FACHINFORMATION

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Ariora 1 mg/2 mg Tabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Eine Tablette enthält 1 mg Estradiolvalerat (entsprechend 0,76 mg Estradiol) und 2 mg Dienogest.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
65,36 mg Lactose-Monohydrat

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette
Rote bis rosafarbene, runde Tabletten mit einem Durchmesser von 6 mm.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Hormonsubstitutionstherapie (HRT) zur Behandlung von Estrogenmangel-Symptomen bei postmenopausalen Frauen, deren Menopause länger als ein Jahr zurückliegt.

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei der Behandlung von Frauen über 65 Jahren vor.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Beginn der Einnahme von Ariora

Bei Frauen, die bisher keine Hormonsubstitutionstherapie erhalten haben, oder Frauen, die von einer anderen kontinuierlichen, kombinierten Hormonsubstitutionstherapie wechseln, kann die Behandlung an jedem beliebigen Tag begonnen werden.

Bei Frauen, die von einer kontinuierlich-sequenziellen Hormonsubstitutionstherapie umgestellt werden, soll die Behandlung am Tag nach Abschluss des Behandlungszyklus der vorherigen Therapie begonnen werden.

Frauen, die von einer zyklischen Hormonsubstitutionstherapie wechseln, sollen mit der Einnahme am Tag nach der Einnahmepause beginnen.

Dosierung

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

Dieses Arzneimittel ist für eine kontinuierliche, kombinierte Hormonersatztherapie bestimmt. Es wird täglich eine Tablette eingenommen. Das Estrogen und das Gestagen werden täglich ohne Unterbrechung eingenommen.

Art der Anwendung

Die Tabletten werden unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen. Die Tabletten sollten möglichst jeweils zur gleichen Tageszeit eingenommen werden.

Wurde die Einnahme einer Tablette vergessen, sollte diese so schnell wie möglich nachgeholt werden. Sind seit der letzten vergessenen Einnahme mehr als 24 Stunden vergangen, braucht keine zusätzliche Tablette eingenommen zu werden. Wurden mehrere Tabletten vergessen, kann es zu Blutungen kommen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen die Wirkstoffe oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- Bestehender oder früherer Brustkrebs bzw. ein entsprechender Verdacht
- Estrogenabhängiger maligner Tumor bzw. ein entsprechender Verdacht (z. B. Endometriumkarzinom)
- Nicht abgeklärte Blutungen im Genitalbereich
- Unbehandelte Endometriumhyperplasie
- Frühere oder bestehende venöse thromboembolische Erkrankungen (z. B. tiefe Venenthrombose, Lungenembolie)
- Bestehende oder erst kurze Zeit zurückliegende arterielle thromboembolische Erkrankung (z. B. Angina pectoris, Myokardinfarkt)
- Bekannte thrombophile Erkrankungen (z. B. Protein-C-, Protein-S- oder Antithrombinmangel, siehe Abschnitt 4.4)
- Akute Lebererkrankung oder zurückliegende Lebererkrankungen, solange sich die relevanten Leberenzymwerte nicht normalisiert haben
- Porphyrie

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Eine HRT sollte nur zur Behandlung solcher postmenopausaler Beschwerden begonnen werden, welche die Lebensqualität beeinträchtigen. Nutzen und Risiken sollten in jedem Einzelfall mindestens jährlich sorgfältig gegeneinander abgewogen werden. Eine HRT sollte nur so lange fortgeführt werden, wie der Nutzen die Risiken überwiegt.

Es liegen nur begrenzte Daten zur Bewertung der Risiken einer HRT bei vorzeitiger Menopause vor. Da jedoch das absolute Risiko für mögliche Nebenwirkungen bei jüngeren Frauen niedriger ist, könnte das Nutzen-Risiko-Verhältnis bei jüngeren Frauen günstiger sein als bei älteren.

Medizinische Untersuchung/Kontrolluntersuchungen
Vor Beginn bzw. Wiederaufnahme einer Hormonsubstitutionstherapie ist eine vollständige Eigen- und Familienanamnese der Patientin zu erheben. Die körperliche Untersuchung (einschließlich Unterleib und Brust) sollte sich an diesen Anamnesen sowie den Kontraindikationen und Warnhinweisen orientieren.

Während der Behandlung werden regelmäßige Kontrolluntersuchungen empfohlen, die sich in Häufigkeit und Art nach der individuellen Risikosituation der Frau richten. Die Frauen sollten darüber aufgeklärt werden, welche Veränderungen ihrer Brüste sie dem Arzt mitteilen müssen (siehe „Brustkrebs“ weiter unten). Die Untersuchungen, einschließlich bildgebender Verfahren wie Mammographie, sind entsprechend der gegenwärtig üblichen Vorsorgepraxis und den klinischen Notwendigkeiten der einzelnen Frau durchzuführen.

Situationen, die eine Überwachung erfordern
Die Patientinnen sollten engmaschig überwacht werden, wenn eine der folgenden Situationen bzw. Erkrankungen vorliegt oder früher vorlag bzw. sich während einer Schwangerschaft oder einer

zurückliegenden Hormonbehandlung verschlechtert hat. Dies gilt auch für den Fall, dass eine der nachfolgend genannten Situationen oder Erkrankungen im Laufe der aktuellen Hormonsubstitutionstherapie mit Ariora auftritt bzw. sich verschlechtert:

- Leiomyom (Uterusmyom) oder Endometriose
- Risikofaktoren für Thromboembolien (siehe unten)
- Risikofaktoren für estrogenabhängige Tumoren, z. B. Auftreten von Mammakarzinom bei Verwandten ersten Grades
- Hypertonie
- Lebererkrankungen (z. B. Leberadenom)
- Diabetes mellitus mit oder ohne Beteiligung der Gefäße
- Cholelithiasis
- Migräne oder (starke) Kopfschmerzen
- Systemischer Lupus erythematodes (SLE)
- Endometriumhyperplasie in der Vorgeschichte (siehe unten)
- Epilepsie
- Asthma
- Otosklerose

Gründe für einen sofortigen Therapieabbruch
Die Therapie ist bei Vorliegen einer Kontraindikation sowie in den folgenden Situationen abzubrechen:
- Ikterus oder Verschlechterung der Leberfunktion
- Signifikante Erhöhung des Blutdrucks
- Einsetzen migräneartiger Kopfschmerzen
- Schwangerschaft

Endometriumhyperplasie und -krebs
Bei Frauen mit intaktem Uterus ist das Risiko für Endometriumhyperplasie und -karzinom bei längerfristiger Estrogen-Monotherapie erhöht. Der berichtete Anstieg des Risikos für die Entstehung eines Endometriumkarzinoms bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie schwankt zwischen einer 2-fachen bis zu einer 12-fachen Zunahme, verglichen mit Frauen ohne HRT, abhängig von der Dauer der Anwendung und der Höhe der Estrogendosis (siehe Abschnitt 4.8). Nach Beendigung der Behandlung kann das Risiko für mindestens 10 Jahre erhöht bleiben.

Die zusätzliche zyklische Gabe eines Gestagens für die Dauer von mindestens 12 Tagen pro Monat bzw. pro 28-Tage-Zyklus oder die kontinuierliche kombinierte Estrogen-Gestagen-Behandlung von Frauen mit intaktem Uterus kompensiert das zusätzliche Risiko, das von der Estrogen-Monotherapie ausgeht.

Durchbruch- und Schmierblutungen können während der ersten Monate der Behandlung auftreten. Wenn solche Blutungen einige Zeit später im Verlauf der Therapie auftreten bzw. nach Therapieende anhalten, muss die Ursache ermittelt und u. U. eine Biopsie des Endometriums durchgeführt werden, um eine maligne Erkrankung des Endometriums auszuschließen.

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

Kombinierte Therapie mit Estrogen 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 Estrogen und Gestagen als HRT einnehmen; dieses Risiko tritt nach ca. 3 (1 - 4) Jahren in Erscheinung (siehe Abschnitt 4.8).

HRT nur mit Estrogen
Die WHI-Studie zeigte kein erhöhtes Brustkrebsrisiko bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie. Beobachtungsstudien haben meist ein geringfügig erhöhtes Risiko für eine Brustkrebsdiagnose gezeigt, das jedoch niedriger war als das Risiko bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationen (siehe Abschnitt 4.8).

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

Eine HRT, insbesondere eine kombinierte Behandlung mit Estrogenen und Gestagenen, führt zu einer erhöhten Gewebsdichte in der Brust, was sich in der Mammographie nachteilig auf die radiologische Brustkrebsdiagnostik auswirken 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 Estrogen-Monoarzneimittel oder kombinierte Estrogen-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 niedriger ist (siehe Abschnitt 4.8).

Venöse Thromboembolie
Eine HRT ist mit einem 1,3 - 3-fach erhöhten Risiko für venöse Thromboembolien (VTE) verbunden, z. B. für tiefe Venenthrombosen oder Lungenembolien. Im ersten Jahr einer HRT ist das Auftreten einer VTE wahrscheinlicher als später (siehe Abschnitt 4.8).

Patientinnen mit bekannter Thrombophilie haben ein erhöhtes VTE-Risiko. Eine HRT kann dieses Risiko erhöhen und ist daher bei diesen Patientinnen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Zu den allgemein anerkannten VTE-Risikofaktoren gehören die Anwendung von Estrogenen, ein höheres Alter, größere Operationen, längere Immobilisierung, erhebliches Übergewicht (BMI > 30 kg/m^2), Schwangerschaft/Wochenbett, systemischer Lupus erythematodes (SLE) und Krebs. Es besteht kein Konsens über die mögliche Rolle von Varizen bei VTE.
Wie bei allen postoperativen Patienten müssen vorbeugende Maßnahmen zur Verhinderung einer VTE nach der Operation berücksichtigt werden. Bei längerer Immobilisierung nach einer geplanten Operation wird empfohlen, die HRT 4 bis 6 Wochen vor dem Eingriff auszusetzen. Die Behandlung sollte erst dann wieder aufgenommen werden, wenn die Frau wieder vollständig mobilisiert ist.

Bei Frauen ohne VTE in der Vorgeschichte, aber mit Verwandten ersten Grades, die bereits in jungen Jahren an VTE erkrankten, kann ein Thrombophilie-Screening in Erwägung gezogen werden. Vorher sollte die Patientin eingehend über die begrenzte Aussagekraft dieses Verfahrens beraten werden (es wird nur ein Teil der Defekte identifiziert, die zu einer Thrombophilie führen). Wird ein thrombophiler Defekt festgestellt und sind außerdem Thrombosen bei Verwandten bekannt oder ist der festgestellte Defekt schwerwiegend (z. B. Antithrombin-, Protein-S- oder Protein-C-Mangel oder eine Kombination von Defekten), so ist eine HRT kontraindiziert.

Bei Patientinnen unter einer dauerhaften Behandlung mit Antikoagulanzien sollte vor der Anwendung einer HRT das Risiko-Nutzen-Verhältnis sorgfältig abgewogen werden.

Sollte sich eine VTE nach Beginn der HRT entwickeln, muss das Arzneimittel abgesetzt werden. Die Patientinnen sollen darauf hingewiesen werden, dass sie sofort Kontakt mit einem Arzt aufnehmen müssen, wenn sie mögliche Symptome einer Thromboembolie bemerken (insbesondere schmerzhafte Schwellung eines Beins, plötzlicher Schmerz im Brustkorb, Atemnot).

Koronare Herzkrankheit
Es gibt keine Hinweise aus randomisierten kontrollierten Studien, dass eine kombinierte HRT mit Estrogen und Gestagen oder eine Estrogen-Monotherapie Frauen vor einem Myokardinfarkt schützt, unabhängig davon, ob bei ihnen eine koronare Herzkrankheit vorliegt oder nicht.

Kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie:
Das relative Risiko einer koronaren Herzkrankheit ist unter einer kombinierten HRT mit Estrogen und Gestagen geringfügig erhöht. Da das Ausgangsrisiko für eine koronare Herzkrankheit in hohem Maß altersabhängig ist, ist die Zahl der zusätzlich auftretenden Fälle, die auf die HRT aus Estrogen und Gestagen zurückgehen, bei prämenopausalen gesunden Frauen sehr gering. Die Zahl steigt jedoch mit zunehmendem Alter.

Estrogen-Monotherapie:
In randomisierten kontrollierten Studien wurden keine Hinweise für ein erhöhtes Risiko einer koronaren Herzkrankheit bei hysterektomierten Frauen unter einer Estrogen-Monotherapie gefunden.

Schlaganfall
Die kombinierte Behandlung mit Estrogen und Gestagen und die Estrogen-Monotherapie sind mit einem bis zu 1,5-fach erhöhten Schlaganfallrisiko verbunden. Das relative Risiko ist unabhängig vom Alter und der Zeitspanne, die seit der Menopause vergangen ist. Da allerdings das Grundrisiko, einen Schlaganfall zu erleiden, in hohem Maß altersabhängig ist, nimmt das Gesamtrisiko eines Schlaganfalls für Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter zu (siehe Abschnitt 4.8).

Sonstige Erkrankungszustände
Estrogene können eine Flüssigkeitsretention bewirken; daher müssen Patientinnen mit kardialen oder renalen Funktionsstörungen sorgfältig beobachtet werden. Patientinnen mit terminaler Niereninsuffizienz müssen engmaschig überwacht werden, weil davon auszugehen ist, dass die Plasmaspiegel der zirkulierenden Wirkstoffe von Ariora erhöht sind.

Frauen mit vorbestehender Hypertriglyzeridämie müssen während einer Estrogen- oder Hormonsubstitutionstherapie engmaschig überwacht werden, weil im Zusammenhang mit einer Estrogentherapie unter derartigen Umständen von seltenen Fällen eines starken Triglyzeridanstiegs im Plasma mit der Folge einer Pankreatitis berichtet wurde.

Estrogene erhöhen die Konzentration des thyroxinbindenden Globulins (TBG), wodurch es zu einem Anstieg des gesamten zirkulierenden Schilddrüsenhormons kommt, was anhand des proteingebundenen Jods (PBI), des T4-Spiegels (Säulen- oder Radioimmunoassay) oder T3-Spiegels (Radioimmunassay) gemessen wird. Die T3-Harzaufnahme ist herabgesetzt, was einen TBG-Anstieg widerspiegelt. Die freien T4- und T3-Konzentrationen verändern sich nicht. Andere Bindungsproteine können im Serum erhöht sein, wie das corticoidbindende Globulin (CBG) und das geschlechtshormonbindende Globulin (sex-hormone-binding globulin/SHBG), was zu einem Ansteigen der zirkulierenden Corticosteroide bzw. Sexualhormone führt. Freie oder biologisch aktive Hormonkonzentrationen bleiben unverändert. Andere Plasmaproteine können erhöht sein (Angiotensinogen/Reninsubstrat, α1-Antitrypsin, Ceruloplasmin).

Unter einer HRT verbessern sich die kognitiven Fähigkeiten nicht. Es gibt Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für eine wahrscheinliche Demenz bei Frauen, die bei Beginn einer kontinuierlichen kombinierten HRT oder einer Estrogen-Monotherapie älter als 65 Jahre waren.

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

Anstieg der ALT
In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen das Hepatitis-C-Virus (HCV) trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5-Fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige

Arzneimittel, wie z. B. KHK, anwandten. Zudem wurden bei Behandlung mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir Erhöhungen der ALT bei Anwenderinnen von ethinylestradiolhaltigen Arzneimitteln wie KHK beobachtet.

Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, wie Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin anwandten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir. Siehe Abschnitt 4.5.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Dieses Arzneimittel enthält Lactose. Patientinnen mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Ariora nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Der Metabolismus von Estrogen und Dienogest (Gestagen) kann durch die gleichzeitige Anwendung von Wirkstoffen verstärkt werden, die arzneimittelmetabolisierende Enzyme, vor allem die Cytochrom-P_{450}-Enzyme, induzieren; zu diesen Substanzen gehören Antikonvulsiva (z. B. Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin) und Antiinfektiva (z. B. Rifampicin, Rifabutin, Nevirapin, Efavirenz).

Ritonavir und Nelfinavir haben, wenn sie zeitgleich mit Steroidhormonen angewandt werden, enzymstimulierende Eigenschaften, obwohl sie eigentlich als starke Enzymhemmer bekannt sind.

Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut *(Hypericum perforatum)* enthalten, können den Metabolismus des Estrogens und Dienogests induzieren.

Klinisch kann ein erhöhter Estrogen- und Dienogest-Metabolismus zu einer verminderten Wirkung dieser Hormone und zu Veränderungen des uterinen Blutungsmusters führen.

Einfluss von HRT mit Estrogenen auf andere Arzneimittel
Für hormonelle Kontrazeptiva, die Estrogen enthalten, konnte gezeigt werden, dass sie die Plasmakonzentrationen von Lamotrigin aufgrund der Induktion der Lamotrigin-Glucuronidierung signifikant verringern, wenn sie gemeinsam eingenommen werden. Dies kann die Kontrolle von Krampfanfällen vermindern. Obwohl die potenzielle Wechselwirkung zwischen einer Hormonersatztherapie und Lamotrigin nicht untersucht wurde, ist davon auszugehen, dass eine ähnliche Wechselwirkung vorkommt, die bei Frauen, die beide Arzneimittel gleichzeitig einnehmen, zu einer Verringerung der Kontrolle von Krampfanfällen führen kann.

Pharmakodynamische Wechselwirkungen

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK
In klinischen Studien mit dem Kombinationsregime Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin gegen HCV trat eine Erhöhung der ALT um mehr als das 5-Fache der oberen Norm (ULN) signifikant häufiger bei Frauen auf, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel, wie z. B. KHK, anwandten. Darüber hinaus wurden auch bei Patientinnen, die mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir behandelt wurden, ALT-Erhöhungen bei Frauen beobachtet, die ethinylestradiolhaltige Arzneimittel wie KHK einnahmen.

Direkt wirkende antivirale Arzneimittel (DAAs) und Arzneimittel, die andere Estrogene als Ethinylestradiol enthalten, wie z. B. Estradiol
Bei Frauen, die Arzneimittel mit anderen Estrogenen als Ethinylestradiol, wie etwa Estradiol, und Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin anwandten, war die Rate erhöhter ALT-Werte ähnlich wie bei jenen, die keinerlei Estrogene erhielten; aufgrund der begrenzten

Anzahl an Frauen, die diese anderen Estrogene anwandten, ist dennoch Vorsicht bei der gleichzeitigen Gabe mit den folgenden Kombinationsregimen geboten: Ombitasvir/Paritaprevir/Ritonavir und Dasabuvir mit oder ohne Ribavirin und mit Glecaprevir/Pibrentasvir oder Sofosbuvir/Velpatasvir/Voxilaprevir (siehe Abschnitt 4.4).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Ariora ist in der Schwangerschaft nicht indiziert. Wenn es während der Behandlung mit Ariora zur Schwangerschaft kommt, muss die Behandlung sofort abgebrochen werden.

Für Dienogest liegen keine klinischen Daten über eine Exposition während einer Schwangerschaft vor.

Tierstudien zeigten keine Reproduktionstoxizität, die auf die gestagenen Wirkungen von Dienogest zurückgeführt werden kann (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist unbekannt.

Die meisten zurzeit vorliegenden epidemiologischen Studien, die hinsichtlich einer unbeabsichtigten Exposition des Fetus mit Kombinationen von Estrogenen mit anderen Gestagenen relevant sind, zeigen keine teratogenen oder fetotoxischen Wirkungen.

Stillzeit
Ariora ist in der Stillzeit nicht indiziert.

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

Es wurden keine Studien über den Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen durchgeführt.

4.8 Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigt die Häufigkeit von Nebenwirkungen von Ariora. Diesen Häufigkeiten liegen die Häufigkeitsangaben von unerwünschten Ereignissen aus 4 klinischen Phase-III-Studien (n = 538 Frauen) zugrunde, bei denen zumindest ein möglicher Zusammenhang zur Behandlung mit Ariora besteht.

Systemorganklassen	**Häufig (≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100)**
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen		Gewichtszunahme
Psychiatrische Erkrankungen		Depression, Anorexia nervosa, Aggression, Schlaflosigkeit, Schläfrigkeit, Nervosität, Anorgasmie, verringerte Libido
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen	Migräne, Schwindelgefühl, Parästhesie, Hyperkinese
Gefäßerkrankungen		Venöse Thrombose (Beinschmerzen), Thrombophlebitis, Hypertonie, Epistaxis

Systemorganklassen	**Häufig** **(≥ 1/100, < 1/10)**	**Gelegentlich** **(≥ 1/1 000, < 1/100)**
Erkrankungen des Gastrointestinaltraktes	Übelkeit	Bauchschmerzen, Diarrhö, Erbrechen, Obstipation, Blähungen, Mundtrockenheit
Leber- und Gallenerkrankungen		Gallenschmerzen
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes		Psoriasis, Akne, Pruritus, verstärktes Schwitzen, trockene Haut
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen		Myalgie, Beinkrämpfe
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	Uterine/vaginale Blutungen einschließlich Schmierblutungen (Blutungsunregelmäßigkeiten gewöhnlich nachlassend während kontinuierlicher Behandlung), Brustschmerzen, Hitzewallungen	Endometriumerkrankungen, vaginale Pilzerkrankungen, Dysmenorrhö, Pruritus genitalis
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort		Müdigkeit, Ödeme/generalisierte Ödeme/Gesichtsödeme

Brustkrebsrisiko

Bei Frauen, die eine kombinierte Estrogen-Gestagen-Therapie über mehr als 5 Jahre durchgeführt hatten, war das Risiko für eine Brustkrebsdiagnose bis zu 2-fach erhöht.

Bei Anwenderinnen einer Estrogen-Monotherapie ist die Erhöhung des Risikos geringer als bei Anwenderinnen von Estrogen-Gestagen-Kombinationspräparaten.

Die Höhe des Risikos ist abhängig von der Anwendungsdauer (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.

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 bei 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	13,3	1,2	2,7
Kombinierte Therapie mit Estrogen 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.

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 bei 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 10 Jahren
HRT nur mit Estrogen			
50	26,6	1,3	7,1
Kombinierte Therapie mit Estrogen 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 die Hintergrundinzidenz von Brustkrebs je nach EU-Land variiert, ändert sich auch die Anzahl der zusätzlichen Brustkrebsfälle proportional.

WHI-Studien in den USA – zusätzliches Brustkrebsrisiko nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz bei 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über einen Zeitraum von 5 Jahren (95 % KI)
Estrogen-Monotherapie (CEE)			
50 - 79	21	0,8 (0,7 - 1,0)	-4 (-6 - 0)*
CEE + MPA Estrogen & Gestagen ‡			
50 - 79	17	1,2 (1,0 - 1,5)	+4 (0 - 9)

* *WHI-Studie bei Frauen ohne Uterus, die kein erhöhtes Brustkrebsrisiko zeigte.*

‡ *Bei Beschränkung der Auswertung auf Frauen, die vor der Studie keine HRT angewendet hatten, erschien das Risiko während der ersten 5 Behandlungsjahre nicht erhöht: Nach 5 Jahren war das Risiko höher als bei unbehandelten Frauen.*

Endometriumkarzinom

Postmenopausale Frauen mit intaktem Uterus

Ungefähr 5 von 1 000 Frauen mit intaktem Uterus, die keine HRT anwenden, entwickeln ein Endometriumkarzinom.

Bei Frauen mit intaktem Uterus wird die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie nicht empfohlen, da diese das Risiko eines Endometriumkarzinoms erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

In Abhängigkeit von der Dauer der Estrogen-Monotherapie und der Estrogendosis lag das erhöhte Risiko eines Endometriumkarzinoms in epidemiologischen Studien bei 5 bis 55 zusätzlich diagnostizierten Fällen pro 1 000 Frauen im Alter zwischen 50 und 65 Jahren.

Durch Zugabe eines Gestagens zu der Estrogen-Monotherapie für mindestens 12 Tage pro Zyklus kann dieses erhöhte Risiko vermieden werden. In der Million Women Study war nach 5-jähriger Anwendung einer kombinierten HRT (sequenziell oder kontinuierlich) das Risiko eines Endometriumkarzinoms nicht erhöht (RR 1,0 (0,8 - 1,2)).

Ovarialkarzinomrisiko
Die Anwendung von Estrogen-Monoarzneimitteln oder kombinierten Estrogen-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 % KI 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 2 000 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 2 000 Frauen diagnostiziert.

Venöse Thromboembolien
Das Risiko für das Auftreten einer venösen Thromboembolie (VTE), z. B. einer Thrombose der tiefen Bein- bzw. Beckenvenen oder einer Lungenembolie, ist bei einer HRT um das 1,3 - 3-Fache erhöht. Das Auftreten eines solchen Ereignisses ist während des ersten Behandlungsjahres wahrscheinlicher als in den Folgejahren der Behandlung (siehe Abschnitt 4.4). Die diesbezüglichen Ergebnisse der WHI-Studien sind im folgenden Abschnitt dargestellt:

WHI-Studien – zusätzliches Risiko für VTE nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen nach 5 Jahren
Orale Estrogen-Monotherapie*			
50 - 79	7	1,2 (0,6 - 2,4)	1 (-3 - 10)
Kombinierte orale Estrogen-Gestagen-Therapie			
50 - 79	4	2,3 (1,2 - 4,3)	5 (1 - 13)
* *Studie bei Frauen ohne Uterus*			

Koronare Herzkrankheit
Bei Anwenderinnen einer kombinierten Estrogen-Gestagen-HRT im Alter von über 60 Jahren ist das Risiko für die Entwicklung einer koronaren Herzkrankheit leicht erhöht (siehe Abschnitt 4.4).

Schlaganfall
Die Anwendung einer Estrogen-Monotherapie oder einer kombinierten Estrogen-Gestagen-Therapie ist verbunden mit einem bis zu 1,5-fachen erhöhten Risiko für einen ischämischen Schlaganfall. Das Risiko für einen hämorrhagischen Schlaganfall ist unter einer HRT nicht erhöht.

Dieses relative Risiko ist unabhängig vom Alter oder von der Anwendungsdauer. Da das Ausgangsrisiko jedoch stark vom Alter abhängt, erhöht sich das Gesamtrisiko bei Frauen unter einer HRT mit zunehmendem Alter (siehe Abschnitt 4.4).

Kombinierte WHI-Studien – zusätzliches Risiko für ischämischen Schlaganfall* nach 5-jähriger HRT

Altersgruppe (Jahre)	Inzidenz pro 1 000 Frauen im Placebo-Arm über einen Zeitraum von 5 Jahren	Relatives Risiko (95 % KI)	Zusätzliche Fälle bei 1 000 HRT-Anwenderinnen über 5 Jahre
50 - 59	8	1,3 (1,1 - 1,6)	3 (1 - 5)
* *Es wurde nicht zwischen ischämischem und hämorrhagischem Schlaganfall unterschieden.*			

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

Weitere unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die im Zusammenhang mit einer Estrogen-/Gestagen-Behandlung berichtet wurden:
- Erkrankungen der Gallenblase
- Haut- und Unterhauterkrankungen: Chloasma, Erythema multiforme, Erythema nodosum, vaskuläre Purpura
- wahrscheinliche Demenz bei Frauen im Alter von über 65 Jahren (siehe Abschnitt 4.4)

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

Untersuchungen zur akuten Toxizität deuten darauf hin, dass auch im Fall einer versehentlichen Einnahme eines Vielfachen der therapeutischen Dosis kein akutes Toxizitätsrisiko zu erwarten ist. Eine Überdosierung kann Übelkeit und Erbrechen hervorrufen, und bei einigen Frauen kann es zu einer Abbruchblutung kommen. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Gestagene und Estrogene, fixe Kombinationen, ATC-Code: G03FA15

Estradiolvalerat
Ariora enthält 1 mg Estradiolvalerat, ein Pro-Drug von 17β-Estradiol, das chemisch und biologisch mit dem körpereigenen humanen Estradiol identisch ist. 1 mg Estradiolvalerat entspricht 0,76 mg 17β-Estradiol. Es substituiert den Verlust der Estrogenbildung bei postmenopausalen Frauen und mindert die damit verbundenen Beschwerden.

Dienogest
Ariora enthält 2 mg Dienogest. Dienogest ist ein synthetisches Gestagen.
Da Estrogene das Endometriumwachstum fördern, erhöht die alleinige Estrogengabe das Risiko von Endometriumhyperplasie und -karzinom. Die Zugabe eines Gestagens reduziert das estrogenbedingte Risiko einer Endometriumhyperplasie bei Frauen ohne Hysterektomie deutlich.

Angaben zu den klinischen Studien
Linderung von Estrogenmangel-Symptomen und des Blutungsverhaltens
- Eine Verminderung der Wechseljahresbeschwerden wurde während der ersten Wochen der Behandlung erreicht.
- Nach zehn- bis zwölfmonatiger Behandlung sind ca. 89 % der Frauen amenorrhoisch. Durchbruchblutungen und/oder Schmierblutungen traten bei 27,1 % der Frauen während der ersten drei Behandlungsmonate und bei 11 % der Frauen während des zehnten bis zwölften Behandlungsmonats auf.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Estradiolvalerat

Resorption
Estradiolvalerat wird nach oraler Gabe vollständig resorbiert. Eine Aufspaltung zu Estradiol und Valeriansäure findet während der Resorption über die Darmschleimhaut oder im Verlauf der ersten Leberpassage statt.

Verteilung
Nach oraler Gabe von Ariora werden im Applikationsintervall von 24 Stunden nur geringe Veränderungen des Serumspiegels von Estradiol beobachtet.
Estradiol wird unspezifisch an Serum-Albumin und spezifisch an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) gebunden. Nur 1 bis 2 % des Estradiols im Kreislauf liegen als freies Steroid vor; 40 bis 45 % sind an SHBG gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen von Estradiol beträgt nach einmaliger intravenöser Gabe ca. 1 l/kg.

Metabolismus
Der Metabolismus führt zum Anstieg des natürlichen Estradiols und seiner Metaboliten Estron und Estriol. Die Valeriansäure wird sehr schnell metabolisiert. Nach oraler Gabe sind ca. 3 bis 6 % der Dosis direkt als Estradiol bioverfügbar.

Nach einmaliger Gabe von Ariora werden maximale Estradiol-Serumspiegel von 21 pg/ml innerhalb von etwa 6 Stunden erreicht.

Elimination
Die scheinbare Halbwertszeit von Estradiol beträgt 20 Stunden. Seine Metaboliten werden überwiegend mit dem Urin und nur zu ca. 10 % mit den Faeces ausgeschieden.

Steady-State-Bedingungen
Die Pharmakokinetik von Estradiol wird durch den SHBG-Spiegel beeinflusst. Nach täglicher Einnahme von Ariora steigen die Serumspiegel bei Steady-State-Bedingungen, die nach 4 bis 7 Behandlungstagen erreicht werden, um das 2,2-Fache.
Das Minimum, das Maximum und die durchschnittliche Estradiol-Serumkonzentration betragen im Steady-State 21 pg/ml, 43 pg/ml bzw. 33 pg/ml.

Dienogest

Resorption
Dienogest wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig resorbiert. Die maximalen Serumkonzentrationen von 49 ng/ml werden 1,5 Stunden nach Einnahme von Ariora erreicht. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt etwa 91 %. Die Pharmakokinetik von Dienogest ist dosisproportional im Bereich von 1 bis 8 mg.

Verteilung
Dienogest wird an Serumeiweiß gebunden. Es bindet nicht an das sexualhormonbindende Globulin (SHBG) bzw. corticoidbindende Globulin (CBG). 10 % der Gesamtserumkonzentration von Dienogest liegen als freies Steroid vor, 90 % sind unspezifisch an Albumin gebunden. Das scheinbare Verteilungsvolumen (V_D/F) von Dienogest beträgt bei postmenopausalen Frauen 51 l.

Metabolismus
Dienogest wird nahezu vollständig über die bekannten Wege des Steroid-Metabolismus (Hydroxylierung und Konjugation) metabolisiert, wobei vorwiegend endokrinologisch inaktive Metabolite entstehen. Diese Metabolite werden sehr schnell ausgeschieden, so dass im Plasma vorwiegend unverändertes Dienogest zu finden ist.

Die metabolische Clearance-Rate (Cl/F) aus dem Serum beträgt 55 ml/min.

Elimination
Nach Gabe von Ariora beträgt die terminale Halbwertszeit von Dienogest bei postmenopausalen Frauen 10,5 Stunden. Nach oraler Gabe von 0,1 mg/kg wird Dienogest nach Metabolisierung über Urin und Faeces im Verhältnis 3 : 1 ausgeschieden.

Die Halbwertszeit der renal ausgeschiedenen Metaboliten beträgt 14 Stunden. 86 % der oral verabreichten Dosis werden innerhalb von 6 Tagen ausgeschieden, die Hauptmenge davon vorwiegend über den Urin innerhalb der ersten 24 Stunden.

Steady-State-Bedingungen
Die Pharmakokinetik von Dienogest wird nicht durch den SHBG-Spiegel beeinflusst. Nach wiederholter täglicher Gabe steigt der Dienogest-Serumspiegel bei Erreichen der Steady-State-Bedingungen nach 3 bis 4 Behandlungstagen auf das etwa 1,3-Fache. Die Pharmakokinetik von Dienogest nach wiederholter Gabe von Ariora kann aus der Pharmakokinetik nach einmaliger Gabe abgeleitet werden. Im Steady-State betragen die Dienogest-Serumkonzentrationen im Minimum 9 ng/ml, im Maximum 60 ng/ml und im Durchschnitt 25 ng/ml.

Zur Pharmakokinetik von Ariora bei Patientinnen mit renaler oder hepatischer Insuffizienz liegen keine Angaben vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Estradiol

Das Toxizitätsprofil von Estradiol ist gut bekannt. Außer den bereits in anderen Abschnitten dieser Fachinformation aufgeführten Daten gibt es für den Verschreibenden keine weiteren präklinischen Daten, die von Bedeutung sind.

Dienogest

Die im Rahmen von konventionellen Studien erhobenen präklinischen Daten zur Sicherheitspharmakologie, Toxizität nach einmaliger sowie wiederholter Gabe, Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und Karzinogenität zeigen kein spezielles Risiko für den Menschen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Eisen(III)-oxid
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
Maisstärke
Povidon (K 25)
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht über 25 ºC lagern.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackung aus (transparenter) PVC/PVDC /Aluminiumfolie (Kalenderpackung)
Packungsgrößen: 28 Tabletten und 3 × 28 Tabletten
Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Gedeon Richter Plc.
Gyömrői út 19-21.
1103 Budapest
Ungarn

Örtlicher Vertreter
Gedeon Richter Pharma GmbH
Ettore-Bugatti-Straße 6 – 14
51149 Köln
Tel.: 02203 9688-0
Fax: 0180 3433366
E-Mail: service@gedeonrichter.de
www.gedeonrichter.de

8. ZULASSUNGSNUMMER

97735.00.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 15. Februar 2017

10. STAND DER INFORMATION

04.08.2026

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig