

ORIAHNN™

(cápsulas de elagolix, estradiol y acetato de noretindrona; cápsulas de elagolix), embalado conjuntamente para uso oral

Solo con receta**PUNTOS DESTACADOS DE LA INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN**

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para el uso seguro y eficaz de ORIAHNN. Consulte la información de prescripción completa de ORIAHNN.

ORIAHNN™ (cápsulas de elagolix, estradiol y acetato de noretindrona; cápsulas de elagolix), embalado conjuntamente para uso oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2020

ADVERTENCIA: TRASTORNOS TROMBOEMBÓLICOS Y EVENTOS VASCULARES

Consulte la información de prescripción completa para ver el recuadro de advertencia completo.

- Las combinaciones de estrógeno y progestina, incluido ORIAHNN, aumentan el riesgo de que se produzcan trastornos tromboticos o tromboembolicos, en especial en mujeres con mayor riesgo de sufrir estos eventos. (5.1)
- ORIAHNN está contraindicado en mujeres con antecedentes o presencia actual de trastornos tromboticos o tromboembolicos y en mujeres con mayor riesgo de sufrir estos eventos, incluidas mujeres mayores de 35 años que fuman o mujeres con hipertensión no controlada. (4)

INDICACIONES Y USO

ORIAHNN es una combinación de elagolix, un antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (gonadotropin-releasing hormone, GnRH), con estradiol, un estrógeno, y acetato de noretindrona, una progestina, indicada para controlar la hemorragia menstrual abundante relacionada con los leiomiomas (fibromas) en mujeres premenopáusicas. (1)

Limitaciones al uso:

- El uso de ORIAHNN debe limitarse a 24 meses debido al riesgo de pérdida ósea continua, que puede no ser reversible. (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Una cápsula (300 mg de elagolix, 1 mg de estradiol, 0.5 mg de acetato de noretindrona) por la mañana y una cápsula (300 mg de elagolix) por la noche durante un máximo de 24 meses. (2.1)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

- Cápsula matutina (a. m.): 300 mg de elagolix, 1 mg de estradiol, 0.5 mg de acetato de noretindrona. (3)
- Cápsula nocturna (p. m.): 300 mg de elagolix. (3)

CONTRAINDICACIONES

- Alto riesgo de trastorno trombotico arterial, venoso, o tromboembolico. (4)
- Embarazo. (4)
- Osteoporosis confirmada. (4)
- Antecedentes o presencia actual de cáncer de mama u otras neoplasias malignas sensibles a hormonas. (4)
- Insuficiencia o enfermedad hepática confirmada. (4)
- Sangrado anormal no diagnosticado en el útero. (4)
- Hipersensibilidad confirmada a los ingredientes de ORIAHNN. (4)
- Inhibidores de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1 que se sabe o se espera que aumenten significativamente las concentraciones plasmáticas de elagolix. (4)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Trastornos tromboembolicos y eventos vasculares:** interrumpa la administración de ORIAHNN si se produce un evento trombotico arterial o venoso, cardiovascular o cerebrovascular. Suspenda la administración de ORIAHNN si se produce un evento repentino parcial o completo sin causa aparente de pérdida de la visión, proptosis, diplopia, papiledema o lesiones vasculares retinianas; y evalúe para detectar trombosis venosa retiniana de inmediato. (5.1)
- Pérdida ósea:** disminuciones dependientes de la duración en la densidad mineral ósea (DMO) que pueden no ser completamente reversibles. Se recomienda realizar evaluaciones de la DMO al inicio y de forma periódica. Evalúe la relación riesgo-beneficio en mujeres con factores de riesgo adicionales de pérdida ósea. (5.2)
- Pensamientos suicidas y alteraciones en el estado de ánimo:** recomiende a las pacientes que busquen atención médica si tienen pensamientos suicidas, conducta suicida, aparición de depresión o empeoramiento de la depresión, ansiedad u otros cambios en el estado de ánimo. (5.4)
- Insuficiencia hepática y aumentos en las transaminasas:** asesore a las pacientes sobre los signos y síntomas de una lesión hepática. (5.5)
- Presión arterial elevada:** no debe usarse en mujeres con hipertensión no controlada. En el caso de las mujeres con hipertensión bien controlada, continúe monitoreando la presión arterial y suspenda la administración de ORIAHNN si la presión arterial aumenta de manera significativa. (5.6)

- Cambio en el patrón de sangrado menstrual y menor capacidad para reconocer un embarazo:** recomiende a las mujeres que usen anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento y por una semana después de interrumpir la administración de ORIAHNN. ORIAHNN puede retrasar la capacidad para reconocer la incidencia de un embarazo ya que altera el sangrado menstrual. Realice una prueba para la detección del embarazo si se sospecha un embarazo e interrumpa la administración de ORIAHNN si este se confirma. (5.8)
- Riesgo de reacciones alérgicas debido al ingrediente inactivo (amarillo FD&C n.º 5):** este producto contiene amarillo FD&C n.º 5 (tartrazina), que puede causar reacciones de tipo alérgico (incluido asma bronquial) en ciertas personas susceptibles. (5.12)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (>5 %) en los ensayos clínicos fueron sofocos, dolor de cabeza, fatiga, metrorragia. (6.1)

Para informar **SOSPECHAS DE REACCIONES ADVERSAS**, comuníquese con AbbVie Inc. llamando al 1-800-633-9110 o con la Administración de Alimentos y Medicamentos (Food and Drug Administration, FDA) llamando al 1-800-FDA-1088 o visite www.fda.gov/medwatch.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

Consulte la información de prescripción completa para conocer una lista de interacciones farmacológicas clínicamente importantes. (7)

Consulte la Sección 17 para obtener la **INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES** y la Guía del medicamento.

Revisado: 5/2020

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA:**CONTENIDO***

ADVERTENCIA: TRASTORNOS TROMBOEMBÓLICOS Y EVENTOS VASCULARES

1 INDICACIONES Y USO**2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN**

- Información importante sobre la dosificación
- Dosis omitida

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN**4 CONTRAINDICACIONES****5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

- Trastornos tromboembolicos y eventos vasculares
- Pérdida ósea
- Neoplasias malignas sensibles a hormonas
- Pensamientos suicidas, conducta suicida y exacerbación de alteraciones en el estado de ánimo
- Insuficiencia hepática y aumentos en las transaminasas
- Presión arterial elevada
- Enfermedad de la vesícula biliar o antecedentes de ictericia colestásica
- Cambio en el patrón de sangrado menstrual y menor capacidad para reconocer un embarazo
- Efectos en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos
- Alopecia
- Efecto en otros resultados de laboratorio
- Riesgo de reacciones alérgicas debido al ingrediente inactivo (amarillo FD&C n.º 5)

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Posibilidad de que ORIAHNN afecte a otros fármacos
- Posibilidad de que otros fármacos afecten a ORIAHNN

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

- Embarazo
- Lactancia
- Mujeres y hombres con potencial reproductivo
- Uso pediátrico
- Insuficiencia renal
- Insuficiencia hepática

10 SOBREDOSIS**11 DESCRIPCIÓN****12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA**

- Mecanismo de acción
- Farmacodinámica
- Farmacocinética
- Farmacogenómica

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

- Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

14 ESTUDIOS CLÍNICOS**16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN****17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES**

*No se indican las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa.

ADVERTENCIA: TRASTORNOS TROMBOEMBÓLICOS Y EVENTOS VASCULARES

- Las combinaciones de estrógeno y progestina, incluido ORIAHNN, aumentan el riesgo de que se produzcan trastornos tromboticos o tromboembolicos, como embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, en especial en mujeres con mayor riesgo de sufrir estos eventos (consulte Advertencias y precauciones [5.1]).
- ORIAHNN está contraindicado en mujeres con antecedentes o presencia actual de trastornos tromboticos o tromboembolicos y en mujeres con mayor riesgo de sufrir estos eventos, incluidas mujeres mayores de 35 años que fuman o mujeres con hipertensión no controlada (consulte Contraindicaciones [4]).

1 INDICACIONES Y USO

ORIAHNN está indicado para controlar la hemorragia menstrual abundante relacionada con los leiomiomas (fibromas) uterinos en mujeres premenopáusicas.

Limitaciones al uso:

El uso de ORIAHNN debe limitarse a 24 meses debido al riesgo de pérdida ósea continua, que puede no ser reversible (consulte Dosificación y administración [2.1] y Advertencias y precauciones [5.2]).

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre la dosificación

- Descarte un embarazo antes de comenzar a administrar ORIAHNN o comience a administrar ORIAHNN dentro de los 7 días después del inicio de la menstruación (consulte Uso en poblaciones específicas [8.1] y [8.3]).
- La dosificación recomendada de ORIAHNN es:
 - una cápsula de 300 mg de elagolix, 1 mg de estradiol y 0.5 mg de acetato de noretindrona por la mañana (a. m.); y
 - una cápsula de 300 mg de elagolix por la noche (p. m.).
- Las cápsulas matutinas y nocturnas deben administrarse aproximadamente a la misma hora todos los días, con o sin alimentos.
- La duración recomendada del tratamiento con ORIAHNN es de 24 meses (consulte Advertencias y precauciones [5.2]).

2.2 Dosis omitida

Indique a la paciente que tome la dosis omitida de ORIAHNN dentro de las 4 horas del horario en que debía tomarse y luego la siguiente dosis en el horario habitual. Si han transcurrido más de 4 horas desde el horario de administración habitual de una cápsula, indique a la paciente que no tome la dosis omitida y que tome la siguiente dosis en el horario habitual. Tome solamente una cápsula por la mañana y una cápsula por la noche cada día.

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

ORIAHNN consta de dos cápsulas:

- La cápsula matutina (a. m.) es blanca y amarilla, tiene la impresión "EL300 AM" y contiene 300 mg de elagolix, 1 mg de estradiol y 0.5 mg de acetato de noretindrona.
- La cápsula nocturna (p. m.) es blanca y celeste, tiene la impresión "EL300 PM" y contiene 300 mg de elagolix.

4 CONTRAINDICACIONES

ORIAHNN está contraindicada en mujeres:

- Con un alto riesgo de trastorno trombotico arterial, venoso, o tromboembolico (consulte el Recuadro de advertencia y Advertencias y precauciones [5.1]). Algunos ejemplos incluyen mujeres mayores de 35 años que fuman y mujeres que se sabe que tienen:
 - antecedentes o presencia actual de trombosis venosa profunda o embolia pulmonar;
 - vasculopatía (p. ej., enfermedad cerebrovascular, enfermedad de las arterias coronarias, enfermedad vascular periférica);
 - enfermedades cardíacas valvulares trombogénicas o del ritmo trombogénico (por ejemplo, endocarditis bacteriana subaguda con enfermedad valvular o fibrilación auricular);
 - hipercoagulopatías heredadas o adquiridas;
 - hipertensión no controlada;
 - dolores de cabeza con síntomas neurológicos focalizados o tienen migraña con aura si son mayores de 35 años.
- Que están embarazadas. La exposición a ORIAHNN a inicios del embarazo puede aumentar el riesgo de una pérdida prematura del embarazo (consulte Uso en poblaciones específicas [8.1]).
- Con osteoporosis confirmada, debido al riesgo de una mayor pérdida ósea (consulte Advertencias y precauciones [5.2]).
- Con antecedentes o presencia actual de cáncer de mama u otras neoplasias malignas sensibles a hormonas y mayor riesgo de neoplasias malignas sensibles a hormonas (consulte Advertencias y precauciones [5.3]).
- Con insuficiencia o enfermedad hepática confirmada (consulte Advertencias y precauciones [5.5]).
- Con sangrado anormal no diagnosticado en el útero.
- Con reacción anafiláctica, angioedema o hipersensibilidad confirmada a ORIAHNN o cualquiera de sus componentes.
- Que toman inhibidores de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1 (un transportador de captación hepática) que se sabe o se espera que aumenten significativamente las concentraciones plasmáticas de elagolix (consulte Interacciones farmacológicas [7.2]).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Trastornos tromboembólicos y eventos vasculares

ORIAHNN está contraindicado en mujeres con antecedentes o presencia actual de trastornos tromboticos o tromboembolicos y en mujeres con mayor riesgo de sufrir estos eventos (consulte Contraindicaciones [4]). En los ensayos clínicos de fase 3 (estudios UF-1, UF-2 y UF-3), se produjeron dos eventos tromboticos en 453 mujeres tratadas con ORIAHNN (trombosis en la pantorrilla y embolia pulmonar) (consulte Reacciones adversas [6.1] y Estudios clínicos [14]). Las combinaciones de estrógeno y progestina, incluido el componente estradiol/acetato de noretindrona de ORIAHNN, aumentan el riesgo de trastornos tromboticos o tromboembolicos, como embolia pulmonar, trombosis venosa profunda, accidente cerebrovascular e infarto de miocardio, en especial en mujeres con alto riesgo de sufrir estos eventos. En general, el riesgo es mayor entre las mujeres mayores de 35 años que fuman, y en las mujeres con hipertensión no controlada, dislipidemia, enfermedad vascular u obesidad.

