelle nach Systemorganklassen aufgeschlüsselt aufgeführt.

Organsystemklasse	Häufige Nebenwirkungen ≥ 1/100 < 1/10	Gelegentliche Nebenwirkungen, ≥ 1/1.000 < 1/100	Seltene Nebenwirkungen, ≥ 1/10.000 < 1/1.000	Nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen mit unbekannter 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 von hereditärem Angioödem
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

Fortsetzung Tabelle auf Seite 4

Fortsetzung Tabelle

Organsystemklasse	Häufige Nebenwirkungen ≥ 1/100 < 1/10	Gelegentliche Nebenwirkungen, ≥ 1/1.000 < 1/100	Seltene Nebenwirkungen, ≥ 1/10.000 < 1/1.000	Nach der Markteinführung berichtete Nebenwirkungen mit unbekannter Häufigkeit (anhand der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
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 Bindegewbserkrankungen		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

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

- Myokardinfarkt,
- Gallenblasenerkrankungen,
- 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.
- Alle Risiken, die bei Anwenderinnen einer Östrogen-Monotherapie erhöht sind, sind deutlich niedriger, als die Risiken bei Anwenderinnen einer Östrogen-Progestagen-Therapie.
- Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Therapiedauer (siehe Abschnitt 4.4).
- Nachfolgend werden die Ergebnisse der größten, randomisierten, placebokontrollierten Studie (WHI-Studie) und der größ-

ten epidemiologischen Studie (MWS) vorgestellt.

Siehe Tabellen 1 und 2 auf Seite 5

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.

Risiko für Venenthromboembolie

Eine HRT ist mit einem 1,3- bis 3-fach erhöhten relativen Risiko für eine Venenthromboembolie (VTE) assoziiert (d. h. tiefe

Tabelle 1 **Million Women Studie (MWS) – Geschätztes zusätzliches Risiko für Brustkrebs nach 5 Jahren Therapie**

Altersspanne (Jahre)	Zusätzliche Fälle über einen Zeitraum von 5 Jahren pro 1.000 Frauen, die nie eine HRT erhalten haben*	Risikoverhältnis und 95 %-KI [#]	Zusätzliche Fälle über einen Zeitraum von 5 Jahren pro 1.000 Frauen, die eine HRT erhalten haben (95 %-KI)
Östrogen-Monotherapie			
50–65	9–12	1,2	1–2 (0–3)
Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie			
50–65	9–12	1,7	6 (5–7)

[#] Risikoverhältnis insgesamt. Das Risikoverhältnis ist nicht konstant, sondern erhöht sich mit der Therapiedauer. Hinweis: Da die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs in den EU-Ländern unterschiedlich ist, ändert sich auch die Zahl zusätzlicher Brustkrebsfälle entsprechend.

* Ausgehend von Ausgangsinzidenzraten in Industrieländern

Tabelle 2 **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.

Tabelle 3 **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 4 **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.

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 3

Risiko einer koronaren Herzkrankheit

– Das Risiko für eine koronare Herzkrankheit ist bei über 60-jährigen Anwenderinnen einer Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Risiko eines ischämischen Insults

- Die Anwendung einer Östrogen-Monotherapie und einer Östrogen-Progestagen-Kombinationstherapie ist mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten relativen Risiko für einen ischämischen Insult assoziiert. Das Risiko für einen hämorrhagischen Insult 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 4

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: 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 Me-

droxyprogesteronacetat reduziert das östrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

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 einem 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 erziel-

ten 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. Vergleichbare 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 Vermännlichung 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 \times 28 Tabletten und 3 \times 28 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Keine besonderen Anforderungen.

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

Februar 2016

**11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/
APOTHEKENPFLICHT**

Verschreibungspflichtig

Deutsche Kontaktadresse:

Orion Pharma GmbH

Notkestraße 9

22606 Hamburg

Tel.: 040-899689-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt