

ORILISSA®

Comprimidos (elagolix) para administración 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 ORILISSA. Consulte la información de prescripción completa de ORILISSA.

Comprimidos de ORILISSA® (elagolix) para administración oral
Aprobación inicial en los EE. UU.: 2018

CAMBIOS DE IMPORTANCIA RECIENTES

Indicaciones y uso (1)	2/2021
Contraindicaciones (4)	2/2021
Advertencias y precauciones (5.5)	2/2021

INDICACIONES Y USO

ORILISSA es un antagonista del receptor de la hormona liberadora de gonadotropina (gonadotropin-releasing hormone, GnRH) indicado para el tratamiento del dolor moderado a intenso asociado a la endometriosis. (1)

Limitaciones de uso:

- Limitar la duración del uso en función de la dosis y la afección coexistente (consulte la Tabla 1). (1)

DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

Función hepática normal o insuficiencia hepática leve: 150 mg una vez al día durante 24 meses como máximo o 200 mg dos veces al día durante 6 meses como máximo. (2.1)
Insuficiencia hepática moderada: 150 mg una vez al día durante 6 meses como máximo. (2.1)

FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

Comprimidos orales: 150 mg y 200 mg (3)

CONTRAINDICACIONES

- Embarazo (4)
- Osteoporosis confirmada (4)
- Insuficiencia hepática intensa (4)
- Inhibidores de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (organic anion transporting polypeptide, OATP) 1B1 que aumentan significativamente las concentraciones plasmáticas de elagolix (4)
- Reacciones de hipersensibilidad (4, 6.2)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Pérdida ósea:** disminuciones dependientes de la dosis y la duración en la densidad mineral ósea (DMO) que pueden no ser completamente reversibles. Evaluar la DMO en mujeres con factores de riesgo adicionales de pérdida ósea. (5.1)
- Reducción de la capacidad de reconocer un embarazo:** ORILISSA puede alterar el sangrado menstrual, lo cual puede reducir la capacidad de reconocer un embarazo. Realice una prueba si se sospecha un embarazo. Discontinuar la administración si se confirma el embarazo. (5.2)
- Pensamientos suicidas y alteraciones en el estado de ánimo:** infórmeles a las pacientes que deben buscar atención médica si tienen pensamientos suicidas, comportamiento suicida, aparición de depresión o empeoramiento de la depresión, ansiedad u otros cambios en el estado de ánimo. (5.3)
- Aumentos de las transaminasas hepáticas:** aumentos dependientes de la dosis en la alanina aminotransferasa (ALT) en suero. Asesore a las pacientes sobre los signos y síntomas de una lesión hepática. (5.4)
- Interacciones con anticonceptivos hormonales:** uso de anticonceptivos no hormonales durante el tratamiento y durante 28 días después de discontinuar el uso de ORILISSA. No se recomienda la administración conjunta de 200 mg de ORILISSA dos veces al día con un anticonceptivo que contenga estrógenos debido al potencial de aumento de los riesgos asociados a los estrógenos. La administración conjunta de ORILISSA con un anticonceptivo que contenga estrógenos puede reducir la eficacia de ORILISSA. La administración conjunta con anticonceptivos orales que contengan progestina puede reducir la eficacia del anticonceptivo. (5.5)

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas más frecuentes (>5 %) en ensayos clínicos incluyeron sofocos y sudoración nocturna, dolor de cabeza, náuseas, insomnio, amenorrea, ansiedad, artralgia, reacciones adversas relacionadas con la depresión y cambios en el estado de ánimo (6.1).

Para informar REACCIONES ADVERSAS SOSPECHADAS, 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.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA: CONTENIDO*

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

- Información importante sobre la dosificación
- Insuficiencia hepática
- Dosis omitida

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

4 CONTRAINDICACIONES

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

- Pérdida ósea
- Cambio en el patrón de sangrado menstrual y menor capacidad para reconocer un embarazo
- Pensamientos suicidas, comportamiento suicida y exacerbación de trastornos del estado de ánimo
- Aumentos de las transaminasas hepáticas
- Interacciones con anticonceptivos hormonales

6 REACCIONES ADVERSAS

- Experiencia en ensayos clínicos
- Experiencia posterior a la comercialización

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Posibilidad de que ORILISSA afecte otros fármacos
- Posibilidad de que otros fármacos afecten el uso de ORILISSA

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.

INFORMACIÓN DE PRESCRIPCIÓN COMPLETA

1 INDICACIONES Y USO

ORILISSA está indicado para el tratamiento del dolor moderado a intenso asociado con la endometriosis.

Limitaciones de uso:

Limitar la duración del uso en función de la dosis y la afección coexistente (consulte la Tabla 1) (consulte *Dosificación y administración* (2.1) y *Advertencias y precauciones* [5.1]).

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 Información importante sobre la dosificación

- Descarte un embarazo antes de comenzar a administrar ORILISSA o comience a administrar ORILISSA dentro de los 7 días después del inicio de la menstruación.
- ORILISSA debe administrarse aproximadamente a la misma hora todos los días, con o sin alimentos.
- Use la dosis eficaz más baja, teniendo en cuenta la gravedad de los síntomas y los objetivos del tratamiento (consulte las secciones *Advertencias y precauciones* [5.1, 5.3, 5.4] y *Estudios clínicos* [14]).
- Limite la duración del uso debido a la pérdida ósea (Tabla 1) (consulte la sección *Advertencias y precauciones* [5.1]).

Tabla 1. Dosificación recomendada y duración del uso

Régimen de administración de dosis	Duración máxima del tratamiento	Afección coexistente
Iniciar tratamiento con 150 mg de ORILISSA una vez al día.	24 meses	Ninguna
Considere iniciar el tratamiento con 200 mg de ORILISSA dos veces al día.	6 meses	Dispareunia
Iniciar tratamiento con 150 mg de ORILISSA una vez al día. No se recomienda administrar 200 mg dos veces al día.	6 meses	Insuficiencia hepática moderada (clase B según Child-Pugh)

2.2 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de ORILISSA en mujeres con insuficiencia hepática leve (clase A según Child-Pugh).

Las mujeres que tenían insuficiencia hepática moderada tuvieron aproximadamente exposiciones a elagolix 3 veces mayores que las mujeres con función hepática normal y las que tenían insuficiencia hepática intensa tuvieron aproximadamente exposiciones a elagolix 7 veces mayores que las mujeres con función hepática normal. Debido a este aumento de la exposición y al riesgo de pérdida ósea:

- Se recomienda administrar 150 mg de ORILISSA una vez al día en mujeres con insuficiencia hepática moderada (clase B según Child-Pugh) y limitar la duración del tratamiento a 6 meses. No se recomienda administrar 200 mg de ORILISSA dos veces al día en mujeres con insuficiencia hepática moderada (*consulte las secciones Poblaciones específicas [8.7] y Farmacología clínica [12.3]*).
- ORILISSA está contraindicado en mujeres con insuficiencia hepática intensa (clase C según Child-Pugh) (*consulte las secciones Contraindicaciones [4], Uso en poblaciones específicas [8.7] y Farmacología clínica [12.3]*).

2.3 Dosis omitida

Informe a la paciente que, si omite una dosis de ORILISSA, debe tomarla el mismo día en cuanto la recuerde y que luego debe retomar el cronograma de dosificación habitual.

- 150 mg una vez al día: no tomar más de 1 comprimido por día.
- 200 mg dos veces al día: no tomar más de 2 comprimidos por día.

3 CONCENTRACIONES Y FORMAS DE DOSIFICACIÓN

Los comprimidos de 150 mg son comprimidos recubiertos de color rosa claro, con forma oblonga, con la inscripción "EL 150" grabada en un lado. Cada comprimido contiene 155.2 mg de elagolix sódico equivalente a 150 mg de elagolix.

Los comprimidos de 200 mg son comprimidos recubiertos de color naranja claro, con forma oblonga, con la inscripción "EL 200" grabada en un lado. Cada comprimido contiene 207.0 mg de elagolix sódico equivalente a 200 mg de elagolix.

4 CONTRAINDICACIONES

ORILISSA está contraindicado en mujeres:

- Embarazadas (*consulte la sección Uso en poblaciones específicas [8.1]*). La exposición a ORILISSA en los primeros meses de embarazo puede aumentar el riesgo de interrupción temprana del embarazo.
- Con osteoporosis confirmada debido al riesgo de una mayor pérdida ósea (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1]*).
- Con insuficiencia hepática intensa (*consulte la sección Uso en poblaciones específicas [8.7], Farmacología clínica [12.3]*).
- 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]*).
- Con reacción de hipersensibilidad confirmada a ORILISSA o cualquiera de sus componentes inactivos. Las reacciones han incluido anafilaxia y angioedema (*consulte Reacciones adversas [6.2]*).

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Pérdida ósea

ORILISSA provoca una disminución dependiente de la dosis en la densidad mineral ósea (DMO). La pérdida de la DMO es mayor a medida que aumenta la duración del uso y puede no ser completamente reversible luego de interrumpir el tratamiento (*consulte la sección Reacciones adversas [6.1]*). Se desconoce el efecto de estas disminuciones de la DMO en la salud ósea a largo plazo y el futuro riesgo de fracturas. ORILISSA está contraindicado en mujeres con osteoporosis confirmada (*consulte Contraindicaciones [4]*). Considere realizar una evaluación de la DMO en pacientes con antecedentes de fractura por traumatismo leve u otros factores de riesgo de osteoporosis o pérdida ósea. Limite la duración del uso para reducir la extensión de la pérdida ósea (*consulte la sección Dosificación y administración [2.2]*).

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

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

Las mujeres que toman ORILISSA pueden tener una reducción en la cantidad, la intensidad o la duración del sangrado menstrual, lo que puede reducir la capacidad de reconocer un embarazo en forma oportuna (*consulte la sección Reacciones adversas [6.1]*). Realice una prueba para la detección del embarazo si se sospecha un embarazo y discontinue el uso de ORILISSA si este se confirma.