Interrumpa la administración de ORIAHNN si se produce o se sospecha un evento trombotico arterial o venoso, cardiovascular o cerebrovascular. Si es viable, interrumpa la administración de ORIAHNN al menos entre 4 y 6 semanas antes de cirugías del tipo relacionado con un mayor riesgo de tromboembolia, o durante períodos de inmovilización prolongada.

Suspenda de inmediato la administración de ORIAHNN si se produce un evento repentino parcial o completo sin causa aparente de pérdida de la visión, proptosis, diplopia, papiledema o lesiones vasculares retinianas; y evalúe para detectar trombosis venosa retiniana de inmediato, dado que estos eventos se han informado en pacientes que recibieron estrógenos y progestinas.

5.2 Pérdida ósea

ORIAHNN está contraindicado en mujeres con osteoporosis confirmada (consulte Contraindicaciones [4]). ORIAHNN puede causar una disminución de la densidad mineral ósea (DMO) en algunas pacientes. La pérdida de la DMO es mayor a medida que aumenta la duración del uso y puede no ser completamente reversible luego de suspender el tratamiento (consulte Reacciones adversas [6.1]).

En los ensayos clínicos de fase 3 (estudios UF-1, UF-2 y UF-3) (consulte Estudios clínicos [14]), siete de 453 (1.5 %) mujeres tratadas con ORIAHNN sufrieron fracturas, incluida una (0.2 %) con una fractura por fragilidad, en comparación con una de 196 (0.5 %) mujeres tratadas con placebo (la paciente tuvo una fractura que no fue por fragilidad). Cinco de las siete mujeres tratadas con ORIAHNN informaron estas fracturas en el período de seguimiento posterior al tratamiento. Se desconoce el efecto de las disminuciones de la DMO en la salud ósea a largo plazo y el futuro riesgo de fracturas en mujeres premenopáusicas.

Considere los beneficios y riesgos del tratamiento con ORIAHNN en pacientes con antecedentes de fractura por traumatismos mínimos u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea, incluidas aquellas que reciben medicamentos que pueden disminuir la DMO (p. ej., corticosteroides sistémicos o crónicos inhalados, anticonvulsivos o inhibidores de la bomba de protones).

Se recomienda evaluar la DMO mediante una absorciometría de rayos X de energía dual (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA) al inicio y luego de forma periódica. Considere interrumpir la administración de ORIAHNN si el riesgo relacionado con la pérdida ósea supera el posible beneficio del tratamiento. Limite la duración del uso a 24 meses para reducir el grado de pérdida ósea (consulte Indicaciones y uso [1] y Dosificación y administración [2.1]).

Aunque no se estudió el efecto de la suplementación con calcio y vitamina D, las pacientes con una ingesta alimenticia inadecuada pueden beneficiarse con ella.

5.3 Neoplasias malignas sensibles a hormonas

ORIAHNN está contraindicado en mujeres con antecedentes o presencia actual de cáncer de mama y en mujeres con mayor riesgo de neoplasias malignas sensibles a hormonas, como las que tienen mutaciones en los genes BRCA (consulte Contraindicaciones [4]).

En los ensayos clínicos de fase 3 (estudios UF-1, UF-2 y UF-3), se observaron dos (0.4 %) casos de cáncer de mama en 453 mujeres tratadas con ORIAHNN. No se observaron casos de cáncer de mama en las mujeres tratadas con placebo (consulte Reacciones adversas [6.1]).

Se informó que el uso de estrógeno solo y de estrógeno más progestina provocó un aumento de mamografías anormales que requirieron una mayor evaluación. Se recomienda tomar medidas de vigilancia, como exámenes de mamas y mamografías regulares. Interrumpa la administración de ORIAHNN si se diagnostica una neoplasia maligna sensible a hormonas.

5.4 Pensamientos suicidas, conducta suicida y exacerbación de alteraciones en el estado de ánimo

En los ensayos clínicos de fase 3 controlados con placebo (estudios UF-1 y UF-2), las mujeres tratadas con ORIAHNN tuvieron una mayor incidencia (3 %) de depresión, estado de ánimo deprimido, y/o lagrimeo, en comparación con las mujeres tratadas con placebo (1 %) (consulte Reacciones adversas [6.1]). Se han producido pensamientos y conductas suicidas, incluido un suicidio consumado, en mujeres tratadas con dosis más bajas de elagolix en ensayos clínicos realizados para una indicación distinta.

Evalúe rápidamente a las pacientes con síntomas depresivos para determinar si los riesgos de continuar la terapia superan los beneficios. Las pacientes que presentan aparición de depresión o empeoramiento de la depresión, ansiedad u otros cambios en el estado de ánimo deben ser derivadas a un profesional de salud mental, según corresponda. Recomiende a las pacientes que busquen atención médica de inmediato si tienen pensamientos y conductas suicidas. Reevalúe los beneficios y los riesgos de continuar con la administración de ORIAHNN si se producen estos eventos.

5.5 Insuficiencia hepática y aumentos en las transaminasas

Contraindicación en pacientes con insuficiencia hepática

ORIAHNN está contraindicado en mujeres con insuficiencia o enfermedad hepática confirmada (consulte *Contraindicaciones [4]*, *Uso en poblaciones específicas [8.7]* y *Farmacología clínica [12.3]*).

Aumentos en las transaminasas

En los ensayos clínicos de fase 3 controlados con placebo (estudios UF-1 y UF-2), se produjeron aumentos (>3 veces el límite superior del intervalo de referencia) en la alanina aminotransferasa (ALT) y la aspartato aminotransferasa (AST) en el 1.1 % (4/379) y el 1.3 % (5/379) de las pacientes tratadas con ORIAHNN, respectivamente, en comparación con ningún aumento observado con el placebo. Las transaminasas alcanzaron el nivel máximo de 8 veces el límite superior para la ALT y 6 veces el límite superior para la AST. No se identificó ningún patrón de tiempo hasta el inicio de estos aumentos en las transaminasas hepáticas. En estas pacientes, los niveles de transaminasas volvieron a los valores iniciales dentro de los 4 meses después de alcanzar los valores máximos.

Indíquese a las pacientes que deben buscar atención médica de inmediato si tienen síntomas o signos que puedan sugerir una lesión hepática, como ictericia (consulte *Reacciones adversas [6.1]*).

5.6 Presión arterial elevada

ORIAHNN está contraindicado en mujeres con hipertensión no controlada (consulte *Contraindicaciones [4]*). En los estudios UF-1 y UF-2, se produjo un aumento medio máximo de la presión arterial sistólica de 5.1 mmHg [intervalo de confianza [IC] del 95 %: 2.68, 7.59] en el mes 5, y un aumento medio máximo de la presión arterial diastólica de 2.1 mmHg (IC del 95 %: 0.43, 3.84) en el mes 4 en las mujeres tratadas con ORIAHNN, en comparación con las mujeres tratadas con placebo (consulte *Reacciones adversas [6.1]*).

En el caso de las mujeres con hipertensión bien controlada, continúe monitoreando la presión arterial y suspenda la administración de ORIAHNN si la presión arterial aumenta de manera significativa. Monitoree la presión arterial en mujeres normotensas tratadas con ORIAHNN.

5.7 Enfermedad de la vesícula biliar o antecedentes de ictericia colestásica

Los estudios entre las mujeres que reciben estrógeno sugieren un riesgo relativo levemente mayor de desarrollar enfermedad de la vesícula biliar. En el caso de las mujeres con antecedentes de ictericia colestásica relacionada con el uso previo de estrógeno o con embarazo, evalúe la relación riesgo-beneficio de la terapia continuada. Interrumpa la administración de ORIAHNN si se produce ictericia.

5.8 Cambio en el patrón de sangrado menstrual y menor capacidad para reconocer un embarazo

ORIAHNN puede retrasar la capacidad para reconocer la incidencia de un embarazo, dado que puede reducir la intensidad, la duración y la cantidad de sangrado menstrual (consulte *Reacciones adversas [6.1]*). Realice una prueba para la detección del embarazo si se sospecha un embarazo e interrumpa la administración de ORIAHNN si este se confirma (consulte *Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3]*).

Se desconoce el efecto de los anticonceptivos hormonales en la eficacia de ORIAHNN. Recomiende a las mujeres que usen anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento y hasta una semana después de interrumpir la administración de ORIAHNN (consulte *Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3]*).

5.9 Efectos en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos

ORIAHNN puede disminuir la tolerancia a la glucosa y provocar un aumento de los niveles de glucosa. Puede ser necesario un monitoreo más frecuente en las mujeres tratadas con ORIAHNN con prediabetes y diabetes.

En mujeres con hipertrigliceridemia preexistente, la terapia con estrógenos puede relacionarse con aumentos de los triglicéridos plasmáticos que provocan pancreatitis. El uso de elagolix se relaciona con aumentos en el colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (low-density lipoprotein cholesterol, LDL-C), el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (high-density lipoprotein cholesterol, HDL-C) y los triglicéridos séricos. Monitoree los niveles de lípidos y considere interrumpir la administración de ORIAHNN si la hipercolesterolemia o la hipertrigliceridemia empeora (consulte *Reacciones adversas [6.1]*).

5.10 Alopecia

En los ensayos clínicos de fase 3 (estudios UF-1 y UF-2), más mujeres presentaron alopecia, caída del cabello y debilitamiento del cabello con ORIAHNN (3.5 %) en comparación con el placebo (1.0 %). En casi un tercio (4/14) de las mujeres afectadas tratadas con ORIAHNN, la alopecia fue un motivo para interrumpir el tratamiento. No se describió ningún patrón específico. En la mayoría de las mujeres afectadas, la caída del cabello continuaba cuando se suspendió la administración de ORIAHNN. Se desconoce si la caída del cabello es reversible. Considere interrumpir la administración de ORIAHNN si la caída del cabello se vuelve preocupante (consulte *Reacciones adversas [6.1]*).

5.11 Efecto en otros resultados de laboratorio

El uso de combinaciones de estrógeno y progestina puede aumentar las concentraciones séricas de proteínas de unión (p. ej., globulina fijadora de tiroxina, globulina fijadora de corticosteroides), lo que puede reducir los niveles de hormonas tiroideas libres o de hormonas corticosteroides. Las pacientes con hipotiroidismo e hipoadrenalismo pueden necesitar dosis más altas de terapia de reemplazo de hormonas tiroideas o de cortisol, respectivamente.

El uso de estrógeno y progestina también puede afectar los niveles de globulina fijadora de hormonas sexuales, factores de coagulación, lípidos y glucosa (consulte *Farmacodinámica [12.2]*).

5.12 Riesgo de reacciones alérgicas debido al ingrediente inactivo (amarillo FD&C n.º 5)

ORIAHNN contiene amarillo FD&C n.º 5 (tartrazina), que puede causar reacciones de tipo alérgico (incluido asma bronquial) en ciertas personas susceptibles. Aunque la incidencia total de la sensibilidad al amarillo FD&C n.º 5 (tartrazina) en la población general es baja, se observa con frecuencia en pacientes que también tienen hipersensibilidad a la aspirina.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas graves se analizan en otras secciones del prospecto:

- Trastornos tromboembólicos y eventos vasculares (consulte *Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Pérdida ósea (consulte *Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Pensamientos suicidas, conducta suicida y exacerbación de alteraciones en el estado de ánimo (consulte *Advertencias y precauciones [5.4]*)
- Aumentos en las transaminasas hepáticas (consulte *Advertencias y precauciones [5.5]*)
- Presión arterial elevada (consulte *Advertencias y precauciones [5.6]*)
- Efectos en el metabolismo de los carbohidratos y los lípidos (consulte *Advertencias y precauciones [5.9]*)
- Alopecia (consulte *Advertencias y precauciones [5.10]*)

6.1 Experiencia en ensayos clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se realizan en condiciones que varían ampliamente, no es posible comparar directamente las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco con las tasas observadas en ensayos clínicos de otro fármaco, y podrían no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

La seguridad de ORIAHNNTM (cápsulas de elagolix, estradiol y acetato de noretindrona; cápsulas de elagolix) se evaluó en dos ensayos de 6 meses, aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo (estudios UF-1 y UF-2), en los que 790 mujeres premenopáusicas recibieron al menos 1 dosis de ORIAHNN (n = 395), 300 mg de elagolix dos veces al día (n = 199) o placebo (n = 196) (consulte *Estudios clínicos [14]*). Las mujeres que completaron el tratamiento de 6 meses en el estudio UF-1 o en el estudio UF-2 y cumplieron los criterios de elegibilidad (n = 433) ingresaron en un estudio de extensión de 6 meses (estudio UF-3), donde recibían ORIAHNN (n = 276) o 300 mg de elagolix dos veces al día (n = 157). La dosificación de 300 mg de elagolix dos veces al día no está aprobada, pero se incluyó como un grupo de referencia. Un total de 341 mujeres recibieron ORIAHNN durante 6 meses y 182 mujeres recibieron ORIAHNN durante 12 meses.

Eventos adversos graves

Se informaron eventos adversos graves en tres (0.8 %) mujeres tratadas con ORIAHNN en los estudios UF-1 y UF-2. Dos mujeres tuvieron una hemorragia menstrual abundante y fue necesaria una transfusión de sangre debido a anemia (0.5 %), y una mujer con antecedentes de cirugía bariátrica se sometió a colecistectomía laparoscópica debida a coledolitiasis.

En el estudio UF-3, se diagnosticó cáncer de mama a dos mujeres. Una de las mujeres había completado 6 meses de tratamiento con ORIAHNN en el estudio UF-1 y recibió ORIAHNN 34 días más en el estudio UF-3 cuando recibió el diagnóstico. La segunda mujer había recibido placebo en el estudio UF-2 y completó 6 meses de ORIAHNN en el estudio UF-3 cuando recibió el diagnóstico (consulte *Advertencias y precauciones [5.3]*).

Reacciones adversas que provocaron la interrupción del estudio

En los estudios UF-1 y UF-2, la tasa de interrupción causada por reacciones adversas fue del 10 % entre las mujeres tratadas con ORIAHNN y del 7 % entre las mujeres tratadas con placebo. Las reacciones adversas más frecuentes que provocaron la interrupción del fármaco del estudio en el grupo de ORIAHNN fueron náuseas (1 %), dolor de cabeza (1 %), alopecia (1 %), metrorragia (1 %), menorragia (1 %) y sofocos (1 %). Un evento de cada una de las siguientes reacciones adversas provocó la interrupción del fármaco del estudio: labilidad afectiva, angina de pecho, depresión, aumento de las enzimas hepáticas, pensamientos homicidas, hipertensión, irritabilidad, trombosis.

De las mujeres que recibieron ORIAHNN en los estudios UF-1 o UF-2 y luego en el estudio UF-3, el 4 % interrumpieron el tratamiento debido a reacciones adversas. Tres mujeres interrumpieron el tratamiento debido a eventos adversos graves (uno de cáncer de mama, uno de menorragia con dolor pélvico y uno de histerectomía).

Reacciones adversas frecuentes

En la Tabla 1, se presentan las reacciones adversas informadas en ≥5 % de las mujeres tratadas con ORIAHNN en los estudios UF-1 y UF-2, y con mayor frecuencia que en las mujeres tratadas con placebo.

Tabla 1. Reacciones adversas que se produjeron en al menos el 5 % de las mujeres con fibromas uterinos que recibieron ORIAHNN en los estudios UF-1 y UF-2, y con mayor incidencia que con el placebo

Reacción adversa	ORIAHNN N = 395	Placebo N = 196
Sofocos	22 %	9 %
Dolor de cabeza	9 %	7 %
Fatiga	6 %	4 %
Metrorragia	5 %	1 %

Las reacciones adversas informadas con mayor frecuencia en el ensayo de extensión a ciego (estudio UF-3) concordaron con las observadas en los ensayos controlados con placebo.

Reacciones adversas menos frecuentes

En los estudios UF-1 y UF-2, las reacciones adversas informadas en $\geq 3\%$ y $< 5\%$ en el grupo de ORIAHNN, y con mayor incidencia que en el grupo de placebo incluyeron: disminución de la libido, artralgia, hipertensión, alopecia, cambios en el estado de ánimo, influenza, distensión abdominal, infección de las vías respiratorias superiores, menorragia, vómitos y aumento del peso.

Eventos tromboembólicos y vasculares

En los estudios UF-1, UF-2 y UF-3, se produjeron dos (0.4 %) eventos trombóticos en 453 pacientes tratadas con ORIAHNN (trombosis en la pantorrilla y embolia pulmonar) (consulte *Advertencias y precauciones [5.1]*). Una mujer obesa presentó trombosis en la pantorrilla izquierda después de 30 días de tratamiento con ORIAHNN. Otra mujer presentó una embolia pulmonar después de tomar ORIAHNN durante aproximadamente 8 meses.

Pérdida ósea

El efecto de ORIAHNN en la DMO se evaluó mediante una absorciometría de rayos X de energía dual (DXA).

En los estudios UF-1 y UF-2, hubo una mayor disminución de la DMO en las mujeres tratadas con ORIAHNN durante 6 meses en comparación con las mujeres tratadas con placebo. En el estudio UF-3, se observó una pérdida ósea continua en algunas mujeres que recibieron ORIAHNN durante 12 meses consecutivos. En la Tabla 2, se presenta el cambio porcentual medio desde el inicio en la DMO de la columna lumbar en el mes 6 (estudios UF-1 y UF-2) y en el mes 12 (estudio UF-3).

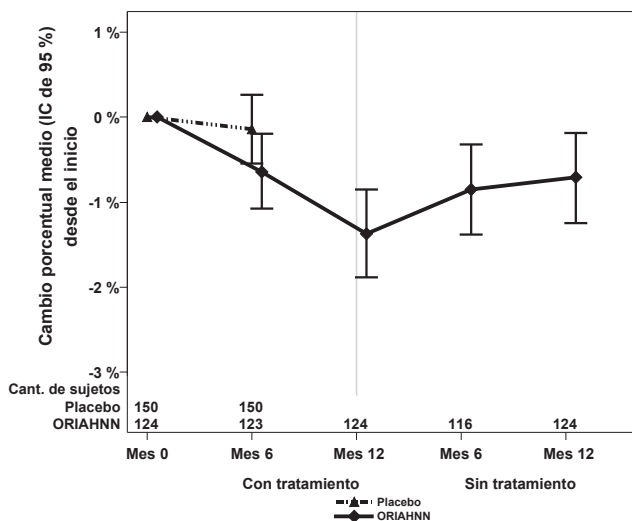
Tabla 2. Cambio porcentual medio (con tratamiento) desde el inicio en la DMO de la columna lumbar en mujeres con fibromas en el mes 6 en los estudios UF-1 y UF-2, y en el mes 12 en el estudio UF-3

	Estudios UF-1 y UF-2 Mes 6 de tratamiento		Estudio UF-3 Mes 12 de tratamiento
	Placebo	ORIAHNN	ORIAHNN
Cantidad de sujetos	150	305	175
Cambio porcentual desde el inicio	-0.1	-0.7	-1.5
Diferencia de tratamiento, % (IC del 95 %)		-0.6 (-1.0, -0.1)	
IC: intervalo de confianza			

Después de 12 meses de tratamiento con ORIAHNN en el estudio UF-3, se observó una disminución en la DMO de la columna lumbar de $> 3\%$ en el 27 % (48/175) de las mujeres, y se observó una disminución de $\geq 8\%$ en el 1.7 % (3/175) de las mujeres.

Para evaluar la recuperación, se analizó el cambio en la DMO a lo largo del tiempo en las mujeres que recibieron tratamiento continuo con ORIAHNN durante 12 meses como máximo y que recibieron un seguimiento después del cese de la terapia durante otros 12 meses en el estudio UF-3 (Figura 1). El cambio porcentual medio de mínimos cuadrados (MC) desde el inicio en la DMO 12 meses después del cese de la terapia fue de -0.72 (IC del 95 %: -1.2, -0.2), -0.59 (-1.0, -0.2) y -0.95 (-1.6, -0.3) en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral, respectivamente. Doce meses después del cese de ORIAHNN, se observó pérdida ósea continua en la columna lumbar, la cadera total y el cuello femoral en el 24 %, 32 % y 40 % de las mujeres, respectivamente. Se observó una recuperación parcial en el 46 %, 33 % y 38 %, y se observó una recuperación total en el 30 %, 35 % y 22 % de las mujeres en estos mismos centros. Se desconoce el tiempo hasta la recuperación máxima en las mujeres que tuvieron una recuperación parcial.

Figura 1. Cambio porcentual medio desde el inicio en la DMO de la columna lumbar en mujeres que recibieron 12 meses de ORIAHNN (con tratamiento) y 12 meses de seguimiento (sin tratamiento)



Pensamientos suicidas, conducta suicida y exacerbación de alteraciones en el estado de ánimo

En los ensayos controlados con placebo (estudios UF-1 y UF-2), ORIAHNN se relacionó con cambios adversos en el estado de ánimo. Se informó depresión, estado de ánimo depresivo y/o lagrimeo en el 3 % de las mujeres tratadas con ORIAHNN en comparación con el 1 % de las mujeres tratadas con placebo. Una mujer tratada con dosis más bajas de elagolix solo por otra enfermedad, cometió suicidio 2 días después de la interrupción de elagolix.

Aumentos en las transaminasas hepáticas

En los estudios UF-1 y UF-2, se informaron aumentos de ALT y AST en suero sin aumentos concomitantes de la bilirrubina.

- Se produjeron aumentos de ALT hasta al menos 3 veces el límite superior de lo normal (upper limit of normal, ULN) en el 1.1 % (4/379) de las mujeres tratadas con ORIAHNN y en ninguna mujer tratada con placebo. Se informó un aumento máximo de ALT casi 8 veces el ULN en 1 mujer tratada con ORIAHNN.
- Se produjeron aumentos de ALT hasta al menos 3 veces el ULN en 5/379 (1.3 %) de las mujeres tratadas con ORIAHNN y en ninguna mujer tratada con placebo. Se informó un aumento máximo de AST 6 veces el ULN en 1 mujer tratada con ORIAHNN.

Elevaciones de la presión arterial

Hubo más mujeres tratadas con ORIAHNN que tuvieron presión arterial sistólica ≥ 160 mmHg (7.1 %) y presión arterial diastólica ≥ 100 mmHg (11.3 %) en comparación con las mujeres tratadas con placebo (3.7 % y 6.3 %, respectivamente). La incidencia de reacciones adversas de hipertensión fue del 3.8 % en las mujeres tratadas con ORIAHNN y del 3.1 % en las mujeres tratadas con placebo. Una mujer tratada con ORIAHNN en el estudio UF-1, sin antecedentes previos, pero con niveles elevados de colesterol, presentó hipertensión grave (presión arterial 204/112) y dolor en el pecho. El ECG fue negativo. Su hipertensión se controló con antihipertensivos y completó el estudio UF-3.

Cambios en los parámetros lipídicos

Se observaron aumentos en el nivel de colesterol total, el colesterol de lipoproteínas de baja densidad (LDL-C), los triglicéridos séricos y la apolipoproteína B durante el tratamiento con ORIAHNN en los estudios UF-1 y UF-2.

De las mujeres con LDL-C de grado 0 (< 130 mg/dl) al inicio, 1/313 (0.3 %) mujeres tratadas con ORIAHNN ascendió a grado 3 (≥ 190 mg/dl) en comparación con ninguna mujer tratada con placebo. De las mujeres con LDL-C de grado 1 (130 a < 160 mg/dl) al inicio, 9/54 (16.7 %) mujeres tratadas con ORIAHNN ascendieron a grado 3 en comparación con ninguna mujer tratada con placebo. De las mujeres con LDL-C de grado 2 (160 a < 190 mg/dl) al inicio, 7/10 (70 %) mujeres tratadas con ORIAHNN ascendieron a grado 3 en comparación con 1/5 (20 %) mujeres tratadas con placebo.

Alopecia

En los ensayos clínicos de fase 3 controlados con placebo (estudios UF-1 y UF-2), el 3.5 % (14/395) de las mujeres tratadas con ORIAHNN presentaron alopecia, caída del cabello y debilitamiento del cabello, en comparación con el 1.0 % (2/196) de las mujeres tratadas con placebo. No se observó ningún patrón específico en la caída del cabello. En casi un tercio (4/14) de las mujeres tratadas con ORIAHNN que se vieron afectadas, la alopecia fue un motivo para la interrupción del fármaco del estudio; ninguna mujer tratada con placebo interrumpió el tratamiento a causa de alopecia. En las mujeres tratadas con ORIAHNN, el 79 % de los casos fueron leves y el 21 % fueron de gravedad moderada. La caída del cabello continuaba al final del estudio en 4 de 14 mujeres (29 %). De estas 4 mujeres, una interrumpió el tratamiento debido a la caída del cabello, dos seguían con caída del cabello 12 meses después de interrumpir la administración de ORIAHNN y una se perdió para el seguimiento. En las 10 mujeres restantes (71 %), la caída del cabello se resolvió durante el tratamiento o se resolvió dentro de 24 días a aproximadamente 9 meses después de interrumpir la administración de ORIAHNN.

Reanudación de la menstruación después de la interrupción

Después de seis meses de tratamiento con ORIAHNN, se informó una reanudación de la menstruación en el 39 %, 68 % y 73 % de las mujeres en el término de 1, 2 y 6 meses, respectivamente, en el estudio UF-1; y en el 39 %, 85 % y 92 % en el término de 1, 2 y 6 meses, respectivamente, en el estudio UF-2.

Luego de 12 meses de terapia con ORIAHNN (estudio UF-1 o estudio UF-2, luego estudio UF-3), se informó reanudación de la menstruación en el 43 %, 82 % y 90 % de las mujeres en el término de 1, 2 y 6 meses, respectivamente, después de dejar el tratamiento.

Se desconoce si las mujeres que no tuvieron reanudación de la menstruación pasaron a un estado peri o posmenopáusic.

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Posibilidad de que ORIAHNN afecte a otros fármacos

El elagolix (un componente de ORIAHNN) es:

- Un inductor débil a moderado de la enzima 3A del citocromo P450 (CYP3A). La administración en forma conjunta con ORIAHNN puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de la CYP3A.
- Un inhibidor débil de la CYP2C19. La administración en forma conjunta con ORIAHNN™ (cápsulas de elagolix, estradiol y acetato de noretindrona; cápsulas de elagolix) puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de la CYP2C19 (consulte la Tabla 3).
- Un inhibidor de la glucoproteína P (gp-P) transportadora de eflujo. La administración en forma conjunta con ORIAHNN puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de la gp-P (consulte la Tabla 3).

En la Tabla 3, se resumen los efectos de la administración en forma conjunta de ORIAHNN en las concentraciones de fármacos concomitantes y las recomendaciones clínicas para estas interacciones farmacológicas.

Tabla 3. Interacciones farmacológicas: efectos de ORIAHNN en otros fármacos

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la exposición plasmática del fármaco concomitante	Recomendaciones clínicas
Glucósidos cardíacos: digoxina	↑ digoxina	Aumente el monitoreo de las concentraciones de digoxina y de posibles signos y síntomas de toxicidad clínica al iniciar la administración de ORIAHNN en pacientes que estén tomando digoxina. Si se interrumpe la administración de ORIAHNN, aumente el monitoreo de las concentraciones de digoxina.
Benzodiacepinas: midazolam oral	↓ midazolam	Considere aumentar la dosis de midazolam en no más del doble e individualice la terapia de midazolam en función de la respuesta de la paciente.
Estatinas: rosuvastatina	↓ rosuvastatina	Monitoree los niveles de lípidos y ajuste la dosis de rosuvastatina, si es necesario.
Inhibidores de la bomba de protones: omeprazol	↑ omeprazol	No se necesita un ajuste de la dosis para 40 mg de omeprazol una vez al día cuando se administra en forma conjunta con ORIAHNN. Cuando se use ORIAHNN de forma concomitante con dosis más altas de omeprazol, considere reducir la dosificación de omeprazol.
Consulte las Tablas 6 y 7 (<i>consulte Farmacología clínica [12.3]</i>). La dirección de la flecha indica la dirección del cambio en el área bajo la curva (area under the curve, AUC) (↑ = aumento, ↓ = disminución).		

7.2 Posibilidad de que otros fármacos afecten a ORIAHNN

El elagolix (un componente de ORIAHNN) es un sustrato de CYP3A, gp-P y OATP1B1; el estradiol y el acetato de noretindrona son metabolizados parcialmente por CYP3A (*consulte Farmacología clínica [12.3]*). El uso concomitante de ORIAHNN con:

- Inductores potentes de la CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas del elagolix, el estradiol y la noretindrona, y provocar una disminución de los efectos terapéuticos de ORIAHNN.
- Rifampicina no está recomendado. El uso concomitante de rifampicina aumentó las concentraciones plasmáticas del elagolix (*consulte Farmacología clínica [12.3]*).
- Inhibidores potentes de la CYP3A no están recomendados. El uso concomitante de ORIAHNN con inhibidores potentes de la CYP3A puede aumentar las concentraciones plasmáticas del elagolix, el estradiol y la noretindrona, y aumentar el riesgo de reacciones adversas.
- Inhibidores de OATP1B1 que se sabe o se espera que aumenten de forma significativa las concentraciones plasmáticas del elagolix está contraindicado debido al aumento del riesgo de reacciones adversas relacionadas con el elagolix (*consulte Contraindicaciones [4]*).

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 Embarazo

Registro de exposición de mujeres embarazadas

Hay un registro de embarazos que monitorea los resultados en las mujeres que quedan embarazadas mientras reciben tratamiento con ORIAHNN. Se debe recomendar a las pacientes embarazadas que se inscriban llamando al 1-833-782-7241.

Resumen de riesgo

El uso de ORIAHNN en mujeres embarazadas está contraindicado. La exposición al elagolix en los primeros meses de embarazo puede aumentar el riesgo de una pérdida prematura del embarazo. Interrumpa la administración de ORIAHNN si la paciente queda embarazada durante el tratamiento.

Los datos limitados en seres humanos sobre el uso del elagolix en mujeres embarazadas son insuficientes para determinar si hay un riesgo de defectos congénitos importantes o de aborto espontáneo (*consulte Datos*).

Cuando las ratas y las conejas preñadas recibieron dosis orales de elagolix durante el período de organogenia, se observó una pérdida posterior a la implantación en ratas preñadas con dosis 12 veces superiores a la dosis máxima recomendada en seres humanos (maximum recommended human dose, MRHD). Se observaron abortos espontáneos y pérdida de toda la camada en conejas que recibieron dosis 4 y 7 veces superiores a la MRHD. No hubo alteraciones estructurales en los fetos con exposiciones de hasta 25 y 7 veces la MRHD en ratas y conejas, respectivamente (*consulte Datos*).

Datos

Datos en seres humanos

Se informó un embarazo en una de las 453 mujeres que recibieron ORIAHNN en los ensayos clínicos sobre fibromas uterinos de fase 3. El embarazo derivó en un aborto espontáneo y la exposición fetal estimada a ORIAHNN ocurrió durante los primeros 18 días de embarazo.

Datos en animales

Se realizaron estudios del desarrollo embriofetal en ratas y conejas. Se administró elagolix mediante sonda oral a ratas preñadas (25 animales/dosis) con dosis de 0, 300, 600 y 1200 mg/kg/día y a conejas (20 animales/dosis) con dosis de 0, 100, 150 y 200 mg/kg/día, durante el período de organogenia (días de gestación 6-17 en las ratas y días de gestación 7-20 en las conejas).

En ratas, hubo toxicidad materna con todas las dosis, que incluyó seis muertes y disminuciones del aumento del peso corporal y el consumo de alimentos. Hubo una mayor pérdida posterior a la implantación en el grupo de la dosis intermedia, que era 12 veces superior a la MRHD según el AUC. En las conejas, se observaron tres abortos espontáneos y una sola pérdida de toda la camada con la dosis más alta tóxica para la madre, que era 7 veces superior a la MRHD según el AUC. Hubo una sola pérdida de toda la camada con la dosis más baja no tóxica para la madre de 150 mg/kg/día, que era 4 veces superior a la MRHD.

No hubo malformaciones fetales en ninguno de los niveles de dosis evaluados en ninguna de las especies, ni siquiera en presencia de toxicidad materna. En la dosis más alta evaluada, los márgenes de exposición fueron 25 y 7 veces superiores a la MRHD en ratas y conejas, respectivamente. Sin embargo, dado que el elagolix se une en forma deficiente al receptor de hormona liberadora de gonadotropina (GnRH) de la rata (~1000 veces menos en comparación con el receptor de GnRH en seres humanos), es poco probable que el estudio realizado en ratas pueda identificar los efectos farmacológicamente mediados de elagolix en el desarrollo embriofetal. De todos modos, se espera que el estudio realizado en ratas proporcione información sobre los posibles efectos de elagolix no relacionados con el objetivo.

En un estudio de desarrollo pre y posnatal en ratas, se administró elagolix en la dieta para alcanzar dosis de 0, 100 y 300 mg/kg/día (25 por grupo de dosis) desde el día 6 de gestación hasta el día 20 de lactancia. No hubo evidencia de toxicidad materna. Con la dosis más alta, dos madres tuvieron una pérdida de toda la camada, y una no pudo dar a luz. La supervivencia de las crías disminuyó desde el nacimiento hasta el día 4 posnatal. Las crías tuvieron pesos más bajos al nacer y se observaron aumentos de peso corporal más bajos durante todo el período anterior al destete con 300 mg/kg/día. Un menor tamaño corporal y efecto de respuesta de sobresalto se relacionaron con menores pesos corporales de las crías con 300 mg/kg/día. Los criterios de valoración de conducta, desarrollo y crecimiento posterior al destete no se vieron afectados.

Las concentraciones plasmáticas maternas en ratas el día 21 de lactancia con dosis de 100 y 300 mg/kg/día (47 y 125 ng/ml) fueron 0.04 veces y 0.1 veces la concentración máxima de elagolix (C_{max}) en seres humanos con la MRHD. Dado que las exposiciones alcanzadas en ratas fueron mucho más bajas que la MRHD en seres humanos, este estudio no predice una exposición potencialmente mayor en la lactancia en seres humanos.

8.2 Lactancia

Resumen de riesgo

No hay información sobre la presencia de elagolix en la leche humana, los efectos en bebés lactantes ni los efectos en la producción de leche. Cuando se administra estrógeno y progestinas a mujeres lactantes, estos compuestos y/o sus metabolitos se detectan en la leche humana y pueden reducir la producción de leche en mujeres en período de lactancia. Esta reducción puede ocurrir en cualquier momento, pero es menos probable que ocurra una vez que la lactancia está bien establecida. Recomiende a las mujeres en período de lactancia que usen métodos anticonceptivos no hormonales hasta que dejen de amamantar. Se deben considerar los beneficios de amamantar en el desarrollo y la salud, junto con la necesidad clínica de ORIAHNN que tenga la madre, y cualquier posible efecto adverso de ORIAHNN o de la afección materna subyacente en el niño lactante (*consulte Datos*).

Datos

No hay información sobre la presencia de elagolix ni de sus metabolitos en la leche humana, los efectos en bebés lactantes ni los efectos en la producción de leche. La administración de estrógeno a mujeres en período de lactancia ha demostrado que disminuye la cantidad y la calidad de la leche materna. Se han identificado cantidades detectables de estrógeno y progestina en la leche materna de mujeres que reciben combinaciones de estrógeno y progestina.

No hay datos suficientes en animales sobre la eliminación del elagolix en la leche materna.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

En función del mecanismo de acción de elagolix, existe un riesgo de pérdida prematura del embarazo si se administra ORIAHNN a mujeres embarazadas (*consulte Uso en poblaciones específicas [8.1], Farmacología clínica [12.11]*).

Prueba para la detección del embarazo

ORIAHNN puede retrasar la capacidad para reconocer la incidencia de un embarazo, dado que puede reducir la intensidad, la duración y la cantidad de sangrado menstrual (*consulte Reacciones adversas [6.1]*). Descarte un embarazo antes de iniciar el tratamiento con ORIAHNN. Realice pruebas para la detección del embarazo si sospecha de un embarazo durante el tratamiento con ORIAHNN e interrumpa el tratamiento si se confirma el embarazo (*consulte Contraindicaciones [4] y Advertencias y precauciones [5.8]*).

Anticonceptivos

Recomiende a las mujeres que usen anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento con ORIAHNN y por una semana después de interrumpir la administración de ORIAHNN (consulte *Advertencias y precauciones* [5.8]).

8.4 Uso pediátrico

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de ORIAHNN en pacientes pediátricos.

8.6 Insuficiencia renal

No es necesario un ajuste de la dosis de ORIAHNN en mujeres con algún grado de insuficiencia renal o enfermedad renal terminal (incluidas las mujeres que reciben diálisis) (consulte *Farmacología clínica* [12.3]).

8.7 Insuficiencia hepática

ORIAHNN está contraindicado en mujeres con enfermedad o insuficiencia hepática (consulte *Contraindicaciones* [4]). Se espera que el uso de estradiol (un componente de ORIAHNN) en pacientes con insuficiencia hepática, en comparación con pacientes con función hepática normal, aumente los niveles de estradiol en sangre y que aumente el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el estradiol. Además, el uso de elagolix (un componente de ORIAHNN) en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave, en comparación con pacientes con función hepática normal, aumentó las exposiciones a elagolix 3 veces y 7 veces, respectivamente; y esto aumenta el riesgo de reacciones adversas relacionadas con el elagolix (consulte *Farmacología clínica* [12.3]).

10 SOBREDOSIS

La sobredosis de productos con una combinación de estrógeno y progestina puede provocar náuseas, vómitos, sensibilidad en las mamas, dolor abdominal, somnolencia, fatiga y sangrado por interrupción. En caso de una sobredosis de ORIAHNN, monitoree a la paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y comience un tratamiento sintomático adecuado, según sea necesario.

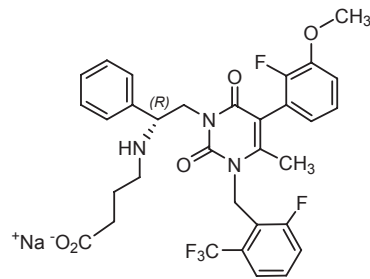
11 DESCRIPCIÓN

ORIAHNN consta de dos cápsulas: una que se debe tomar por vía oral por la mañana (a. m.) y otra que se debe tomar por vía oral por la noche (p. m.). La cápsula matutina es blanca y amarilla, y contiene 300 mg de elagolix (equivalentes a 310.4 mg de elagolix sódico), 1 mg de estradiol y 0.5 mg de acetato de noretindrona. La cápsula nocturna es blanca y celeste, y contiene 300 mg de elagolix (equivalentes a 310 mg de elagolix sódico).

Elagolix

El elagolix sódico es la sal sódica de la fracción activa de elagolix, una molécula pequeña no peptídica, antagonista del receptor de GnRH. El elagolix sódico se describe químicamente como butanoato de sodio 4-((1R)-2-[5-(2-fluoro-3-metoxifenil)-3-[[2-fluoro-6-(trifluorometil)fenil] metil]-4-metil-2,6-dioxo-3,6-dihidropirimidina-1(2H)-yl]-1-feniletil)amino). El elagolix sódico tiene una fórmula molecular de $C_{32}H_{29}F_5N_3O_5Na$ y un peso molecular de 653.58. El ácido libre de elagolix tiene una fórmula molecular de $C_{32}H_{30}F_5N_3O_5$ y un peso molecular de 631.60.

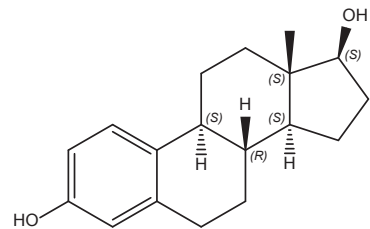
El elagolix sódico tiene la siguiente fórmula estructural:



El elagolix sódico es un polvo de blanco a blanquecino a amarillo pálido y es libremente soluble en agua.

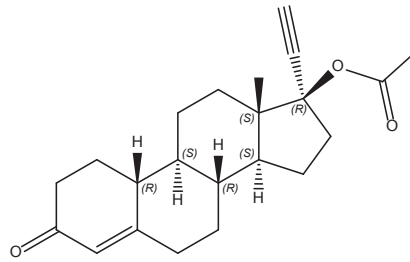
Estradiol

El estradiol (E2), un estrógeno, es un polvo de color blanco o casi blanco cristalino. Su denominación química es estra-1,3,5(10)-triene-3,17β-diol con la fórmula molecular de $C_{18}H_{24}O_2$, y un peso molecular de 272.38. La fórmula estructural de E2 es la siguiente:



Acetato de noretindrona

El acetato de noretindrona (NETA), una progestina, es un polvo blanco o blanco cristalino amarillento. Su denominación química es 17β-acetoxi-19-nor-17α-pregn-4-en-20-in-3-ona con la fórmula molecular de $C_{22}H_{28}O_3$, y un peso molecular de 340.46.



Las cápsulas matutinas (a. m.) de ORIAHNN contienen los siguientes ingredientes inactivos: carbonato de sodio anhidro, polietilenglicol 3350, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, agua purificada, lactosa monohidrato, almidón (maíz), copovidona, talco, hipromelosa, triacetina y cubierta de gelatina. La cubierta de la cápsula contiene los siguientes ingredientes: rojo FD&C n.º 40, amarillo FD&C n.º 5 (consulte *Advertencias y precauciones* [5.12]), amarillo FD&C n.º 6, dióxido de titanio, gelatina y tinta para impresión (goma laca, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, solución de amoníaco fuerte, óxido de hierro negro, hidróxido de potasio, agua purificada).

Las cápsulas nocturnas (p. m.) de ORIAHNN contienen los siguientes ingredientes inactivos: carbonato de sodio anhidro, polietilenglicol 3350, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, agua purificada y cubierta de gelatina. La cubierta de la cápsula contiene los siguientes ingredientes: azul FD&C n.º 2, óxido de hierro amarillo E172 aprobado por la FDA, dióxido de titanio, gelatina y tinta para impresión (goma laca, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, solución de amoníaco fuerte, óxido de hierro negro, hidróxido de potasio y agua purificada).

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

ORIAHNNTM (cápsulas de elagolix, estradiol y acetato de noretindrona; cápsulas de elagolix) combina elagolix y estradiol/acetato de noretindrona (E2/NETA), una combinación de estrógeno y progestina.

El elagolix es un antagonista del receptor de GnRH que inhibe la GnRH endógena por señalización mediante unión competitiva a los receptores de GnRH en la hipófisis. La administración de elagolix provoca la supresión dependiente de la dosis de los niveles de la hormona luteinizante (luteinizante hormone, LH) y la hormona foliculo estimulante (follicle-stimulating hormone, FSH), lo que produce una disminución de las concentraciones sanguíneas de las hormonas sexuales ováricas, estradiol y progesterona, y reduce el sangrado relacionado con los fibromas uterinos.

El E2 actúa a través de la unión a receptores nucleares que se expresan en tejidos con respuesta a estrógenos. Como componente de ORIAHNN, la adición de estradiol exógeno puede reducir el aumento de la reabsorción ósea con una pérdida ósea resultante, que puede producirse debido a una disminución en el estrógeno circulante del elagolix solo.

Las progestinas, como NETA, actúan a través de la unión a receptores nucleares que se expresan en tejidos con respuesta a la progesterona. Como componente de ORIAHNN, el NETA puede proteger al útero de los posibles efectos adversos en el endometrio provocados por el estrógeno sin oposición.

12.2 Farmacodinámica

El estradiol y el acetato de noretindrona (componentes de ORIAHNN) pueden tener los siguientes efectos:

- Aumento de los niveles de globulina fijadora de tiroxina que produce lo siguiente (consulte *Advertencias y precauciones* [5.11]):
 - Aumento de los niveles totales de hormona tiroidea circulante, medidos por yodo unido a proteínas (protein-bound iodine, PBI); de los niveles de tiroxina (T4) (medidos por columna o radioinmunoanálisis); o de los niveles de triyodotironina (T3), medidos por radioinmunoanálisis.
 - Disminución de la captación de T3 por resina.
 - Concentraciones de T4 libre y T3 libre inalteradas en mujeres con función tiroidea normal (consulte *Advertencias y precauciones* [5.11]).
- Niveles elevados de globulina fijadora de corticosteroides (corticosteroid-binding globulin, CBG) y globulina fijadora de hormonas sexuales (sex hormone-binding globulin, SHBG) que producen un aumento en el total de corticosteroides y esteroides sexuales circulantes, respectivamente (consulte *Advertencias y precauciones* [5.11]).
- Posible disminución de las concentraciones de testosterona libre.
- Posible aumento de otras concentraciones de proteínas plasmáticas (angiotensinógeno/sustrato de renina, alfa-1 antitripsina, ceruloplasmina).
- Aumento de la concentración plasmática de lipoproteínas de alta densidad (HDL) y de la subfracción de colesterol HDL2, reducción de la concentración de lipoproteínas de baja densidad, aumento de los niveles de triglicéridos (consulte *Advertencias y precauciones* [5.9]).
- Aceleración del tiempo de protrombina, del tiempo de tromboplastina parcial y del tiempo de agregación plaquetaria; aumento del recuento de plaquetas; aumento de los factores II, antígeno VII, actividad coagulante VIII, IX, X, XII, complejo VII-X y beta-tromboglobulina; disminución de los niveles de anti-factor Xa y antitrombina III, disminución de la actividad de antitrombina III; aumento de los niveles de fibrinógeno y actividad de fibrinógeno; aumento del antígeno y la actividad del plasminógeno.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de elagolix (un componente de ORIAHNN) en el intervalo QTc en un estudio detallado del QTc, aleatorizado, con control de placebo y control positivo, abierto, de dosis única, cruzado, realizado en 48 mujeres premenopáusicas adultas sanas. Las concentraciones de elagolix en mujeres que recibieron una dosis única de 1200 mg fueron 9 veces superiores a la concentración en mujeres que recibieron 300 mg de elagolix dos veces al día. No hubo una prolongación clínicamente relevante del intervalo QTc.

No se ha estudiado el efecto del estradiol y el acetato de noretindrona (dos componentes de ORIAHNN) en el intervalo QTc.

12.3 Farmacocinética

En la Tabla 4, se resumen las propiedades farmacocinéticas de ORIAHNN en participantes sanas. En la Tabla 5, se resumen los parámetros farmacocinéticos en ayunas.

Tabla 4. Propiedades farmacocinéticas de ORIAHNN en participantes sanas

Absorción			
	Elagolix	Estradiol ^d	Noretindrona
T _{máx} (h) ^{b,c}	1.5 (1.0 – 4.0)	2.0 (0.0 – 10.0)	1.0 (0.5 – 2.0)
Efecto de los alimentos			
Efecto de una comida con alto contenido graso ^d (frente al ayuno)	AUC: ↓25 %, C _{máx} : ↓36 %	AUC: sin cambios, C _{máx} : ↓23 %	AUC: ↑23 %, C _{máx} : ↓50 %
Distribución			
% de unión a las proteínas plasmáticas humanas	80	98	97
Relación sangre a plasma	0.6	ND	ND
Metabolismo			
Metabolismo	CYP3A (importante) Las vías menores incluyen: CYP2D6, CYP2C8 y uridina glucuronosiltransferasas (UGT)	CYP3A (parcial) Otras vías incluyen: sulfatación y glucuronidación	CYP3A (parcial)
Eliminación			
Principal vía de eliminación	Metabolismo hepático	Metabolismo hepático	Metabolismo hepático
Semivida de eliminación de fase terminal (t _{1/2}) (h) ^{c,e}	5.9 ± 2.1	14.5 ± 6.6	9.2 ± 4.0
% de la dosis excretada en la orina	<3	ND	ND
% de dosis excretada en las heces	90	ND	ND
ND = no disponible ^a Estradiol no conjugado ajustado inicial ^b Mediana y rango ^c Después de la administración de una dosis única en ayunas ^d La comida con alto contenido graso es de aproximadamente 826 kcal, 52 % de grasa ^e Media ± desviación estándar (standard deviation, SD)			

Tabla 5. Parámetros farmacocinéticos medios (CV%) de ORIAHNN

Parámetro farmacocinético (unidades)	300 mg de elagolix dos veces al día ^a N = 8	1 mg de estradiol ^b N = 163	0.5 mg de noretindrona ^b N = 163
C _{máx} (ng/ml)	1200 (45)	0.06 (52)	6.1 (35)
AUC _τ (ng•h/ml)	2826 (44)	0.86 (38)	23.8 (48)
^a Datos obtenidos en equilibrio dinámico (día 21); AUC _τ representa el área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo de 0 a 12 horas después de la dosis. ^b Datos obtenidos tras la administración de una dosis única; AUC _τ representa el AUC de 0 a 24 horas después de la dosis; estradiol: estradiol no conjugado ajustado inicial. CV: coeficiente de variación C _{máx} : concentración máxima en plasma			

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal no alteró las exposiciones a elagolix (C_{máx} y AUC). Las exposiciones plasmáticas medias a elagolix fueron similares para las mujeres con enfermedad renal moderada a grave o en etapa terminal (entre ellas mujeres que recibían diálisis) en comparación con las mujeres con función renal normal.

No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de E2/NETA.

Pacientes con insuficiencia hepática

Las exposiciones a elagolix (C_{máx} y AUC) fueron similares entre las mujeres con función hepática normal y las mujeres con insuficiencia hepática leve. Las exposiciones a elagolix en mujeres con insuficiencia hepática moderada y grave fueron aproximadamente 3 veces y 7 veces, respectivamente, más altas que las exposiciones observadas en mujeres con función hepática normal.

Se espera que el uso de estradiol en pacientes con insuficiencia hepática, en comparación con pacientes con función hepática normal, aumente los niveles de estradiol en sangre (*consulte Advertencias y precauciones [5.5] y Uso en poblaciones específicas [8.7]*).

Grupos raciales o étnicos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de elagolix entre los sujetos de raza blanca y raza negra ni entre los sujetos hispanos y de otro origen étnico. No hay una diferencia clínicamente significativa en la farmacocinética de elagolix entre los sujetos japoneses y chinos de la etnia Han. No se ha estudiado el efecto de la raza/el origen étnico en la farmacocinética de E2/NETA.

Peso corporal/índice de masa corporal

El peso corporal o el índice de masa corporal no afectan la farmacocinética de elagolix.

No se ha estudiado el efecto del peso corporal/índice de masa corporal en la farmacocinética de E2/NETA.

Estudios de interacciones farmacológicas

Se realizaron estudios de interacción farmacológica con elagolix y otros fármacos que probablemente se administren en forma conjunta y con fármacos usados con frecuencia como sondeo para las interacciones farmacocinéticas. En las Tablas 6 y 7, se resumen los efectos farmacocinéticos cuando se administró elagolix en forma conjunta con estos fármacos.

Tabla 6. Interacciones farmacológicas: cambio en la farmacocinética de elagolix en presencia de fármacos administrados en forma conjunta

Fármaco administrado en forma conjunta	Régimen del fármaco administrado en forma conjunta	Régimen de elagolix	N	Cociente (IC del 90 %)*	
				C _{máx}	AUC
Ketoconazol	400 mg una vez al día	Dosis única de 150 mg ^{&}	11	1.77 (1.48 – 2.12)	2.20 (1.98 – 2.44)
				4.37 (3.62 – 5.28)	5.58 (4.88 – 6.37)
Rifampicina**	600 mg una vez al día	Dosis única de 150 mg ^{&}	12	2.00 (1.66 – 2.41)	1.65 (1.45 – 1.89)
				4.37 (3.62 – 5.28)	5.58 (4.88 – 6.37)
IC: intervalo de confianza & La dosis de elagolix en estos estudios fue 0.5 veces la dosis aprobada en ORIAHNN (0.25 veces la dosificación diaria total aprobada de elagolix en ORIAHNN). * Los cocientes de la C _{máx} y el AUC comparan la administración en forma conjunta del medicamento con elagolix frente a la administración de elagolix solo. ** Una dosis única de 600 mg de rifampicina inhibe el OATP1B1; la dosis de 600 mg una vez al día de rifampicina inhibe el OATP1B1 e induce la CYP3A.					

No se observaron cambios clínicamente significativos en las exposiciones a elagolix cuando se administraron 300 mg de elagolix dos veces al día en forma conjunta con rosuvastatina (20 mg una vez al día), sertralina (25 mg una vez al día) o fluconazol (dosis única de 200 mg). No se ha estudiado el efecto de la administración en forma conjunta de rosuvastatina, sertralina o fluconazol en E2/NETA.

Tabla 7. Interacciones farmacológicas: cambio en la farmacocinética del fármaco administrado en forma conjunta en presencia de elagolix

Fármaco administrado en forma conjunta	Régimen del fármaco administrado en forma conjunta	Régimen de elagolix	N	Cociente (IC del 90 %)*	
				C _{máx}	AUC
Digoxina	Dosis única de 0.5 mg	200 mg dos veces al día x 10 días	11	1.71 (1.53 – 1.91)	1.26 (1.17 – 1.35)
				0.99 (0.73 – 1.35)	0.60 (0.50 – 0.71)
Rosuvastatina	20 mg una vez al día	300 mg dos veces al día x 7 días	10	0.99 (0.73 – 1.35)	0.60 (0.50 – 0.71)

Fármaco administrado en forma conjunta	Régimen del fármaco administrado en forma conjunta	Régimen de elagolix	N	Cociente (IC del 90 %)*	
Midazolam	Dosis única de 2 mg	300 mg dos veces al día x 11 días	20	0.56 (0.51 – 0.62)	0.46 (0.41 – 0.50)
	Dosis única de 2 mg	150 mg una vez al día x 13 días	11	0.81 (0.74 – 0.89)	0.65 (0.58 – 0.72)
Omeprazol	Dosis única de 40 mg	300 mg dos veces al día x 9 días	20	1.95 (1.50 – 2.53)	1.78 (1.39 – 2.27)

IC: intervalo de confianza
* Los cocientes de la C_{máx} y el AUC comparan la administración en forma conjunta del medicamento con elagolix frente a la administración del medicamento solo.

No se observaron cambios clínicamente significativos en las exposiciones a sertralina, fluconazol, bupropión o el parche transdérmico de E2/NETA 0.51/4.8 mg con la administración en forma conjunta de 300 mg de elagolix dos veces al día.

12.5 Farmacogenómica

La captación hepática de elagolix (un componente de ORIAHNN) incluye a la proteína transportadora OATP1B1. Se han observado concentraciones plasmáticas más altas de elagolix en pacientes que tienen dos alelos de función reducida del gen que codifica el OATP1B1 (SLCO1B1 521T>C) (estas pacientes probablemente tengan una menor captación hepática de elagolix y, por tanto, concentraciones plasmáticas más altas de elagolix). La frecuencia del genotipo SLCO1B1 521C/C generalmente es de menos del 5 % en la mayoría de los grupos raciales/étnicos. Se espera que las mujeres con este genotipo tengan aproximadamente el doble de aumento en las concentraciones medias de elagolix en comparación con las mujeres que tienen una función de transportadores normal (es decir, el genotipo SLCO1B1 521T/T). Los efectos adversos de elagolix no se han evaluado por completo en sujetos que tienen dos alelos de función reducida del gen que codifica el OATP1B1 (SLCO1B1 521T>C).

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

Elagolix

Los estudios de carcinogenicidad a dos años realizados en ratones (50, 150 o 500 mg/kg/día) y ratas (150, 300 u 800 mg/kg/día) que recibieron elagolix mediante la dieta no revelaron un aumento de los tumores en ratones con dosis de hasta 11.9 veces superior a la MRHD según el AUC. En las ratas, hubo un aumento de los tumores de tiroides (machos y hembras) y hepáticos (machos solamente) con la dosis alta (7.7 a 8.1 veces superior a la MRHD). Los tumores de las ratas probablemente eran tumores específicos de la especie con relevancia insignificante para los seres humanos.

El elagolix no fue genotóxico ni mutagénico en diversas pruebas, que incluyeron el ensayo de mutación bacteriana inversa *in vitro*, el ensayo de mutación directa *in vitro* en mamíferos en el locus de timidina cinasa (TK+/-) de células de linfoma de ratón L5178Y y el ensayo de micronúcleos de ratón *in vivo*.

En un estudio de fertilidad realizado en ratas, elagolix no produjo ningún efecto en la fertilidad en ninguna de las dosis (50, 150 o 300 mg/kg/día). En función de la AUC, la exposición múltiple a la MRHD en mujeres, en comparación con la dosis más alta de 300 mg/kg/día en ratas hembra, es de aproximadamente 2.9 veces. Sin embargo, dado que el elagolix tiene una baja afinidad para el receptor de GnRH en las ratas (consulte *Uso en poblaciones específicas* [8.1]), y dado que es más probable que los efectos en la fertilidad sean mediados por el receptor de GnRH, estos datos tienen baja relevancia para los seres humanos.

E2/NETA

La administración continua a largo plazo de estrógenos naturales y sintéticos en determinadas especies de animales aumenta la frecuencia de carcinomas en las mamas, el útero, el cuello uterino, la vagina, los testículos y el hígado (consulte *Advertencias y precauciones* [5.3]).

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de ORIAHNNTM (cápsulas de elagolix, estradiol y acetato de noretindrona; cápsulas de elagolix) en el tratamiento de la hemorragia menstrual abundante (heavy menstrual bleeding, HMB) relacionada con fibromas uterinos se demostró en dos estudios aleatorizados, doble ciego y controlados con placebo (estudio UF-1 [NCT02654054] y estudio UF-2 [NCT02691494]) en los que 790 mujeres premenopáusicas con hemorragia menstrual abundante recibieron ORIAHNN (300 mg de elagolix, 1 mg de estradiol y 0.5 mg de acetato de noretindrona por la mañana; y 300 mg de elagolix por la noche) o placebo durante 6 meses. La hemorragia menstrual abundante al inicio se definió como haber tenido al menos dos ciclos menstruales con más de 80 ml de pérdida de sangre menstrual (menstrual blood loss, MBL), según lo evaluado por el método de hematina alcalina (alkaline hematin, AH) (una medida objetiva validada para cuantificar el volumen de MBL en los artículos de higiene femenina).

En los estudios UF-1 y UF-2, la mediana de edad de las mujeres inscritas fue de 43 años (entre 25 y 53 años); el 68 % de las mujeres eran negras o afroamericanas, el 29 % eran blancas y el 3 % eran de otras razas.

Pérdida de sangre menstrual

El criterio de valoración principal en ambos estudios fue la proporción de pacientes con respuesta, definida como mujeres que alcanzaron estos dos criterios: 1) volumen de MBL de menos de 80 ml en el mes final y 2) reducción del 50 % o superior en el volumen de MBL desde el inicio hasta el mes final. El mes final se definió como los últimos 28 días antes de la fecha de la última visita de tratamiento o la fecha de la última dosis inclusive. Hubo una mayor proporción de pacientes con respuesta entre las mujeres tratadas con ORIAHNN en comparación con las mujeres tratadas con placebo (Tabla 8).

Tabla 8. Proporción de pacientes con respuesta en la reducción del volumen de MBL en el mes final en mujeres con fibromas uterinos (estudios UF-1 y UF-2)

	Estudio UF-1		Estudio UF-2	
	ORIAHNN N = 206	Placebo N = 102	ORIAHNN N = 189	Placebo N = 94
Mujeres con volumen de MBL <80 ml y reducción ≥50 % en el volumen de MBL desde el inicio hasta el mes final	68.5 %	8.7 %	76.5 %	10.5 %
Diferencia con respecto al placebo % IC del 95 % Valor de p	59.8 % (51.1, 68.5) <0.001		66.0 % (57.1, 75.0) <0.001	

IC: intervalo de confianza

Cambios en el volumen de MBL

El tratamiento con ORIAHNN produjo una reducción en el volumen medio de MBL desde el inicio en los meses 1, 3 y 6 en comparación con el placebo (consulte las Figuras 2 y 3).

Figura 2. Cambio mensual en el volumen de MBL desde el inicio en mujeres con fibromas uterinos (estudio UF-1)

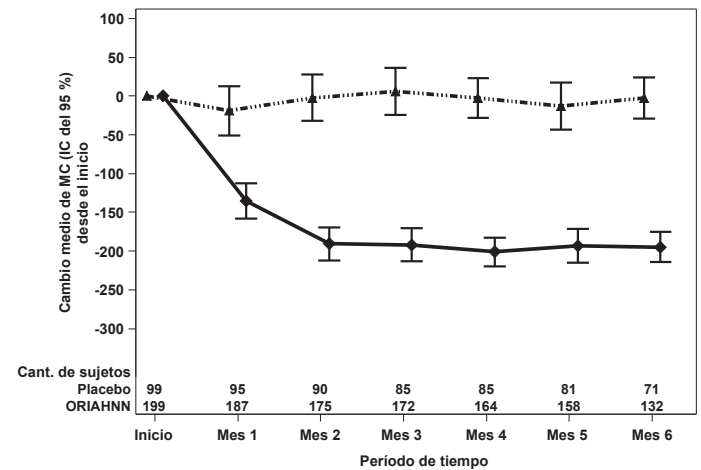
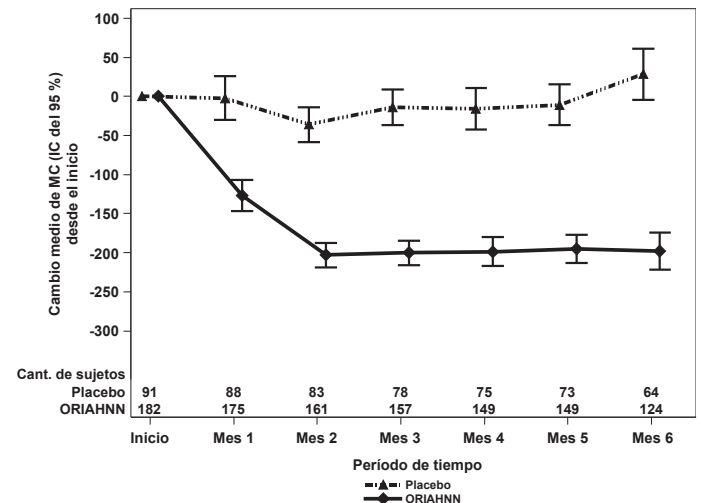


Figura 3. Cambio mensual en el volumen de MBL desde el inicio en mujeres con fibromas uterinos (estudio UF-2)



En el estudio UF-1, el volumen medio inicial de MBL fue de 238 ml para ORIAHNN y 255 ml para el placebo. En el estudio UF-2, el volumen medio inicial de MBL fue de 228 ml para ORIAHNN y 254 ml para el placebo. Las mujeres que recibieron ORIAHNN presentaron una reducción media del volumen de MBL desde el inicio hasta el mes final en ambos estudios, UF-1 y UF-2, en comparación con el placebo (estudio UF-1: -177 ml para ORIAHNN y 1 ml para el placebo; estudio UF-2: -169 ml para ORIAHNN y -4 ml para el placebo).

Supresión del sangrado

En los estudios UF-1 y UF-2, una mayor proporción (57 % y 61 %, respectivamente) de mujeres que recibieron ORIAHNN presentaron supresión del sangrado, definida como ausencia de sangrado (pero con presencia de manchado permitida) en el mes final, en comparación con el 4 % y el 5 %, respectivamente, de las mujeres que recibieron el placebo.

Hemoglobina (Hgb)

En los estudios UF-1 y UF-2, una proporción mayor de mujeres tratadas con ORIAHNN que estaban anémicas con valores iniciales de Hgb ≤ 10.5 g/dl alcanzaron un aumento >2 g/dl en la Hgb desde el inicio hasta el mes 6, en comparación con las mujeres tratadas con placebo (consulte la Tabla 9). Más del 90 % de las mujeres con valores iniciales de Hgb ≤ 10.5 g/dl recibieron suplementos de hierro.

Tabla 9. Proporción de mujeres con fibromas uterinos con valores iniciales de Hgb ≤ 10.5 g/dl y aumento >2 g/dl en Hgb en el mes 6

	UF-1		UF-2	
	ORIAHNN n = 52 (N = 206)	Placebo n = 31 (N = 102)	ORIAHNN n = 48 (N = 189)	Placebo n = 24 (N = 94)
(%) en el mes 6	62 %	16 %	50 %	21 %
Diferencia con respecto al placebo %	45 % (27, 64)		29 % (8, 51)	
IC del 95 %				
Valor de p	<0.001		0.02	

IC: intervalo de confianza
n: cantidad de pacientes con Hgb ≤ 10.5 g/dl al inicio y con mediciones de Hgb en el mes 6
N: cantidad de sujetos en cada grupo de tratamiento

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

ORIAHNN consta de dos cápsulas: una que se debe tomar por la mañana (a. m.) y otra que se debe tomar por la noche (p. m.).

- Las cápsulas matutinas (a. m.) son blancas y amarillas, tienen la impresión "EL300 AM" y contienen 300 mg de elagolix, 1 mg de estradiol y 0.5 mg de acetato de noretindrona.
- Las cápsulas nocturnas (p. m.) son blancas y celestes, tienen la impresión "EL300 PM" y contienen 300 mg de elagolix.

ORIAHNN viene embalado en blísteres semanales. Cada blíster contiene siete cápsulas matutinas y siete cápsulas nocturnas. Vienen cuatro blísteres en una caja (NDC 0074-1017-56). Conservar entre 20 °C y 25 °C (entre 68 °F y 77 °F); se permiten oscilaciones entre 15 °C y 30 °C (entre 59 °F y 86 °F). [Consulte Temperatura ambiente controlada de USP].

Deseche el medicamento que no use mediante la opción de recuperación, si está disponible. De lo contrario, siga las instrucciones de la FDA para desechar medicamentos en la basura doméstica, www.fda.gov/drugdisposal. NO los tire por el inodoro.

17 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Recomiende a la paciente que lea el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

Trastornos tromboembólicos y eventos vasculares

Informe a las pacientes que el uso de combinaciones de estrógeno y progestina puede aumentar el riesgo de trastornos tromboembólicos y eventos vasculares, en especial en mujeres con alto riesgo de sufrir estos eventos (consulte el Recuadro de advertencia, Contraindicaciones [4], Advertencias y precauciones [5.1] y Reacciones adversas [6.1]).

Pérdida ósea

Informe a las pacientes sobre el riesgo de pérdida ósea. Informe a las pacientes que la suplementación con calcio y vitamina D puede ser beneficiosa si la ingesta alimenticia de calcio y vitamina D no es adecuada. Informe a las pacientes que no se deben tomar suplementos orales de hierro al mismo tiempo que el calcio y la vitamina D (consulte Advertencias y precauciones [5.2] y Reacciones adversas 6.1)).

Pensamientos suicidas y exacerbación de alteraciones en el estado de ánimo

Informe a las pacientes que pueden producirse pensamientos suicidas y exacerbación de alteraciones en el estado de ánimo con el uso de ORIAHNN. Indique a las pacientes que presentan depresión o empeoramiento de la depresión, ansiedad u otros cambios en el estado de ánimo que busquen atención médica de inmediato (consulte Advertencias y precauciones [5.3] y Reacciones adversas [6.1]).

Lesión hepática

Recomiende a las pacientes que busquen atención médica de inmediato si tienen signos o síntomas que puedan sugerir una lesión hepática, como ictericia (consulte Advertencias y precauciones [5.5] y Reacciones adversas [6.1]).

Cambio en el patrón de sangrado menstrual

Informe a las pacientes que ORIAHNN puede retrasar el reconocimiento de un embarazo ya que puede reducir la duración y la cantidad de sangrado menstrual. Recomiende a las pacientes que usen anticonceptivos no hormonales eficaces mientras toman ORIAHNN y que interrumpan la administración de ORIAHNN si se les diagnostica un embarazo. Informe a las pacientes embarazadas que hay un registro de embarazos que monitorea los desenlaces de embarazos en mujeres expuestas a ORIAHNN durante el embarazo (consulte Advertencias y precauciones [5.8] y Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3]).

Alopecia

Informe a las pacientes que se puede producir alopecia, caída del cabello y debilitamiento del cabello, sin un patrón específico, con el uso de ORIAHNN. Informe a las pacientes que la caída del cabello y el debilitamiento del cabello no se resuelvan por completo después de dejar de tomar ORIAHNN. Recomiende a las pacientes que se comuniquen con su proveedor de atención médica si tienen alguna inquietud sobre los cambios en el cabello (consulte Advertencias y precauciones [5.10] y Reacciones adversas [6.1]).

Interacciones farmacológicas

Recomiende a las pacientes que informen a sus proveedores de atención médica sobre todos los medicamentos concomitantes, incluidos los medicamentos de venta con receta y de venta libre, las vitaminas y los productos a base de hierbas. Recomiende a las pacientes que eviten el zumo de pomelo (toronja) mientras toman ORIAHNN (consulte Interacciones farmacológicas [7]).

Instrucciones para las dosis omitidas de ORIAHNN

Indique a las pacientes qué hacer en caso de que omitan una dosis. Consulte "Si omite una dosis de ORIAHNN" en la Guía del medicamento aprobada por la FDA.

Instrucciones para desechar ORIAHNN

Indique a las pacientes que deben desechar los medicamentos que no usen mediante la opción de recuperación si está disponible o, de lo contrario, deben seguir las instrucciones de la FDA para desechar medicamentos en la basura doméstica, www.fda.gov/drugdisposal, y que no deben tirarlos por el inodoro.

Fabricado por AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064

ORIAHNN es una marca comercial de AbbVie Inc.

© 2020 AbbVie Inc. Todos los derechos reservados.

Ref.: 03-B969

LAB-3692 VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS

LAB-3764 VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL

abbvie

GUÍA DEL MEDICAMENTO ORIAHNN™

(cápsulas de elagolix, estradiol y acetato de noretindrona;
cápsulas de elagolix)
embalado conjuntamente para uso oral

¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de ORIAHNN?

ORIAHNN puede causar efectos secundarios graves, que incluyen los siguientes:

• Afecciones cardiovasculares

- ORIAHNN puede aumentar sus probabilidades de presentar un ataque cardíaco, un accidente cerebrovascular o coágulos de sangre, en especial si tiene más de 35 años de edad y fuma, tiene presión arterial alta no controlada, colesterol alto, diabetes u obesidad. **Deje de tomar ORIAHNN y llame a su proveedor de atención médica de inmediato o acuda a la sala de emergencias del hospital más cercano inmediatamente si tiene alguno de los siguientes síntomas:**

- dolor o hinchazón en la pierna que no desaparece;
- falta de aire repentina;
- visión doble, abultamiento de los ojos o ceguera repentina, parcial o completa;
- dolor o presión en el pecho, el brazo o la mandíbula;
- dolor de cabeza repentino e intenso, distinto de sus dolores de cabeza habituales;
- debilidad o entumecimiento en un brazo o pierna, o problemas para hablar.

• Pérdida ósea (disminución de la densidad mineral ósea)

- Mientras tome ORIAHNN, sus niveles de estrógeno pueden ser bajos. Los niveles bajos de estrógeno pueden causar pérdida de la densidad mineral ósea.
- Si tiene pérdida ósea mientras toma ORIAHNN, su densidad ósea puede mejorar después de que deje de tomar este medicamento, pero es posible que no tenga una recuperación completa. Se desconoce si estos cambios en los huesos podrían aumentar el riesgo de fracturas óseas a medida que envejezca. Por este motivo, **no debe tomar ORIAHNN por más de 24 meses.**
- Es posible que su proveedor de atención médica le solicite una radiografía llamada DXA para comprobar su densidad mineral ósea cuando empiece a tomar ORIAHNN y periódicamente después de ese momento.
- Es posible que su proveedor de atención médica le aconseje tomar suplementos de vitamina D y calcio como parte de un estilo de vida saludable que promueva la salud ósea. No se deben tomar suplementos de hierro al mismo tiempo que se toman suplementos de vitamina D y calcio.

• Efectos en el embarazo

- **No tome ORIAHNN** si está embarazada o tratando de quedar embarazada. Podría incrementar el riesgo de una pérdida prematura del embarazo.
- **Si cree que podría estar embarazada**, deje de tomar ORIAHNN de inmediato y llame a su proveedor de atención médica.
 - Si queda embarazada mientras toma ORIAHNN, le recomendamos inscribirse en el Registro de embarazos. El objetivo del registro de embarazos es recabar información acerca de su salud y la salud de su bebé. Hable con su proveedor de atención médica o llame al 1-833-782-7241.
- ORIAHNN puede disminuir su sangrado menstrual o derivar en ausencia de sangrado menstrual, lo que hará difícil saber si está embarazada. Esté pendiente de otros signos de embarazo, como sensibilidad en las mamas, aumento de peso y náuseas.

- ORIAHNN no evita el embarazo. Necesitará usar un método anticonceptivo eficaz mientras toma ORIAHNN y durante 1 semana después de dejar de tomar este medicamento. Ejemplos de métodos eficaces pueden incluir preservativos o espermicida, que no contienen hormonas.
- Hable con su proveedor de atención médica sobre qué método anticonceptivo usar durante el tratamiento con ORIAHNN. Su proveedor de atención médica puede modificar el método anticonceptivo que usted usa antes de que comience a tomar ORIAHNN.

¿Qué es ORIAHNN?

ORIAHNN es un medicamento de venta con receta utilizado para controlar la hemorragia menstrual abundante en mujeres premenopáusicas (antes del “cambio de vida” o la menopausia) con fibromas uterinos.

Se desconoce si ORIAHNN es seguro y eficaz en niñas menores de 18 años.

No tome ORIAHNN si:

- Tiene o ha tenido:
 - un accidente cerebrovascular o un ataque cardíaco;
 - un problema que hace que la sangre se coagule más de lo normal;
 - trastorno de la circulación sanguínea;
 - ciertos problemas de la válvula cardíaca o anomalías del ritmo cardíaco que pueden provocar la formación de coágulos de sangre en el corazón;
 - coágulos de sangre en las piernas (trombosis venosa profunda), los pulmones (embolia pulmonar) o los ojos (trombosis retiniana);
 - presión arterial alta no controlada de forma adecuada con medicamentos;
 - diabetes con daño renal, ocular, nervioso o en los vasos sanguíneos;
 - ciertos tipos de dolores de cabeza con entumecimiento, debilidad o cambios en la visión, o cefalea migrañosa con aura si tiene más de 35 años;
 - cáncer de mama o algún tipo de cáncer que sea sensible a las hormonas femeninas;
 - osteoporosis;
 - sangrado vaginal sin causa aparente que no ha sido diagnosticado. Su proveedor de atención médica debe controlar todo sangrado vaginal sin causa aparente para determinar la causa;
 - problemas hepáticos, incluida la enfermedad hepática;
 - fuma y tiene más de 35 años.
- Está tomando medicamentos conocidos como inhibidores potentes del OATP1B1 que se sabe o se espera que aumenten significativamente los niveles sanguíneos de elagolix. Consulte a su proveedor de atención médica si no está segura de si está usando este tipo de medicamentos.
- Ha tenido una reacción alérgica grave a elagolix, estradiol, acetato de noretindrona o cualquiera de los componentes de ORIAHNN. Consulte a su proveedor de atención médica si no está segura.
- El amarillo FD&C n.º 5 (tartrazina) es un ingrediente de ORIAHNN que puede causar una reacción de tipo alérgico como el asma bronquial en algunos pacientes que también son alérgicos a la aspirina. Consulte al final de esta Guía del medicamento la lista completa de ingredientes de ORIAHNN.

Antes de tomar ORIAHNN, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, entre ellas si:

- Tiene o ha tenido:
 - fracturas óseas u otras afecciones que pueden producir problemas óseos;
 - depresión, cambios en el estado de ánimo, o pensamientos o conductas suicidas;
 - coloración amarillenta de la piel o los ojos (ictericia) o ictericia causada por embarazo (colestasis del embarazo).
- Tiene programada una cirugía. ORIAHNN puede aumentar el riesgo de coágulos de sangre después de la cirugía. Su médico puede aconsejarle que deje de tomar ORIAHNN antes de someterse a cirugía. Si esto sucede, hable con su proveedor de atención médica sobre cuándo reanudar el tratamiento con ORIAHNN después de la cirugía.
- Está embarazada o cree que podría estarlo.
- Está amamantando. Se desconoce si ORIAHNN puede pasar a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si toma ORIAHNN.

Informe a su proveedor de atención médica acerca de todos los medicamentos que usa, incluidos los de venta con receta y de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas.

Es posible que las mujeres que estén realizando terapia de reemplazo para la tiroides o el cortisol necesiten dosis más altas de la hormona.

Conozca los medicamentos que toma. Haga una lista de sus medicamentos para mostrársela a su proveedor de atención médica y a su farmacéutico cuando le den un nuevo medicamento.

¿Cómo debo tomar ORIAHNN?

- Tome ORIAHNN™ (cápsulas de elagolix, estradiol y acetato de noretindrona; cápsulas de elagolix) exactamente como se lo indique su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica le realizará una prueba para la detección del embarazo antes de que empiece a tomar ORIAHNN o le pedirá que comience a tomar ORIAHNN dentro de los 7 días posteriores a comenzar su periodo.
- Tome 1 cápsula de ORIAHNN blanca y amarilla por la mañana y 1 cápsula de ORIAHNN blanca y celeste por la noche todos los días.
- Tome ORIAHNN aproximadamente a la misma hora cada mañana y cada noche, con o sin alimentos.
- Si toma una cantidad excesiva de ORIAHNN, llame a su proveedor de atención médica o acuda de inmediato a la sala de emergencias del hospital más cercano.

Si omite una dosis de ORIAHNN (cápsulas matutinas o nocturnas):

- Tome la dosis omitida dentro de las 4 horas del horario en que debía tomarse. Luego, tome la siguiente dosis en el horario habitual.
- Si han pasado más de 4 horas desde el horario en que toma habitualmente la dosis matutina o nocturna, saltee la dosis omitida. Tome su siguiente dosis en el horario habitual.
- **No tome 2 dosis para compensar la dosis omitida.**

¿Qué debo evitar mientras tomo ORIAHNN?

- Evite el pomelo (toronja) y el zumo de pomelo durante el tratamiento con ORIAHNN, ya que pueden afectar el nivel de ORIAHNN en su sangre, lo que puede aumentar los efectos secundarios.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ORIAHNN?

ORIAHNN puede causar efectos secundarios graves, que incluyen los siguientes:

- Consulte “¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de ORIAHNN?”.
- **Pensamientos suicidas, conducta suicida y empeoramiento del estado de ánimo.** ORIAHNN puede causar pensamientos o acciones suicidas. **Llame a su proveedor de atención médica u obtenga ayuda médica de emergencia de inmediato si tiene alguno de estos síntomas, especialmente si son nuevos, empeoran o le molestan:**
 - pensamientos sobre suicidio o muerte
 - intentos de suicidio
 - depresión nueva o que empeora
 - ansiedad nueva o que empeora
 - otros cambios inusuales en la conducta o el estado de ánimo

Preste atención a cualquier cambio, especialmente cambios repentinos en el estado de ánimo, la conducta, el pensamiento o los sentimientos.

- **Pruebas hepáticas anormales. Llame a su proveedor de atención médica de inmediato si tiene alguno de estos signos y síntomas de problemas hepáticos:**

- ictericia
- orina color ámbar oscuro
- cansancio (fatiga o agotamiento)
- náuseas y vómitos
- hinchazón generalizada
- dolor en el área superior derecha del estómago (abdomen)
- aparición fácil de hematomas

- **Presión arterial alta.** Debe acudir a su proveedor de atención médica para controlar su presión arterial regularmente.

- **Problemas de vesícula biliar** (colestasis), especialmente si tuvo colestasis del embarazo.

- **Aumento de los niveles de azúcar en sangre, colesterol y grasas (triglicéridos).**

- **Caída del cabello (alopecia).** La caída del cabello y el debilitamiento del cabello pueden suceder mientras esté tomando ORIAHNN, y pueden continuar incluso después de dejar de tomar este medicamento. Se desconoce si esta caída del cabello o el debilitamiento del cabello son reversibles. Hable con su proveedor de atención médica si esto le preocupa.

- **Cambios en las pruebas de laboratorio**, incluidas pruebas tiroideas y de otras hormonas, colesterol y pruebas de coagulación de la sangre.

Los efectos secundarios más frecuentes de ORIAHNN incluyen: sofocos, dolor de cabeza, fatiga y períodos irregulares.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de ORIAHNN. Para obtener más información, hable con su proveedor de atención médica o farmacéutico.

Llame a su proveedor de atención médica para recibir asesoría médica acerca de los efectos secundarios. Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar ORIAHNN?

- Almacene ORIAHNN a temperatura ambiente, entre 68 °F y 77 °F (entre 20 °C y 25 °C).
- **No** guarde medicamentos que estén vencidos o que ya no necesite.
- Deseche los medicamentos que no use mediante los programas de recuperación de desechos comunitarios cuando estén disponibles. Si no hay ningún programa de recuperación de desechos comunitario, visite www.fda.gov/drugdisposal para obtener información sobre cómo desechar ORIAHNN de forma correcta.
- **No** tire ORIAHNN por el inodoro.

Mantenga ORIAHNN y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre el uso seguro y eficaz de ORIAHNN.

A veces, los medicamentos se recetan con fines que no son los detallados en la Guía del medicamento. No use ORIAHNN para una afección para la cual no se recetó. No les dé ORIAHNN a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted. Podría causarles daño. Puede solicitar a su farmacéutico o proveedor de atención médica información sobre ORIAHNN que está destinada a los profesionales de la salud.

¿Cuáles son los ingredientes de ORIAHNN?

Cápsula matutina amarilla/blanca:

Ingrediente activo: elagolix, estradiol, acetato de noretindrona.

Ingredientes inactivos: carbonato de sodio anhidro, polietilenglicol 3350, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, agua purificada, lactosa monohidrato, almidón (maíz), copovidona, talco, hipromelosa, triacetina y cubierta de gelatina. La cubierta de la cápsula contiene los siguientes ingredientes: rojo FD&C n.º 40, amarillo FD&C n.º 5, amarillo FD&C n.º 6, dióxido de titanio, gelatina y tinta para impresión (goma laca, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, solución de amoníaco fuerte, óxido de hierro negro, hidróxido de potasio, agua purificada).

Cápsula nocturna celeste/blanca:

Ingrediente activo: elagolix.

Ingredientes inactivos: carbonato de sodio anhidro, polietilenglicol 3350, crospovidona, dióxido de silicio coloidal, estearato de magnesio, alcohol polivinílico, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco, agua purificada y cubierta de gelatina. La cubierta de la cápsula contiene los siguientes ingredientes: azul FD&C n.º 2, óxido de hierro amarillo E172 aprobado por la FDA, dióxido de titanio, gelatina y tinta para impresión (goma laca, alcohol deshidratado, alcohol isopropílico, alcohol butílico, propilenglicol, solución de amoníaco fuerte, óxido de hierro negro, hidróxido de potasio y agua purificada).

Fabricado por AbbVie Inc. North Chicago, IL 60064
ORIAHNN es una marca comercial de AbbVie Inc.
Para obtener más información, visite www.ORIAHNN.com o llame al 1-844-674-2466.

Esta Guía del medicamento fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.

Publicada: Mayo de 2020

Ref.: 03-B969

LAB-3692 VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS

LAB-3764 VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL

abbvie