5.3 Pensamientos suicidas, comportamiento suicida y exacerbación de trastornos del estado de ánimo

En ensayos clínicos sobre la endometriosis, hubo sujetos tratados con ORILISSA que tuvieron pensamientos y comportamientos suicidas, y una mujer se suicidó. Los sujetos que tomaron ORILISSA tuvieron una mayor incidencia de depresión y cambios en el estado de ánimo que los sujetos tratados con placebo, y los sujetos que recibieron ORILISSA y tenían antecedentes de tendencia al suicidio o depresión tuvieron una mayor incidencia de depresión que los sujetos que no tenían estos antecedentes (*consulte la sección Reacciones adversas [6.1]*). Evalúe rápidamente a las pacientes con síntomas depresivos para determinar si los riesgos de continuar la terapia superan los beneficios (*consulte la sección Reacciones adversas [6.1]*). Las pacientes que presentan depresión o un empeoramiento de la depresión, ansiedad u otros cambios del 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 ORILISSA si se producen estos eventos.

5.4 Aumentos de las transaminasas hepáticas

En ensayos clínicos, hubo aumentos dependientes de la dosis de la alanina aminotransferasa (ALT) en suero de al menos 3 veces el límite superior del intervalo de referencia con el uso de ORILISSA. Use la dosis eficaz más baja de ORILISSA e indíqueles a las pacientes que deben buscar atención médica de inmediato si tienen síntomas o signos que puedan sugerir una lesión hepática, como ictericia. Evalúe rápidamente a las pacientes con aumentos en las pruebas hepáticas para determinar si los beneficios de continuar la terapia superan los riesgos (*consulte la sección Reacciones adversas [6.1]*).

5.5 Interacciones con anticonceptivos hormonales

Informe a las mujeres que deben usar anticonceptivos no hormonales efectivos durante el tratamiento con ORILISSA y durante 28 días después de discontinuar el uso de ORILISSA (*consulte la sección Uso en poblaciones específicas [8.1, 8.3], Interacciones farmacológicas [7.1], Farmacología clínica [12.3]*).

Aumento de la exposición a estrógenos y posibles riesgos asociados aumentados cuando se toma 200 mg de ORILISSA dos veces al día con anticonceptivos hormonales combinados

La administración conjunta de un anticonceptivo oral combinado (combined oral contraceptive, COC) (que contenga 20 mcg de etinilestradiol/0.1 mg de levonorgestrel) después de la administración de 200 mg de ORILISSA dos veces al día durante 14 días aumenta la concentración plasmática de etinilestradiol en 2.2 veces en comparación con este COC solo. La administración conjunta de 200 mg de ORILISSA dos veces al día con un COC que contenga etinilestradiol puede dar lugar a un mayor riesgo de eventos adversos relacionados con etinilestradiol, incluidos los trastornos tromboembólicos y eventos vasculares, y no se recomienda (*consulte la sección Interacciones farmacológicas [7.1], Farmacología clínica [12.3]*).

Posible reducción de la eficacia con anticonceptivos hormonales que contienen progestina

La administración conjunta de 200 mg de ORILISSA dos veces al día y un COC que contenga 0.1 mg de levonorgestrel disminuye las concentraciones plasmáticas de levonorgestrel en un 27 %, lo que podría afectar a la eficacia anticonceptiva. La administración conjunta de ORILISSA con COC que contienen acetato de noretindrona no mostró una reducción de las concentraciones plasmáticas de noretindrona (*consulte la sección Interacciones farmacológicas [7.1], Farmacología clínica [12.3]*).

No se ha estudiado la administración conjunta de ORILISSA con sistemas anticonceptivos intrauterinos que contengan progestina.

Reducción de la eficacia de ORILISSA

En función del mecanismo de acción de ORILISSA, se espera que los anticonceptivos que contienen estrógeno reduzcan la eficacia de ORILISSA. Se desconoce el efecto de los anticonceptivos que contienen solo progesterona en la eficacia de ORILISSA.

6 REACCIONES ADVERSAS

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

- Pérdida ósea (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.1]*)
- Cambio en el patrón de sangrado menstrual y menor capacidad para reconocer un embarazo (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.2]*)
- Pensamientos suicidas, comportamiento suicida y exacerbación de trastornos del estado de ánimo (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.3]*)
- Aumentos de las transaminasas hepáticas (*consulte la sección Advertencias y precauciones [5.4]*)

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 ORILISSA se evaluó en dos ensayos clínicos aleatorizados, doble ciego, controlados con placebo, de seis meses (EM-1 [NCT01620528] y EM-2 [NCT01931670]) en los que un total de 952 mujeres adultas con dolor moderado a intenso asociado a endometriosis recibieron tratamiento con ORILISSA (475 recibieron 150 mg una vez al día y 477 recibieron 200 mg dos veces al día) y 734 recibieron placebo. El rango etario de la población fue de 18 a 49 años. Las mujeres que completaron seis meses de tratamiento y cumplieron los requisitos de elegibilidad continuaron el tratamiento en dos ensayos de extensión no controlados, a ciego, de seis meses (EM-3 [NCT01760954] y EM-4 [NCT02143713]) hasta alcanzar una duración total del tratamiento de 12 meses como máximo.

Eventos adversos graves

En general, los eventos adversos graves más frecuentes informados en sujetos tratados con ORILISSA en los dos ensayos clínicos controlados con placebo (estudios EM-1 y EM-2) incluyeron apendicitis (0.3 %), dolor abdominal (0.2 %) y dolor de espalda (0.2 %). En estos ensayos, el 0.2 % de los sujetos tratados con 150 mg de ORILISSA una vez al día y el 0.2 % de los sujetos tratados con 200 mg de ORILISSA dos veces al día discontinuaron la terapia debido a reacciones adversas graves en comparación con el 0.5 % de los sujetos que recibieron placebo.

Reacciones adversas que provocaron la interrupción del estudio

En los dos ensayos clínicos controlados con placebo (estudios EM-1 y EM-2), el 5.5 % de los sujetos tratados con 150 mg de ORILISSA una vez al día y el 9.6 % de los sujetos tratados con 200 mg de ORILISSA dos veces al día discontinuaron la terapia debido a reacciones adversas en comparación con el 6.0 % de los sujetos que recibieron placebo. Las discontinuaciones se debieron principalmente a sofocos o sudoración nocturna (1.1 % con 150 mg una vez al día y 2.5 % con 200 mg dos veces al día) y náuseas (0.8 % con 150 mg una vez al día y 1.5 % con 200 mg dos veces al día) y estuvieron relacionadas con la dosis. La mayoría de las discontinuaciones por sofocos o sudoración nocturna (10 de 17, 59 %) y náuseas (7 de 11, 64 %) se presentaron dentro de los primeros 2 meses de terapia.

En los dos ensayos de extensión (estudios EM-3 y EM-4), las discontinuaciones se debieron más frecuentemente a una disminución de la DMO y estuvieron relacionadas con la dosis. En estos ensayos, el 0.3 % de los sujetos tratados con 150 mg de ORILISSA una vez al día y el 3.6 % de los sujetos tratados con 200 mg de dos veces al día discontinuaron la terapia debido a una reducción de la DMO.

Reacciones adversas frecuentes:

En la siguiente tabla, se incluyen las reacciones adversas informadas en $\geq 5\%$ de las mujeres de dos ensayos controlados con placebo de cualquiera de los grupos de dosis de ORILISSA que se informaron con una mayor frecuencia que en las mujeres que recibieron placebo.

Tabla 2. Porcentaje de sujetos de los estudios EM-1 y EM-2 con reacciones adversas emergentes del tratamiento que ocurrieron en al menos el 5 % de los sujetos (cualquiera de los grupos de dosis de ORILISSA) y con una mayor incidencia que el placebo

	150 mg de ORILISSA una vez al día N = 475	200 mg de ORILISSA dos veces al día N = 477	Placebo N = 734
	%	%	%
Sofoco	24	46	9
Dolor de cabeza	17	20	12
Náuseas	11	16	13
Insomnio	6	9	3
Alteraciones del estado de ánimo, cambios en el estado de ánimo	6	5	3
Amenorrea	4	7	<1
Estado de ánimo deprimido, depresión, síntomas depresivos y/o lagrimeo	3	6	2
Ansiedad	3	5	3
Artralgia	3	5	3

Las reacciones adversas informadas con más frecuencia en los ensayos de extensión (EM-3 y EM-4) fueron similares a las observadas en los ensayos controlados con placebo.

Reacciones adversas menos frecuentes:

En el estudio EM-1 y el estudio EM-2, se informaron reacciones adversas en $\geq 3\%$ y $< 5\%$ de los sujetos de cualquiera de los grupos de dosis de ORILISSA y en mayor medida que en los sujetos que recibieron placebo; estas incluyeron: reducción de la libido, diarrea, dolor abdominal, aumento de peso, mareos, estreñimiento e irritabilidad.

Pérdida ósea

El efecto de los comprimidos de ORILISSA® (elagolix) en la DMO se evaluó mediante una absorciometría de rayos X de energía dual (dual-energy X-ray absorptiometry, DXA).

En los estudios EM-1 y EM-2, hubo una disminución dependiente de la dosis en la DMO en los sujetos tratados con ORILISSA en comparación con un aumento observado en sujetos tratados con un placebo.

En el estudio EM-1, en comparación con el placebo, el cambio medio respecto del inicio en la DMO de la columna vertebral lumbar a los 6 meses fue de -0.9 % (intervalo de confianza [IC] del 95 %: -1.3, -0.4) con 150 mg de ORILISSA una vez al día y -3.1 % (IC del 95 %: -3.6, -2.6) con 200 mg de ORILISSA dos veces al día (Tabla 3). El porcentaje de sujetos que tuvieron una disminución de la DMO de más del 8 % en la columna vertebral lumbar, la cadera total o el cuello femoral en cualquier punto temporal durante el período de tratamiento controlado con placebo fue del 2 % con 150 mg de ORILISSA una vez al día, 7 % con 200 mg de ORILISSA dos veces al día y <1 % con un placebo. En el estudio de extensión a ciego EM-3, se observó una pérdida ósea continua con 12 meses de tratamiento continuo con ORILISSA. El porcentaje de sujetos que tuvieron una disminución de la DMO de más del 8 % en la columna vertebral lumbar, la cadera total o el cuello femoral en cualquier punto temporal durante el período de tratamiento de extensión fue del 8 % con la administración continua de 150 mg de ORILISSA una vez al día y del 21 % con la administración continua de 200 mg de ORILISSA dos veces al día.

En el estudio EM-2, en comparación con el placebo, el cambio medio respecto del inicio en la DMO de la columna vertebral lumbar a los 6 meses fue de -1.3 % (IC del 95 %: -1.8, -0.8) con 150 mg de ORILISSA una vez al día y -3.0 % (IC del 95 %: -3.5, -2.6) con 200 mg de ORILISSA dos veces al día (Tabla 3). El porcentaje de sujetos que tuvieron una disminución de la DMO de más del 8 % en la columna vertebral lumbar, la cadera total o el cuello femoral en cualquier punto temporal durante el período de tratamiento controlado con placebo fue <1 % con 150 mg de ORILISSA una vez al día, 6 % con 200 mg de ORILISSA dos veces al día y 0 % con placebo. En el estudio de extensión a ciego EM-4, se observó una pérdida ósea continua con 12 meses de tratamiento continuo con ORILISSA. El porcentaje de sujetos que tuvieron una disminución de la DMO de más del 8 % en la columna vertebral lumbar, la cadera total o el cuello femoral en cualquier punto temporal durante el período de tratamiento de extensión fue del 2 % con la administración continua de 150 mg de ORILISSA una vez al día y del 21 % con la administración continua de 200 mg de ORILISSA dos veces al día.

Tabla 3. Cambio porcentual respecto del inicio en la DMO de la columna vertebral lumbar en el mes 6

	150 mg de ORILISSA una vez al día	200 mg de ORILISSA dos veces al día	Placebo
EM-1			
N	183	180	277
Cambio porcentual respecto del inicio, %	-0.3	-2.6	0.5

	150 mg de ORILISSA una vez al día	200 mg de ORILISSA dos veces al día	Placebo
Diferencia de tratamiento, % (IC del 95 %)	-0.9 (-1.3, -0.4)	-3.1 (-3.6, -2.6)	
EM-2			
N	174	183	271
Cambio porcentual respecto del inicio, %	-0.7	-2.5	0.6
Diferencia de tratamiento, % (IC del 95 %)	-1.3 (-1.8, -0.8)	-3.0 (-3.5, -2.6)	

Para evaluar la recuperación, se analizó el cambio en la DMO de la columna vertebral lumbar a lo largo del tiempo en sujetos que recibieron tratamiento continuo con 150 mg de ORILISSA una vez al día o 200 mg de ORILISSA dos veces al día durante 12 meses como máximo y que recibieron un seguimiento luego de interrumpir la terapia durante otros 6 meses. En estos sujetos, se observó una recuperación parcial de la DMO (Figura 1).

En el estudio EM-3, si un sujeto tenía una pérdida de la DMO de más del 1.5 % en la columna vertebral lumbar o de más del 2.5 % en la cadera total al fin del tratamiento, se debía realizar una DXA de seguimiento luego de 6 meses sin tratamiento. En el estudio EM-4, todos los sujetos debían realizarse una DXA de seguimiento luego de 6 meses sin tratamiento independientemente del cambio en la DMO y si un sujeto tenía pérdida de la DMO de más del 1.5 % en la columna vertebral lumbar o de más del 2.5 % en la cadera total luego de 6 meses sin tratamiento, la DXA de seguimiento debía realizarse después de 12 meses sin tratamiento. La Figura 2 muestra el cambio en la DMO de la columna vertebral lumbar en los sujetos del estudio EM-2/EM-4 que completaron 12 meses de tratamiento con ORILISSA y que tuvieron una DXA de seguimiento después de 12 meses sin tratamiento.

Figura 1. Cambio porcentual respecto del inicio en la DMO de la columna vertebral lumbar en sujetos que recibieron 12 meses de ORILISSA y tuvieron una evaluación de la DMO de seguimiento después de 6 meses sin terapia en los estudios EM-2/EM-4

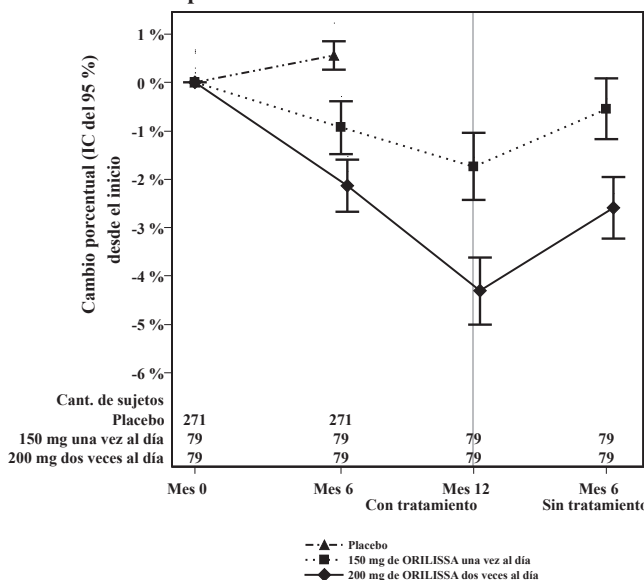
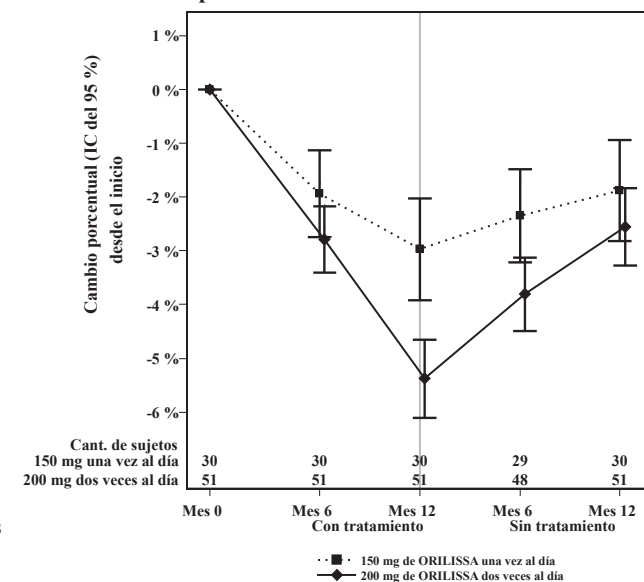


Figura 2. Cambio porcentual respecto del inicio en la DMO de la columna vertebral lumbar en sujetos que recibieron 12 meses de ORILISSA y tuvieron una evaluación de la DMO de seguimiento después de 12 meses sin terapia en los estudios EM-2/EM-4



Pensamientos suicidas, comportamientos suicidas y exacerbación de los trastornos del estado de ánimo

En los ensayos controlados con placebo (estudios EM-1 y EM-2), ORILISSA se asoció a cambios adversos en el estado de ánimo (consulte la Tabla 2 y la Tabla 4), particularmente en los sujetos con antecedentes de depresión.

Tabla 4. Pensamientos y comportamientos suicidas en los estudios EM-1 y EM-2

	ORILISSA		Placebo (N = 734) n (%)
	150 mg una vez al día (N = 475) n (%)	200 mg dos veces al día (N = 477) n (%)	
Reacciones adversas			
Suicidio consumado	1 (0.2)	0	0
Pensamientos suicidas	1 (0.2)	1 (0.2)	0

Una mujer de 44 años recibió 150 mg de ORILISSA una vez al día durante 31 días y se suicidó 2 días después de discontinuar ORILISSA. No tenía antecedentes médicos previos relevantes; se registraron factores estresantes en su vida.

Entre los 2090 sujetos expuestos a ORILISSA en los estudios de fase 2 y fase 3 de endometriosis, hubo cuatro informes de pensamientos suicidas. Además de los dos sujetos indicados en la Tabla 4, hubo dos informes adicionales de pensamientos suicidas: un sujeto en el estudio EM-3 (150 mg una vez al día) y otro sujeto en el estudio de fase 2 (75 mg una vez al día, dosis no aprobada). Tres de estos sujetos tenían antecedentes de depresión. Dos sujetos discontinuaron el tratamiento con ORILISSA y dos sujetos completaron los períodos de tratamiento del ensayo clínico.

Aumentos en las transaminasas hepáticas

En los ensayos clínicos controlados con placebo (estudios EM-1 y EM-2), hubo aumentos asintomáticos de la ALT en suero dependientes de la dosis a niveles de al menos 3 veces el límite superior del intervalo de referencia durante el tratamiento con ORILISSA (150 mg una vez al día: 1/450, 0.2 %; 200 mg dos veces al día: 5/443, 1.1 %; placebo: 1/696, 0.1 %). Se observaron aumentos similares en los ensayos de extensión (estudios EM-3 y EM-4).

Cambios en los parámetros lipídicos

Se observaron aumentos dependientes de la dosis en el colesterol total, el colesterol de las lipoproteínas de baja densidad (C-LDL), el colesterol de lipoproteínas de alta densidad (C-HDL) y los triglicéridos en suero durante el tratamiento con ORILISSA en los estudios EM-1 y EM-2. En los estudios EM-1 y EM-2, el 12 % y el 1 % de los sujetos con aumentos leves del C-LDL (130-159 mg/dl) en el inicio tuvieron un aumento de las concentraciones del C-LDL a 190 mg/dl o más durante el tratamiento con ORILISSA y placebo, respectivamente. En los estudios EM-1 y EM-2, el 4 % y el 1 % de los sujetos con aumentos leves de los triglicéridos en suero (150-300 mg/dl) en el inicio tuvieron un aumento de los triglicéridos en suero a un nivel de, al menos, 500 mg/dl durante el tratamiento con ORILISSA y placebo, respectivamente. La concentración más alta medida de triglicéridos en suero durante el tratamiento con ORILISSA fue 982 mg/dl.

Tabla 5. Cambio medio y aumento máximo respecto del inicio en los lípidos séricos en los estudios EM-1 y EM-2

	150 mg de ORILISSA una vez al día N = 475	200 mg de ORILISSA dos veces al día N = 477	Placebo N = 734
C-LDL (mg/dl)			
Cambio medio en el mes 6	5	13	-3
Aumento máximo durante el período de tratamiento	137	107	122
C-HDL (mg/dl)			
Cambio medio en el mes 6	2	4	1
Aumento máximo durante el período de tratamiento	43	52	45
Triglicéridos (mg/dl)			
Cambio medio en el mes 6	<1	11	-3
Aumento máximo durante el período de tratamiento	624	484	440

Los aumentos en los lípidos ocurrieron en un plazo de 1 a 2 meses después de comenzar la administración de ORILISSA y, luego, permanecieron estables durante 12 meses.

Reacciones de hipersensibilidad

En los estudios EM-1 y EM-2, hubo reacciones de hipersensibilidad no graves que incluyeron erupción en el 5.8 % de los sujetos tratados con ORILISSA y en el 6.1 % de los sujetos tratados con placebo. Estos eventos provocaron la discontinuación del fármaco del estudio en el 0.4 % de los sujetos tratados con ORILISSA y en el 0.5 % de los sujetos tratados con placebo.

Efectos en los patrones de sangrado menstrual

Se evaluaron los efectos de ORILISSA en el sangrado menstrual durante 12 meses como máximo mediante un diario electrónico de registro cotidiano en el que los sujetos clasificaban el flujo de su sangrado menstrual (si tenían alguno en las últimas 24 horas) como manchado, sangrado ligero, sangrado intermedio o sangrado intenso. ORILISSA provocó una reducción dependiente de la dosis en la cantidad media de los días de sangrado y manchado, y la intensidad del sangrado en los sujetos que informaron sangrado menstrual.

Tabla 6. Días medios de sangrado/manchado y puntajes medios de intensidad en el mes 3

	150 mg de ORILISSA una vez al día		200 mg de ORILISSA dos veces al día		Placebo	
	Inicio	Mes 3	Inicio	Mes 3	Inicio	Mes 3
Días medios de sangrado/manchados en los últimos 28 días	5.3	2.8	5.7	0.8	5.4	4.6
Puntaje medio de intensidad ^a	2.6	2.2	2.5	2.0	2.6	2.4

^aIntensidad en sujetos que informaron al menos 1 día de sangrado o manchado durante un intervalo de 28 días. Rangos de escala de 1 a 4, 1 = manchado, 2 = ligero, 3 = intermedio, 4 = intenso

ORILISSA también demostró un aumento dependiente de la dosis en el porcentaje de mujeres con amenorrea (definida como falta de sangrado o manchado en un intervalo de 56 días) durante el período de tratamiento. La incidencia de amenorrea durante los primeros seis meses de tratamiento osciló entre 6 %-17 % con la administración de 150 mg de ORILISSA una vez al día, 13 %-52 % con la administración de 200 mg de ORILISSA dos veces al día y menos del 1 % con la administración de placebo. Durante los primeros 6 meses de tratamiento, la incidencia de amenorrea osciló entre 11 %-15 % con la administración de 150 mg de ORILISSA una vez al día y 46 %-57 % con la administración de 200 mg de ORILISSA dos veces al día.

Luego de 6 meses de terapia con 150 mg de ORILISSA una vez al día, la aparición de la menstruación luego de interrumpir el tratamiento se informó en el 59 %, 87 % y 95 % de las mujeres en el término de 1, 2 y 6 meses, respectivamente. Luego de 6 meses de terapia con 200 mg de ORILISSA dos veces al día, la aparición de la menstruación luego de interrumpir el tratamiento se informó en el 60 %, 88 % y 97 % de las mujeres en el término de 1, 2 y 6 meses, respectivamente.

Luego de 12 meses de terapia con 150 mg de ORILISSA una vez al día, la aparición de la menstruación luego de interrumpir el tratamiento se informó en el 77 %, 95 % y 98 % de las mujeres en el término de 1, 2 y 6 meses, respectivamente. Luego de 12 meses de terapia con 200 mg de ORILISSA dos veces al día, la aparición de la menstruación luego de interrumpir el tratamiento se informó en el 55 %, 91 % y 96 % de las mujeres en el término de 1, 2 y 6 meses, respectivamente.

6.2 Experiencia posterior a la comercialización

Se han identificado las siguientes reacciones adversas durante el uso de ORILISSA posterior a la aprobación. Debido a que estas reacciones fueron informadas voluntariamente a partir de una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de modo confiable su frecuencia ni establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

Trastornos del sistema inmunitario: reacciones de hipersensibilidad (lo que incluye anafilaxia, angioedema y urticaria).

7 INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

7.1 Posibilidad de que ORILISSA afecte otros fármacos

Elagolix es:

- Un inductor débil a moderado de la enzima 3A del citocromo P450 (CYP). La administración conjunta con ORILISSA puede disminuir las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de la CYP3A (consulte la Tabla 7).
- Un inhibidor débil de la CYP2C19. La administración conjunta con ORILISSA puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de la CYP2C19 (consulte la Tabla 7).
- Un inhibidor de la glucoproteína P (gp-P) transportadora de eflujo. La administración conjunta con ORILISSA puede aumentar las concentraciones plasmáticas de los fármacos que son sustratos de la gp-P (consulte la Tabla 7).

En la Tabla 7, se resumen los efectos de la administración conjunta de ORILISSA en las concentraciones de fármacos concomitantes y las recomendaciones clínicas para estas interacciones farmacológicas.

Tabla 7. Interacciones farmacológicas: efectos de ORILISSA 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 ORILISSA en pacientes que estén tomando digoxina. Si se interrumpe la administración de ORILISSA, aumente el monitoreo de las concentraciones de digoxina.
Benzodiazepinas: 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.

Clase de fármaco concomitante: Nombre del fármaco	Efecto en la exposición plasmática del fármaco concomitante	Recomendaciones clínicas
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 ORILISSA. Cuando se use ORILISSA de forma concomitante con dosis más altas de omeprazol, considere reducir la dosificación de omeprazol.
Anticonceptivos hormonales combinados: etinilestradiol/ levonorgestrel oral	↑ etinilestradiol ↓ levonorgestrel	recomiende a las mujeres que usen anticonceptivos no hormonales efectivos durante el tratamiento con ORILISSA y por 28 días después de interrumpir la administración de ORILISSA.
Consulte las Tablas 10 y 11 (<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 el uso de ORILISSA

Elagolix es un sustrato de la CYP3A, la gp-P y el OATP1B1.

No se recomienda el uso concomitante de 200 mg de ORILISSA dos veces al día junto con inhibidores potentes de la CYP3A durante más de 1 mes. Se debe limitar el uso concomitante de 150 mg de ORILISSA una vez al día e inhibidores potentes de la CYP3A a 6 meses.

La administración conjunta de comprimidos de ORILISSA® (elagolix) con inductores potentes de la CYP3A puede disminuir las concentraciones plasmáticas de elagolix y puede provocar una disminución de los efectos terapéuticos de ORILISSA.

No se recomienda el uso concomitante de 200 mg de ORILISSA dos veces al día junto con rifampina. Se debe limitar el uso concomitante de 150 mg de ORILISSA una vez al día y rifampina a 6 meses.

Se desconoce el efecto del uso concomitante de inhibidores o inductores de la gp-P en la farmacocinética de ORILISSA. 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 queden embarazadas mientras reciben tratamiento con ORILISSA. Se debe recomendar a las pacientes embarazadas que se inscriban llamando al 1-833-782-7241.

Resumen de riesgo

El uso de ORILISSA en mujeres embarazadas está contraindicado. La exposición a ORILISSA en los primeros meses de embarazo puede aumentar el riesgo de interrupción temprana del embarazo. Discontinúe la administración de ORILISSA si la paciente queda embarazada durante el tratamiento.

Los datos limitados en seres humanos sobre el uso de ORILISSA en mujeres embarazadas son insuficientes para determinar si hay un riesgo de defectos congénitos importantes o aborto espontáneo. Aunque se informaron dos casos de malformaciones congénitas en ensayos clínicos con ORILISSA, no se identificó un patrón y los abortos espontáneos se informaron con una incidencia similar entre los grupos de tratamiento (*consulte la sección Datos*).

Cuando las ratas y las conejas recibieron dosis orales de elagolix durante el período de organogénesis, se observó una pérdida posterior a la implantación en ratas preñadas con dosis 20 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 7 y 12 veces superiores a la MRHD. No hubo alteraciones estructurales en los fetos con exposiciones de hasta 40 y 12 veces la MRHD en ratas y conejas, respectivamente (*consulte la sección Datos*).

Datos

Datos en seres humanos

Se informaron 49 embarazos en ensayos clínicos realizados en más de 3,500 mujeres (de las cuales más del 2,000 tenían endometriosis) tratadas con ORILISSA durante 12 meses como máximo. Estos embarazos se produjeron mientras las mujeres recibían ORILISSA o dentro de los 30 días después de interrumpir el uso de ORILISSA. Entre estos 49 embarazos, se informaron dos malformaciones congénitas importantes. En un caso de un bebé con fisura palatina, la madre recibió tratamiento con 150 mg de ORILISSA todos los días y se estimó que la exposición fetal a ORILISSA se produjo durante los primeros 30 días del embarazo. En un caso de un bebé con fístula traqueoesofágica, la madre recibió tratamiento con 150 mg de ORILISSA todos los días y se estimó que la exposición fetal a ORILISSA se produjo durante los primeros 15 días del embarazo.

Entre estos 49 embarazos, hubo cinco casos de aborto espontáneo en comparación con cinco casos entre los 20 embarazos que se produjeron en más de 1100 mujeres tratadas con placebo. Aunque la duración de la exposición fetal se limitó a los ensayos clínicos de ORILISSA, no hay disminuciones evidentes en el peso corporal asociadas a ORILISSA en comparación con el placebo.

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 organogénesis (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 20 veces mayor 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 12 veces 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 7 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 evaluado, los márgenes de exposición fueron 40 y 12 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 menores 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 0.06 veces y 0.16 veces la concentración máxima de elagolix ($C_{máx}$) 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 ni de sus metabolitos en la leche humana, los efectos en bebés lactantes ni los efectos en la producción de leche. No hay datos suficientes en animales sobre la eliminación de ORILISSA en la leche materna. Se deben considerar los beneficios de amamantar para el desarrollo y la salud del bebé, junto con la necesidad clínica de la madre de recibir ORILISSA y cualquier posible efecto adverso en el bebé lactante a causa de ORILISSA.

Datos

No hay datos suficientes en animales sobre la eliminación de ORILISSA en la leche materna.

8.3 Mujeres y hombres con potencial reproductivo

En función del mecanismo de acción, existe un riesgo de pérdida temprana de un embarazo si ORILISSA se administra a mujeres embarazadas (*consulte la sección Uso en poblaciones específicas [8.1], Farmacología clínica [12.1]*).

Prueba para la detección del embarazo

ORILISSA 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. Descarte un embarazo antes de iniciar el tratamiento con ORILISSA. Realice pruebas para la detección del embarazo si sospecha de un embarazo durante el tratamiento con ORILISSA e interrumpa el tratamiento si se confirma el embarazo (*consulte Contraindicaciones [4] y Advertencias y precauciones [5.2]*).

Anticonceptivos

Recomiende a las mujeres que usen anticonceptivos no hormonales efectivos durante el tratamiento con ORILISSA y por 28 días después de interrumpir la administración de ORILISSA (*consulte Advertencias y precauciones [5.5]*).

8.4 Uso pediátrico

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

8.6 Insuficiencia renal

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

8.7 Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis de ORILISSA en mujeres con insuficiencia hepática leve (clase A según Child-Pugh). Solo se recomienda el régimen de 150 mg una vez al día en mujeres con insuficiencia hepática moderada (clase B según Child-Pugh) y la duración del tratamiento debe limitarse a 6 meses.

ORILISSA está contraindicado en mujeres con insuficiencia hepática intensa (clase C según Child-Pugh) (*consulte la sección Contraindicaciones [4] y Farmacología clínica [12.3]*).

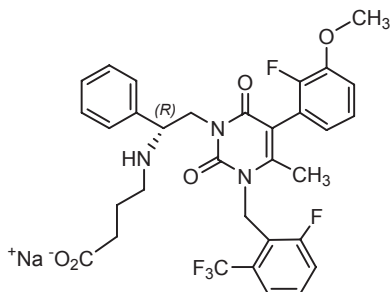
10 SOBREDOSIS

En caso de una sobredosis, controle al paciente para detectar cualquier signo o síntoma de reacciones adversas y comience un tratamiento sintomático, según sea necesario.

11 DESCRIPCIÓN

Los comprimidos de ORILISSA (elagolix) para administración oral contienen elagolix sódico, la sal sódica de la fracción de elagolix. El elagolix sódico es 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 C₃₂H₂₉F₅N₃O₅Na y un peso molecular de 653.58. El ácido libre de elagolix tiene 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.

Los comprimidos de 150 mg de ORILISSA son comprimidos recubiertos de color rosa claro, con forma oblonga, con la inscripción "EL 150" grabada en un lado. Cada comprimido contiene 155.2 mg de elagolix sódico (equivalente a 150 mg de elagolix) como ingrediente activo y los siguientes excipientes: manitol, carbonato de sodio monohidratado, almidón pregelatinizado, povidona, estearato de magnesio, alcohol de polivinilo, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y tinte color carmín.

Los comprimidos de 200 mg de ORILISSA son comprimidos recubiertos de color naranja claro, con forma oblonga, con la inscripción "EL 200" grabada en un lado. Cada comprimido contiene 207.0 mg de elagolix sódico (equivalente a 200 mg de elagolix) como ingrediente activo y los siguientes excipientes: manitol, carbonato de sodio monohidratado, almidón pregelatinizado, povidona, estearato de magnesio, alcohol de polivinilo, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxido de hierro rojo.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

ORILISSA 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 ORILISSA provoca la supresión dependiente de la dosis de los niveles de la hormona luteinizante (HL) 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.

12.2 Farmacodinámica

Efecto en la ovulación y el estradiol

En un estudio de 3 ciclos menstruales en mujeres sanas, la administración de 150 mg de ORILISSA una vez al día y 200 mg de ORILISSA dos veces al día provocó una tasa de ovulación de aproximadamente el 50 % y 32 %, respectivamente. En los ensayos de fase 3 realizados en mujeres con endometriosis, ORILISSA generó una reducción dependiente de la dosis en la mediana de las concentraciones de estradiol a aproximadamente 42 pg/ml con el régimen de 150 mg una vez al día y 12 pg/ml con el régimen de 200 mg dos veces al día.

Electrofisiología cardíaca

Se evaluó el efecto de elagolix 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 sujetos que recibieron una dosis única de 1200 mg fueron 17 veces superiores a la concentración en sujetos que recibieron 200 mg de elagolix dos veces al día. No hubo una prolongación clínicamente relevante del intervalo QTc.

12.3 Farmacocinética

En la Tabla 8, se resumen las propiedades farmacocinéticas de ORILISSA en sujetos sanos. Los parámetros de farmacocinética en equilibrio estacionario en ayunas se resumen en la Tabla 9.

Tabla 8. Propiedades farmacocinéticas de ORILISSA en sujetos sanos

Absorción	
T _{máx} (h)	1.0
Efecto de una comida con alto contenido de grasa (frente al ayuno)	AUC: ↓24 %, C _{máx} : ↓36 %
Distribución	
% de unión a las proteínas plasmáticas humanas	80
Relación sangre a plasma	0.6

Metabolismo	
Metabolismo	CYP3A (importante) Las vías menores incluyen: CYP2D6, CYP2C8 y uridina glucuronosiltransferasas (UGT)
Eliminación	
Principal vía de eliminación	Metabolismo hepático
Semivida de eliminación de fase terminal (t _{1/2}) (h)	4-6
% de la dosis excretada en la orina	<3
% de dosis excretada en las heces	90

Tabla 9. Parámetros farmacocinéticos medios (% de CV) en equilibrio estacionario de ORILISSA

Parámetro farmacocinético (Unidades)	150 mg una vez al día N = 6	200 mg dos veces al día N = 7
C _{máx} (ng/ml)	574 (29)	774 (68)
AUC _τ (ng•h/ml)	1292 (31)	1725 (57)
CL/F (l/h)	123 (21)	144 (43)
V _{dss} /F	1674 (94)	881 (38)
R _{ac}	0.98 (7)	0.89 (19)

CV: coeficiente de variación

C_{máx}: concentración pico

AUC_τ: área bajo la curva de concentración plasmática en función del tiempo durante el intervalo de administración (τ), es decir, 12 horas para el régimen de dos veces al día, 24 horas para el régimen de una vez al día.

CL/F: depuración oral

V_{dss}/F: volumen de distribución aparente en equilibrio estacionario

R_{ac}: cociente de acumulación del fármaco

Poblaciones específicas

Pacientes con insuficiencia renal

La insuficiencia renal no altera las exposiciones al elagolix (C_{máx} y AUC). Las exposiciones medias son similares para mujeres con enfermedad renal moderada a intensa o en etapa terminal (entre ellas mujeres en diálisis) en comparación con las mujeres con función renal normal.

Pacientes con insuficiencia hepática

Las exposiciones al elagolix (C_{máx} y AUC) son similares entre mujeres con función hepática normal y mujeres con insuficiencia hepática leve. Las exposiciones al elagolix en mujeres con insuficiencia hepática moderada e intensa son aproximadamente 3 veces y 7 veces, respectivamente, más altas que las exposiciones observadas en mujeres con función hepática normal (consulte la sección *Uso en poblaciones específicas* [8.7]).

Grupos raciales o étnicos

No se observaron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de ORILISSA 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 ORILISSA entre los sujetos japoneses y chinos de la etnia Han.

Peso corporal/índice de masa corporal

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

Estudios de interacciones farmacológicas

Se realizaron estudios de interacción farmacológica con comprimidos de ORILISSA® (elagolix) y otros fármacos que probablemente se administran conjuntamente y con los fármacos usados comúnmente como sondeo para las interacciones farmacocinéticas. En las Tablas 10 y 11, se resumen los efectos farmacocinéticos cuando elagolix se administró en forma conjunta con estos fármacos.

Tabla 10. 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 [#]	Dosis única de 600 mg 600 mg una vez al día	Dosis única de 150 mg	12	2.00 (1.66 – 2.41)	1.65 (1.45 – 1.89)

IC: intervalo de confianza

*los cocientes de la C_{máx} y el AUC comparan la administración 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 administró 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).

Tabla 11. 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)
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)
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)
		150 mg una vez al día x 13 días	11	0.81 (0.74 – 0.89)	0.65 (0.58 – 0.72)
Noretindrona	0.35 mg una vez al día x 112 días	150 mg una vez al día x 56 días	32	0.95 (0.86 – 1.05)	0.88 (0.79 – 0.99)
Etinilestradiol	Etinilestradiol 35 mcg y norgestimato trifásico 0.18/0.215/0.25 mg una vez al día	150 mg una vez al día	21	1.15 (1.07 – 1.25)	1.30 (1.19 – 1.42)
Norelgestromina ^a				0.87 (0.78 – 0.97)	0.85 (0.78 – 0.92)
Norgestrel ^a				0.89 (0.78 – 1.00)	0.92 (0.84 – 1.01)
Etinilestradiol	Etinilestradiol 20 mcg/levonorgestrel 0.1 mg, dosis única	200 mg dos veces al día x 15 días	20	1.36 (1.27 – 1.45)	2.18 (1.99 – 2.39)
Levonorgestrel				0.97 (0.88 – 1.07)	0.73 (0.64 – 0.82)
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 conjunta del medicamento con elagolix frente a la administración del medicamento solo.

^a Metabolito del norgestimato.

No se observaron cambios clínicamente significativos en las exposiciones a sertralina, fluoxazol o bupropión con la administración en forma conjunta de 300 mg de elagolix dos veces al día.

12.5 Farmacogenómica

La captación hepática de elagolix 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 de este genotipo SLCO1B1 521 C/C generalmente es de menos del 5 % en la mayoría de los grupos raciales/étnicos. Se espera que los sujetos con este genotipo tengan un aumento medio del 78 % en las concentraciones de elagolix en comparación con los sujetos 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

Los estudios de carcinogenicidad a dos años realizados en ratones (50, 150 o 500 mg/kg/día) y ratas (150, 300 o 800 mg/kg/día) que recibieron elagolix mediante la dieta no revelaron un aumento de los tumores en ratones con dosis de hasta 19 veces 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 (12 a 13 veces 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 análisis de mutación bacteriana inversa *in vitro*, el análisis de mutación directa *in vitro* en mamíferos en el locus de timidina cinasa (TK+/-) de células de linfoma de ratón L5178Y y el análisis 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 5 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.

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia de la dosis de 150 mg de ORILISSA una vez al día y la dosis de 200 mg dos veces al día para el manejo del dolor moderado a intenso asociado a la endometriosis quedó demostrada en dos ensayos multinacionales, doble ciego, controlados con placebo realizados en 1686 mujeres premenopáusicas (estudio EM-1 [NCT01620528] y estudio EM-2 [NCT01931670]). La mediana de la edad de las mujeres en los ensayos fue de 32 años; el 88 % eran de raza blanca, el 9 % eran de raza negra o afroamericana y el 3 % eran de otras razas. Cada ensayo controlado con placebo evaluó la reducción del dolor asociado con la endometriosis durante 6 meses de tratamiento.

Las mujeres debían tener dolor moderado a intenso asociado a la endometriosis para poder ingresar en los ensayos y este dolor se evaluó durante la selección mediante el puntaje compuesto de signos y síntomas pélvicos (composite pelvic signs and symptoms score, CPSS) y según otros criterios iniciales.

El CPSS se basa en una escala modificada de Biberoglu y Behrman con cinco elementos: tres respuestas informadas por los sujetos del estudio (dismenorrea, dispareunia y dolor pélvico no menstrual) y dos hallazgos basados en la evaluación del investigador durante el examen físico (clasificación de la sensibilidad e induración pélvica). Cada elemento se clasifica de 0 (ausencia) a 3 (intenso) hasta un puntaje total máximo de 15. Se necesitaba un puntaje total de al menos 6, con un puntaje de al menos 2 para la dismenorrea y al menos 2 para el dolor pélvico no menstrual para reunir los requisitos para la aleatorización. Los sujetos también debían tener dolor pélvico no menstrual durante al menos cuatro días en el mes calendario anterior, definido como 35 días. Otros criterios para determinar la elegibilidad para la aleatorización incluyeron las respuestas de los sujetos en un diario electrónico cotidiano (Escala del efecto del dolor diario por endometriosis, descrita a continuación) para la dismenorrea y el dolor pélvico no menstrual en los 35 días previos a la aleatorización.

Dismenorrea y dolor pélvico no menstrual

Los criterios de valoración de la eficacia coprincipales fueron (1) la proporción de sujetos cuya dismenorrea respondió al tratamiento en el mes 3 y (2) la proporción de sujetos cuyo dolor pélvico no relacionado con la menstruación (también conocido como dolor pélvico no menstrual) respondió al tratamiento en el mes 3. La dismenorrea y el dolor pélvico no menstrual se evaluaron todos los días mediante la Escala del efecto del dolor diario por endometriosis que les pedía a los sujetos que calificaran la intensidad del dolor y su efecto en las actividades cotidianas en las últimas 24 horas del siguiente modo: ausencia de dolor, dolor leve, dolor moderado o dolor intenso (que se correlacionan con un puntaje de 0 a 3, respectivamente, y los puntajes más altos indican una mayor intensidad). Se promediaron los puntajes en el inicio y en cada mes durante un intervalo de 35 días.

Se consideraba que las mujeres respondían si tenían una reducción de la dismenorrea y del dolor pélvico no menstrual según la definición de la Tabla 12 sin aumentos en el uso de analgésicos (fármaco antiinflamatorio no esteroideo u opiáceo) para el dolor asociado a la endometriosis. El umbral para definir si las pacientes respondieron se basó en un análisis de características funcionales (receiver operating characteristic, ROC) usando la impresión global del cambio por parte de la paciente como referencia. Una mayor proporción de mujeres tratadas con 150 mg de ORILISSA una vez al día o con 200 mg de ORILISSA dos veces al día respondieron a la dismenorrea y al dolor pélvico no menstrual en comparación con el placebo en forma dependiente de la dosis en el mes 3 (*consulte la Tabla 12*).

Tabla 12. Proporción de pacientes con respuesta[†] para la dismenorrea y el dolor pélvico no menstrual en el mes 3 en los estudios EM-1 y EM-2, usando la Escala del efecto del dolor diario por endometriosis

	Estudio EM-1			Estudio EM-2		
	ORILISSA		Placebo	ORILISSA		Placebo
	150 mg una vez al día N = 248	200 mg dos veces al día N = 244	N = 373	150 mg una vez al día N = 221	200 mg dos veces al día N = 225	N = 353
Dismenorrea	46 %	76 %	20 %	43 %	72 %	23 %
Diferencia respecto del placebo	27 %**	56 %**		21 %**	50 %**	
Dolor pélvico no menstrual	50 %	55 %	36 %	50 %	58 %	37 %
Diferencia respecto del placebo	14 %**	18 %**		13 %*	21 %**	

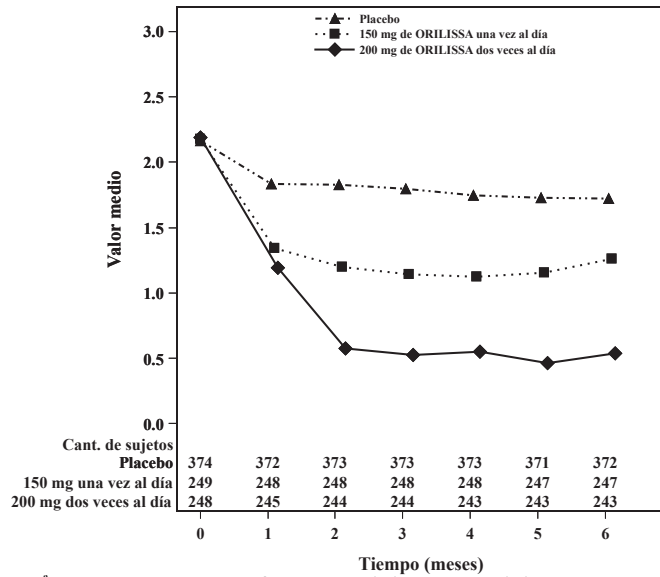
[†] Umbral de pacientes con respuesta para la dismenorrea del estudio EM-1: una disminución de al menos 0.81 puntos respecto del inicio en el puntaje de la dismenorrea; umbral de pacientes con respuesta para el dolor pélvico no menstrual: una disminución de al menos 0.36 puntos respecto del inicio en el puntaje de dolor pélvico no menstrual.
Estudio EM-2: umbral de pacientes con respuesta para la dismenorrea: una disminución de al menos 0.85 puntos respecto del inicio en el puntaje de la dismenorrea; umbral de pacientes con respuesta para el dolor pélvico no menstrual: una disminución de al menos 0.43 puntos respecto del inicio en el puntaje del dolor pélvico no menstrual.
*p ≤ 0.01 para la prueba de diferencia respecto del placebo.
**p ≤ 0.001 para la prueba de diferencia respecto del placebo.

Las mujeres de estos estudios también realizaron una autoevaluación diaria del dolor por endometriosis usando una escala de calificación numérica (numeric rating scale, NRS) que les pedía a los sujetos que calificaran su peor dolor por endometriosis durante las últimas 24 horas en una escala del 0 (ausencia de dolor) al 10 (peor dolor sufrido). En el estudio EM-1, los puntajes iniciales de la NRS fueron 5.7 para la dosis de 150 mg de ORILISSA una vez al día, 5.5 para la dosis de 200 mg de ORILISSA dos veces al día y 5.6 para el placebo. En el estudio EM-2, los puntajes iniciales de la NRS fueron 5.7

para la dosis de 150 mg de ORILISSA una vez al día, 5.3 para la dosis de 200 mg de ORILISSA dos veces al día y 5.6 para el placebo. Las mujeres que recibieron 150 mg de ORILISSA una vez al día y 200 mg de ORILISSA dos veces al día informaron una reducción estadísticamente significativa ($p < 0.001$) respecto del inicio en los puntajes de la NRS en comparación con el placebo en el mes 3 en el estudio EM-1 y el estudio EM-2 (estudio EM-1: 0.7 puntos para la dosis de 150 mg de ORILISSA una vez al día y 1.3 puntos para la dosis de 200 mg de ORILISSA dos veces al día; estudio EM-2: 0.6 puntos para la dosis de 150 mg de ORILISSA una vez al día y 1.2 puntos para la dosis de 200 mg de ORILISSA dos veces al día).

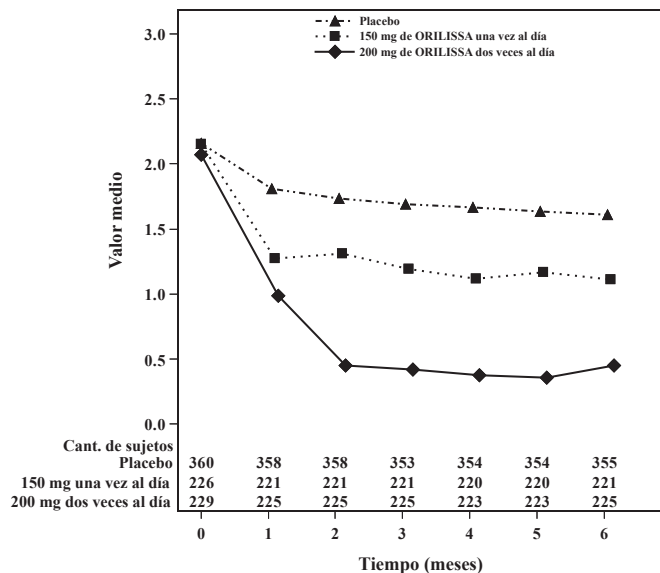
Además, ambos grupos de tratamiento con comprimidos de ORILISSA® (elagolix) mostraron mayores disminuciones medias estadísticamente significativas respecto del inicio en comparación con el placebo en los puntajes de la dismenorrea y el dolor pélvico no menstrual en el mes 6. Las Figuras 3 a 6 muestran los puntajes medios para la dismenorrea y el dolor pélvico no menstrual de los estudios EM-1 y EM-2.

Figura 3. Puntajes medios del dolor por dismenorrea^a en el estudio EM-1 durante 6 meses



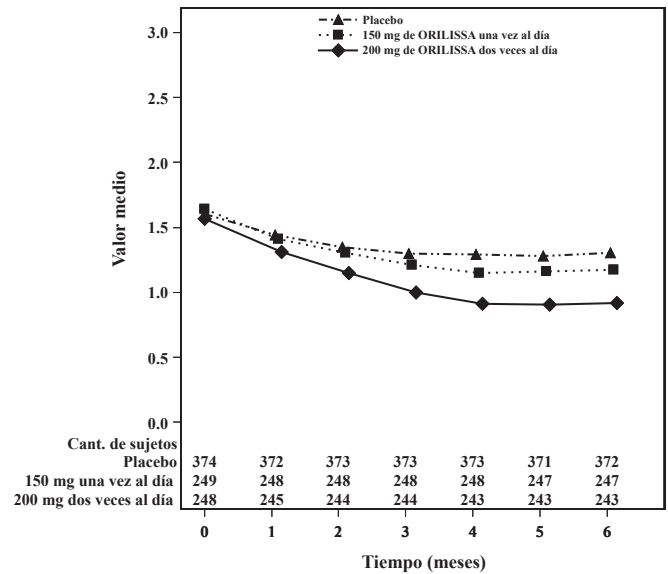
^aEvaluado según la Escala del efecto del dolor diario por endometriosis.

Figura 4. Puntajes medios del dolor por dismenorrea^a en el estudio EM-2 durante 6 meses



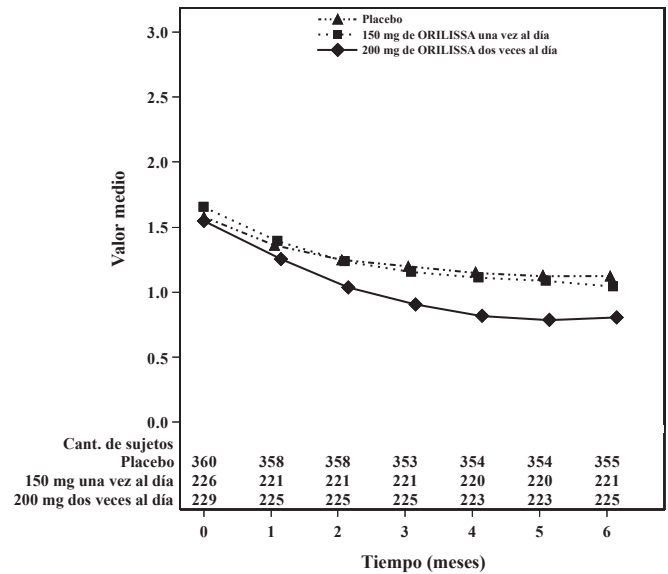
^aEvaluado según la Escala del efecto del dolor diario por endometriosis.

Figura 5. Puntajes medios del dolor pélvico no menstrual^a en el estudio EM-1 durante 6 meses



^aEvaluado según la Escala del efecto del dolor diario por endometriosis.

Figura 6. Puntajes medios del dolor pélvico no menstrual^a en el estudio EM-2 durante 6 meses

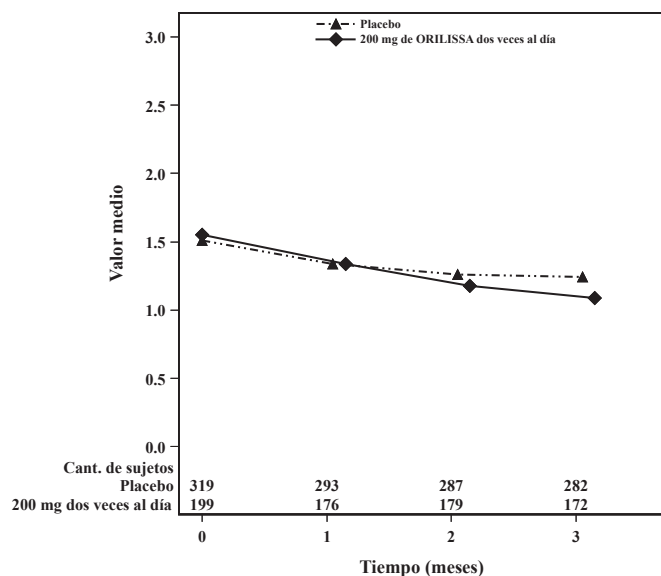


^aEvaluado según la Escala del efecto del dolor diario por endometriosis.

Dispareunia

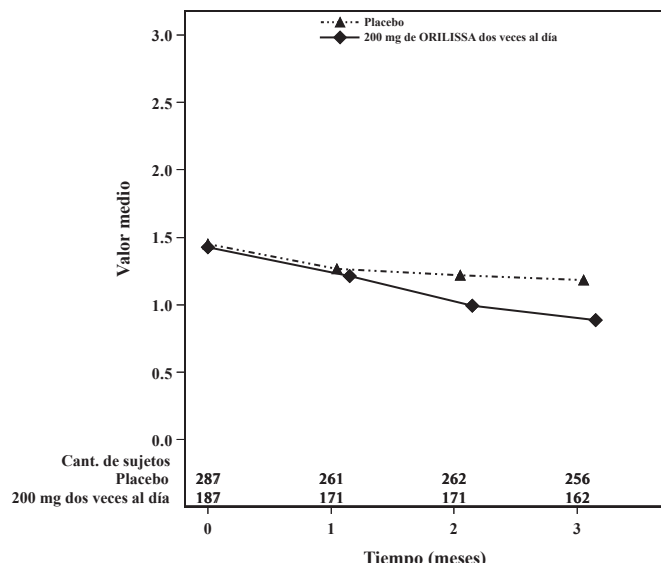
Se evaluó la dispareunia asociada a la endometriosis como criterio de valoración secundario usando la Escala del efecto del dolor diario por endometriosis que les pedía a los sujetos que calificaran el dolor que sintieron durante las relaciones sexuales en las últimas 24 horas del siguiente modo: ausencia de dolor, dolor leve, dolor moderado, dolor intenso (que se correlacionaron con un puntaje de 0 a 3, respectivamente), y los puntajes más altos indicaron una mayor intensidad) o no corresponde. En ambos estudios EM-1 y EM-2, las mujeres tratadas con 200 mg de ORILISSA dos veces al día tuvieron una mayor reducción estadísticamente significativa de la dispareunia respecto del inicio en el mes 3 que las mujeres que recibieron placebo (estudio EM-1: 0.2; estudio EM-2: 0.3). Las Figuras 7 y 8 muestran los puntajes medios a lo largo del tiempo para los estudios EM-1 y EM-2.

Figura 7. Puntajes medios de dispareunia^a en el estudio EM-1 durante 3 meses



^aEvaluado según la Escala del efecto del dolor diario por endometriosis.

Figura 8. Puntajes medios de dispareunia^a en el estudio EM-2 durante 3 meses



^aEvaluado según la Escala del efecto del dolor diario por endometriosis.

Uso de medicamentos analgésicos de rescate

En los estudios EM-1 y EM-2, el 59 % y el 60 % de las pacientes usaron analgésicos opiáceos de rescate opiáceos para el dolor en el inicio. Los analgésicos opiáceos de rescate usados en el inicio fueron principalmente hidrocodona/acetaminofeno (HC/APAP) y codeína/APAP en concentraciones de 5/300-325 mg y 30/300-500 mg. En el estudio EM-1, de todas las pacientes que recibieron opiáceos en el inicio, el 98 % y el 2 % recibieron HC/APAP y codeína/APAP, respectivamente. En el estudio EM-2, de todas las pacientes que recibieron opiáceos en el inicio, el 50 % recibieron HC/APAP y el 16 % recibieron codeína/APAP.

En la Tabla 13, se resumen otros datos relacionados con el uso de analgésicos opiáceos de rescate.

Tabla 13. Uso de analgésicos opiáceos de rescate en los estudios EM-1 y EM-2

	Estudio EM-1			Estudio EM-2		
	150 mg de ORILISSA una vez al día	200 mg de ORILISSA dos veces al día	Placebo	150 mg de ORILISSA una vez al día	200 mg de ORILISSA dos veces al día	Placebo
Comprimidos por mes en el inicio (media ± SD)	15 ±24	15 ±25	13 ±21	13 ±29	12 ±26	12 ±21
Comprimidos por mes en el inicio (mediana [mín, máx])	4 (0, 184)	4 (0, 195)	4 (0, 146)	4 (0, 236)	3 (0, 214)	4 (0, 152)

	Estudio EM-1			Estudio EM-2		
	150 mg de ORILISSA una vez al día	200 mg de ORILISSA dos veces al día	Placebo	150 mg de ORILISSA una vez al día	200 mg de ORILISSA dos veces al día	Placebo
Comprimidos por vía oral en el mes 3 (media ± SD)	12 ±29	7 ±18	10 ±17	8 ±22	5 ±14	8 ±15
Comprimidos por vía oral en el mes 3 (mediana [mín, máx])	0 (0, 251)	0 (0, 162)	2 (0, 144)	0 (0, 168)	0 (0, 136)	2 (0, 142)
Comprimidos por vía oral en el mes 6 (media ± SD)	11 ±26	7 ±17	11 ±19	7 ±19	5 ±14	8 ±15
Comprimidos por vía oral en el mes 6 (mediana [mín, máx])	0 (0, 224)	0 (0, 157)	3 (0, 185)	0 (0, 185)	0 (0, 157)	2 (0, 142)
Cantidad y % de pacientes que recibían cualquier dosis de opiáceos de rescate en el inicio y que no recibían opiáceos en el mes 3 ^b	46/150 (31 %)	59/151 (39 %)	36/211 (17 %)	44/124 (35 %)	68/134 (51 %)	54/220 (25 %)
Cantidad y % de pacientes que recibían cualquier dosis de opiáceos de rescate en el inicio y que no recibían opiáceos en el mes 6 ^c	43/149 (29 %)	66/150 (44 %)	36/211 (17 %)	50/124 (40 %)	78/134 (58 %)	70/222 (32 %)
Cantidad y % de pacientes que no recibían opiáceos de rescate en el inicio y que recibían algún opiáceo en el mes 3 ^d	9/98 (9 %)	6/93 (6 %)	17/162 (10 %)	10/97 (10 %)	10/91 (11 %)	29/133 (22 %)
Cantidad y % de pacientes que no recibían opiáceos de rescate en el inicio y que recibían algún opiáceo en el mes 6 ^e	16/98 (16 %)	6/93 (6 %)	32/161 (20 %)	13/97 (13 %)	6/91 (7 %)	32/133 (24 %)

Mín = mínimo; máx = máximo; SD = desviación estándar
 Los cálculos mensuales se basan en un intervalo de 35 días.
^bEl denominador es la cantidad de sujetos que recibían rescate con opiáceos en el inicio.
^cEl denominador es la cantidad de sujetos que no recibían rescate con opiáceos en el inicio.

No se demostró la importancia clínica de estos datos.

16 PRESENTACIÓN/ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

ORILISSA[®] (elagolix) comprimidos está disponible en dos concentraciones: 150 mg y 200 mg, que son equivalentes a 155.2 mg y 207.0 mg de elagolix sódico, respectivamente. Los comprimidos de 150 mg de ORILISSA son comprimidos recubiertos de color rosa claro, con forma oblonga, con la inscripción "EL 150" grabada en un lado. Los comprimidos de 150 mg de ORILISSA se proporcionan en blísteres divididos por semana. Cada blíster contiene 7 comprimidos que implican un suministro de producto farmacéutico para una semana. Se proporciona una caja con cuatro blísteres (en total 28 comprimidos) para un suministro de producto farmacéutico de 4 semanas (NDC 0074-0038-28). Los comprimidos de 200 mg de ORILISSA son comprimidos recubiertos de color naranja claro, con forma oblonga, con la inscripción "EL 200" grabada en un lado. Los comprimidos de 200 mg se proporcionan en blísteres divididos por semana. Cada blíster contiene 14 comprimidos que implican un suministro de producto farmacéutico para una semana. Se proporciona una caja con cuatro blísteres (en total 56 comprimidos) para un suministro de producto farmacéutico de 4 semanas (NDC 0074-0039-56). Almacenar entre 2 °C y 30 °C (36 °F y 86 °F).

Deshágase de cualquier 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

Indique a las pacientes que lean el prospecto para pacientes aprobado por la FDA (Guía del medicamento).

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 (*consulte Advertencias y precauciones [5.1]*).

Cambio en el patrón de sangrado menstrual, anticoncepción y embarazo

Informe a las mujeres que ORILISSA puede retrasar el reconocimiento de un embarazo ya que puede reducir la cantidad, intensidad o duración del sangrado menstrual. Recomiende a las pacientes que usen anticonceptivos no hormonales eficaces mientras toman ORILISSA y que interrumpan la administración de ORILISSA si se les confirma un embarazo. Indique a las mujeres embarazadas que hay un registro de embarazos que monitorea los resultados en las mujeres que queden embarazadas mientras reciben tratamiento con ORILISSA. Informe a las pacientes que pueden inscribirse llamando al 1-833-782-7241 (*consulte Advertencias y precauciones [5.2] y Uso en poblaciones específicas [8.1]*).

Pensamientos suicidas, conducta suicida 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 ORILISSA. Indique a las pacientes que busquen atención médica de inmediato si tienen pensamientos y conductas suicidas y para aparición de depresión o empeoramiento de la depresión, ansiedad u otros cambios del estado de ánimo que busquen atención médica de inmediato (*consulte Advertencias y precauciones [5.3]*).

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 [5.4]*).

Instrucciones de dosis omitidas de ORILISSA

Informe a la paciente que, si omite una dosis de ORILISSA, debe tomar la dosis omitida en el mismo día tan pronto la recuerden y que luego debe retomar el cronograma de dosificación habitual:

- 150 mg una vez al día: no se debe tomar más de 1 comprimido por día.
- 200 mg dos veces al día: no se deben tomar más de 2 comprimidos por día.

Instrucciones de eliminación de ORILISSA

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

ORILISSA es una marca comercial de AbbVie Inc.

© 2021 AbbVie Inc. Todos los derechos reservados.

Ref.: 20066730 Febrero 2021

LAB-4551 VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS

LAB-4556 VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL

abbvie

GUÍA DEL MEDICAMENTO
Comprimidos de ORILISSA®
(elagolix)
para administración oral

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

ORILISSA puede provocar efectos secundarios graves, que incluyen:

- **Pérdida ósea (disminución de la densidad mineral ósea).**
 - Mientras tome ORILISSA, 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 ORILISSA, su densidad ósea puede mejorar después de que deje de tomar ORILISSA, 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, su proveedor de atención médica puede limitar la duración de su tratamiento con ORILISSA.
 - 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.
 - Si usted tiene afecciones o toma otros medicamentos que pueden provocar pérdida ósea, o si se fracturó un hueso luego de una lesión mínima o sin haber sufrido una lesión, es posible que su proveedor de atención médica le solicite una radiografía denominada DXA para determinar su densidad mineral ósea.
- **Efectos en el embarazo.**
 - **No tome ORILISSA** si está intentando quedar embarazada o si está embarazada. Podría incrementar el riesgo de una pérdida prematura del embarazo.
 - **Si cree que está embarazada**, deje de tomar ORILISSA de inmediato y llame a su proveedor de atención médica.
 - Si queda embarazada mientras está tomando ORILISSA, la alentamos a 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 para inscribirse en este registro.
 - ORILISSA puede modificar sus períodos menstruales (sangrado irregular o manchado, una disminución del sangrado menstrual o ausencia total de sangrado), lo que le dificultará saber si está embarazada. Esté pendiente de otros signos de embarazo, como sensibilidad en las mamas, aumento de peso y náuseas.
 - ORILISSA no evita el embarazo. Necesitará usar un método anticonceptivo eficaz mientras toma ORILISSA y durante 28 días después de dejar de tomar este medicamento. Ejemplos de métodos eficaces pueden incluir preservativos o espermicida, que no contienen hormonas.
 - Las píldoras anticonceptivas que contienen estrógeno pueden hacer que ORILISSA sea menos eficaz. Se desconoce si ORILISSA tendrá efecto si toma anticonceptivos que solo tienen progestina, como inyecciones o implantes.
 - Hable con su proveedor de atención médica sobre qué métodos anticonceptivos usar durante el tratamiento con ORILISSA. Su proveedor de atención médica puede modificar el método anticonceptivo que usted usa antes de que comience a tomar ORILISSA.

¿Qué es ORILISSA?

ORILISSA es un medicamento de venta con receta que se usa para tratar el dolor de moderado a intenso asociado a la endometriosis. Se desconoce si ORILISSA es seguro y eficaz en niñas.

No tome ORILISSA si:

- está embarazada;
- tiene osteoporosis;
- tiene una enfermedad hepática intensa;
- está tomando medicamentos llamados inhibidores de polipéptidos transportadores de aniones orgánicos (OATP) 1B1, inhibidores que se sabe o se espera que aumenten significativamente los niveles sanguíneos de elagolix (el ingrediente activo de ORILISSA). Consulte a su proveedor de atención médica si no está seguro si está tomando uno de estos medicamentos;
- ha tenido una reacción alérgica grave a ORILISSA o a cualquiera de los ingredientes de ORILISSA. Consulte al final de esta Guía del medicamento la lista completa de ingredientes de ORILISSA. Consulte a su proveedor de atención médica si no está segura.

Antes de tomar ORILISSA, informe a su proveedor de atención médica sobre todas sus afecciones médicas, incluso si:

- tiene o tuvo fracturas óseas u otras afecciones que pueden producir problemas óseos;
- tiene o ha tenido depresión, problemas con el estado de ánimo o pensamientos o comportamiento suicidas;
- tiene problemas de hígado;
- cree que puede estar embarazada. Debe evitar quedar embarazada mientras toma ORILISSA;
- si está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si ORILISSA pasa a la leche materna. Hable con su proveedor de atención médica sobre la mejor forma de alimentar a su bebé si toma ORILISSA.

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.

Informe especialmente a su proveedor de atención médica si utiliza:

- anticonceptivos que contienen hormonas. Su proveedor de atención médica puede recomendarle cambiar su método anticonceptivo.

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 ORILISSA?

- Tome ORILISSA exactamente como le indica su proveedor de atención médica.
- Su proveedor de atención médica le dará una prueba para la detección del embarazo antes de que empiece a tomar ORILISSA o le pedirá que comience a tomar ORILISSA en el lapso de los 7 días posteriores a comenzar su período.
- Si su proveedor de atención médica le receta:
 - 150 mg de ORILISSA (un comprimido rosa), tómelo 1 vez al día
 - 200 mg de ORILISSA (un comprimido naranja), tómelo 2 veces al día
- Tome ORILISSA, aproximadamente, a la misma hora cada día con o sin alimentos.
- Si toma una cantidad excesiva de ORILISSA, 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 ORILISSA:
 - **150 mg (1 vez al día)**, tómela tan pronto como lo recuerde siempre y cuando sea en el mismo día. **No** tome más de 1 comprimido al día.
 - **200 mg (2 veces al día)**, tómela tan pronto como lo recuerde siempre y cuando sea en el mismo día. **No** tome más de 2 comprimidos al día.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de ORILISSA?

ORILISSA puede provocar efectos secundarios graves, que incluyen:

- Consulte la sección “¿Cuál es la información más importante que debo saber acerca de ORILISSA?”
- **Pensamientos suicidas, conducta suicida y empeoramiento del estado de ánimo.** ORILISSA 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 los siguientes 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

Usted o su cuidador deben prestar atención a cualquier cambio, especialmente cambios repentinos en el estado de ánimo, el comportamiento, 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:**

- color amarillo en la piel o en la parte blanca de los ojos (ictericia);
- orina de color ámbar oscuro;
- cansancio (fatiga o agotamiento);
- náuseas y vómitos;
- hinchazón generalizada;
- dolor en la parte superior derecha del estómago (abdomen);
- formación de moretones con facilidad.

Los efectos secundarios más frecuentes de ORILISSA incluyen: sofocos y sudoración nocturna, dolor de cabeza, náuseas, dificultad para dormir, ausencia del período menstrual, ansiedad, dolor articular, depresión y cambios en el estado de ánimo.

Estos no son todos los efectos secundarios posibles de ORILISSA. Llame a su médico para recibir asesoramiento médico acerca de los efectos secundarios.

Puede informar los efectos secundarios a la FDA llamando al 1-800-FDA-1088.

¿Cómo debo almacenar ORILISSA?

- Almacene ORILISSA entre 36 °F y 86 °F (entre 2 °C y 30 °C).
- **No** guarde medicamentos que estén vencidos o que ya no necesite.
- Tire (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 más información sobre cómo desechar ORILISSA de forma correcta.
- **No** tire ORILISSA por el inodoro.
- **Mantenga ORILISSA y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

Información general sobre el uso seguro y eficaz de ORILISSA.

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

¿Cuáles son los ingredientes de ORILISSA?

Ingrediente activo: elagolix.

Excipientes de los comprimidos de 150 mg: manitol, carbonato de sodio monohidratado, almidón pregelatinizado, povidona, estearato de magnesio, alcohol de polivinilo, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y tinte color carmín.

Excipientes de los comprimidos de 200 mg: manitol, carbonato de sodio monohidratado, almidón pregelatinizado, povidona, estearato de magnesio, alcohol de polivinilo, dióxido de titanio, polietilenglicol, talco y óxido de hierro rojo.

Fabricado por
AbbVie, Inc.
North Chicago, IL 60064
Ref.: 20066730

Para obtener más información, visite el sitio www.orilissa.com o llame al 1-844-674-3676.

Esta Guía del medicamento fue aprobada por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos.
Revisado: Febrero 2021

LAB-4551 **VERSIÓN MAESTRA EN INGLÉS**

LAB-4556 **VERSIÓN MAESTRA EN ESPAÑOL**

abbvie