

אפריל 2021

רופא/ה נכבד/ה,

רוקח/ת נכבד/ה,

Orilissa 150mg הנדון:
אורליסה 150 מ"ג

Orilissa 200mg
אורליסה 200 מ"ג

Film coated Tablets

אורליסה 150 מ"ג: חומר פעיל- Elagolix (as sodium) 150 mg

אורליסה 200 מ"ג: חומר פעיל- Elagolix (as sodium) 200 mg

צורת מתן: Per os.

ההתוויה המאושרת לתכשיר:

Orilissa is indicated for the management of moderate to severe pain associated with endometriosis.

חברת AbbVie Biopharmaceuticals Ltd מודיעה בזאת כי העלונים לצרכן ולרופא של התכשיר אורליסה 150, 200 מ"ג עודכנו.

בהודעה זו מצוינים סעיפים בהם נעשה שינוי מהותי או שינוי המהווה החמרה. שינויים מסומנים **בצבע כחול** (שינוי שהינו הוספה מסומן בקו תחתון, מחיקה מסומנת בקו אמצעי). עדכונים נוספים אשר אינם מהווים החמרה או שאינם מהותיים, אינם נכללים בהודעה זו.

העלון לצרכן עודכן בסעיפים הבאים:

2. לפני השימוש בתרופה

אין להשתמש בתרופה אם:

- הינך רגישה (אלרגית) לאלגוליקס או לכל אחד מהמרכיבים הנוספים אשר מכילה התרופה (המפורטים בסעיף 6). [\(למידע מפורט של תסמיני רגישות יתר יש לעיין בסעיף 4 "תופעות לוואי"\).](#)

- הינך בהיריון או עשויה להיות בהיריון.

...

- הינך נוטלת תרופות [הנקראות מעכבי פוליפפטידים ממשפחת מובילי אניון אורגני](#) [\[organic anion transporting polypeptide – OATP\]1B1](#) אשר ידועות או צפויות להעלות באופן משמעותי את רמות אלגוליקס (החומר הפעיל באורליסה) בדם. [כגון ציקלוספורין או גמפיברוזיל.](#)

...

אזהרות מיוחדות הנוגעות לשימוש בתרופה אוריליסה עלולה לגרום לתופעות לוואי חמורות הכוללות:

- **ירידה בצפיפות העצם**
 - במהלך נטילת אוריליסה, רמות האסטרוגן שלך יהיו נמוכות. רמות נמוכות של אסטרוגן יכולות להוביל לירידה בצפיפות העצם.
 - אם יש לך ירידה בצפיפות העצם בעת הטיפול עם אוריליסה, צפיפות העצם שלך יכולה להשתפר לאחר שתפסיקי ליטול אוריליסה אך ייתכן ולא יתקיים שיקום מלא של צפיפות העצם. לא ידוע האם שינויים אלו בעצם עלולים להעלות את הסיכון לשברים בעצמות בעתיד. עקב כך, הרופא שלך עלול להגביל את משך השימוש שלך באוריליסה.
 - הרופא שלך עשוי לייעץ לך ליטול ויטמין D ותוספי סידן על מנת למנוע זאת.

...

- **אינטראקציה עם אמצעי מניעה הורמונליים**
 - אוריליסה אינה מונעת הריון. תצטרכי להשתמש באמצעי מניעה יעילים שאינם מכילים הורמונים כגון קונדומים או קוטלי זרע בזמן הטיפול באוריליסה ולמשך 28 ימים לאחר הפסקת הטיפול באוריליסה (ראה תת-סעיף "הריון והנקה").
- **אפשרות להפחתה של יעילות אוריליסה כאשר ניתנת בשילוב עם תרופות למניעת הריון-אמצעי מניעה המכילות-אסטרוגן**

...

- לפני נטילת אוריליסה, ספרי לרופא שלך, לרוקח אם:
 - יש לך או היה לך שבר בעצמות: א
 - שהינך סובלת מבעיה רפואית-אחרת או שאת נוטלת תרופות שעלולות לגרום לירידה בצפיפות העצם/לבעיות בעצמות.

...

- **ספרי לרופא שלך בייחוד אם את נוטלת:**
 - אמצעי מניעה הורמונליים. ייתכן והרופא שלך יעץ לך לשנות את אמצעי מניעת הריון שלך.

אינטראקציות/תגובות בין תרופתיות

- אם את לוקחת, או אם לקחת לאחרונה, תרופות אחרות כולל תרופות ללא מרשם ותוספי תזונה, ספרי על כך לרופא או לרוקח. במיוחד אם את לוקחת:

...

- אמצעי מניעה הורמונליים (לדוגמא: תרופות למניעת הריון משולבות הורמונים כגון: אתינילאסטרדיול/לבונורגסטרל הניטלות דרך הפה).

...

הריון והנקה
השפעות על הריון

...

- אוריליסה אינה מונעת הריון. עלייך להשתמש באמצעי מניעה יעילים- שאינם מכילים הורמונים- כגון קונדומים או קוטלי זרע, במהלך נטילת אוריליסה ולמשך 28 שבוע-אחד ימים לאחר הפסקת הטיפול-נטילת-באוריליסה. דוגמאות לשיטות יעילות לכולל קונדומים או קוטלי זרע שאינם מכילים הורמונים.

...

...

תופעות לוואי שכיחות מאוד (very common) (תופעות שמופיעות ביותר ממשמש 1 מעשרה):

- גלי חום או הזעות לילה

...

תופעות לוואי ששכיחותן אינה ידועה:

....

- תגובות של רגישות יתר (כולל תגובה אנפילקטית, אנגיואדמה וסרפדת) - סימנים של תגובות אלרגיות חמורות אשר עלולות לכלול נפיחות של השפתיים, פנים, או קושי בנשימה, גרד, אודם או נפיחות בעור.
- הידקקות של רירית הרחם

העלון לרופא עודכן בסעיפים הבאים:

5. CONTRAINDICATIONS

ORILISSA is contraindicated in women:

- With **H**ypersensitivity to the active substance or to any of the excipients listed in section 16. Reactions have included anaphylaxis and angioedema [see Adverse Reactions (7.2)].

...

- ~~With concomitant use of strong Taking inhibitors of~~ organic anion transporting polypeptide (OATP) 1B1 ~~inhibitors (e.g., cyclosporine and gemfibrozil) (a hepatic uptake transporter) that are known or expected to significantly increase elagolix plasma concentrations [see Drug Interactions (8.2)]~~

6. WARNINGS AND PRECAUTIONS

...

6.5. Interactions with Hormonal Contraceptives

Advise women to use effective non-hormonal contraceptives during treatment with ORILISSA and for 28 days after discontinuing ORILISSA [see Use in Specific Populations (9.1, 9.3), Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)].

Increase in Estrogen Exposure and Potential Associated Increased Risks When ORILISSA 200 mg Twice Daily is Taken With Combined Hormonal Contraceptives

Co-administration of a combined oral contraceptive (COC) (containing 20 mcg ethinyl estradiol/0.1 mg levonorgestrel) following administration of ORILISSA 200 mg twice daily for 14 days increases the plasma ethinyl estradiol concentration by 2.2-fold compared to this COC alone. ORILISSA 200 mg twice daily co-administered with a COC containing ethinyl estradiol may lead to increased risk of ethinyl estradiol-related adverse events including thromboembolic disorders and vascular events and is not recommended [see Drug Interactions (7.1), Clinical Pharmacology (12.3)].

Potential for Reduced Efficacy with Estrogen-Containing Contraceptives of Progestin-Containing Hormonal Contraceptives

Co-administration of ORILISSA 200 mg twice daily and a COC containing 0.1 mg levonorgestrel decreases the plasma concentrations of levonorgestrel by 27%, potentially affecting contraceptive efficacy. Co-administration of ORILISSA with COCs containing norethindrone acetate did not show reduction in plasma concentrations of norethindrone [see Drug Interactions (8.1), Clinical Pharmacology (12.3)].

Co-administration of ORILISSA with progestin-containing intrauterine contraceptive systems has not been studied.

Reduced efficacy of ORILISSA

Based on the mechanism of action of ORILISSA, estrogen containing contraceptives are expected to reduce the efficacy of ORILISSA. The effect of progestin-only contraceptives on the efficacy of ORILISSA is unknown. ~~Advise women to use non-hormonal contraceptives during treatment with ORILISSA and for one week after discontinuing ORILISSA [see Use in Specific Populations (9.1, 9.3), Drug Interactions (7.3), Clinical Pharmacology (12.3)].~~

7. ADVERSE REACTIONS

...

7.1. Clinical Trials Experience

...

Table 2. Percentage of Subjects in Studies EM-1 and EM-2 with Treatment-Emergent Adverse Reactions Occurring in at Least 5% of Subjects (either ORILISSA Dose Group) and at a Greater Incidence than with Placebo

	ORILISSA 150 mg Once Daily N=475	ORILISSA 200 mg Twice Daily N=477	Placebo N=734
	%	%	%
Hot Flush or Night Sweats	24	46	9

....

Endometrial Effects

~~Endometrial biopsies were performed in subjects in Study EM-1 and its extension at Month 6 and Month 12. These biopsies showed a dose-dependent decrease in proliferative and secretory biopsy patterns and an increase in quiescent/minimally-stimulated biopsy patterns. There were no abnormal biopsy findings on treatment, such as endometrial hyperplasia or cancer.~~

Based on transvaginal ultrasound, during the course of a 3-month menstrual cycle study in healthy women, ORILISSA 150 mg once daily and 200 mg twice daily resulted in a dose-dependent decrease from baseline in mean endometrial thickness.

...

7.2 Postmarketing Experience

The following adverse reactions have been identified during post-approval use of ORILISSA. Because these reactions are reported voluntarily from a population of uncertain size, it is not always possible to reliably estimate their frequency or establish a causal relationship to drug exposure.

Immune system disorders: hypersensitivity reactions (including anaphylaxis, angioedema, and urticaria).

...

8. DRUG INTERACTIONS

8.1. Potential for ORILISSA to Affect Other Drugs

...

Table 7. Drug Interactions: Effects of ORILISSA on Other Drugs

Concomitant Drug Class: Drug Name	Effect on Plasma Exposure of Concomitant Drug	Clinical Recommendations
Cardiac glycosides: digoxin	↑ digoxin	<u>Increase monitoring of digoxin concentrations and potential signs and symptoms of clinical toxicity when initiating ORILISSA in patients who are taking digoxin. If ORILISSA is discontinued, increase monitoring of digoxin concentrations.</u>
Benzodiazepines: oral midazolam	↓ midazolam	<u>Consider increasing the dose of midazolam by no more than 2-fold and individualize midazolam therapy based on the patient's response.</u>
Statins: rosuvastatin	↓ rosuvastatin	<u>Monitor lipid levels and adjust the dose of rosuvastatin, if necessary.</u>
...		
<u>Combined hormonal contraceptives:</u> <u>oral ethinyl estradiol/levonorgestrel</u>	<u>↑ ethinyl estradiol</u> <u>↓ levonorgestrel</u>	<u>Advise women to use effective non-hormonal contraception during treatment with ORILISSA and for 28 days after discontinuing ORILISSA.</u>
...		

8.2 Potential for Other Drugs to Affect ORILISSA

...

Co-administration of ORILISSA with ~~drugs that induce strong~~ CYP3A ~~inducers~~ may decrease elagolix plasma concentrations and may result in a decrease of the therapeutic effects of ORILISSA.

Concomitant use of ORILISSA 200 mg twice daily and rifampin is not recommended. Limit concomitant use of ORILISSA 150 mg once daily and rifampin to 6 months.

The effect of concomitant use of P-gp inhibitors or inducers on the pharmacokinetics of ORILISSA is unknown. ~~Co-administration of ORILISSA with drugs OATP1B1 inhibitors~~ that ~~inhibit OATP1B1~~ may be known or expected to significantly increase elagolix plasma concentrations. ~~Concomitant use of ORILISSA and strong OATP1B1 inhibitors (e.g., cyclosporine and gemfibrozil) is~~ are contraindicated due to increased risk of elagolix-associated adverse reactions [see Contraindications (4)].

...

9. USE IN SPECIFIC POPULATIONS

9.1. Pregnancy

Risk Summary

...

~~The background risk for major birth defects and miscarriage in the indicated population are unknown. In the U.S. general population, the estimated background risk of major birth defects and miscarriage in clinically recognized pregnancies is 2% to 4% and 15% to 20%, respectively.~~

...

9.3. Females and Males of Reproductive Potential

...

Pregnancy Testing

ORILISSA may delay the ability to recognize the occurrence of a pregnancy because it may reduce the intensity, duration, and amount of menstrual bleeding. Exclude pregnancy before initiating treatment with ORILISSA. Perform pregnancy testing if pregnancy is suspected during treatment with ORILISSA and discontinue treatment if pregnancy is confirmed [see Contraindications (5) and -Warnings and Precautions (6.2)].

Contraception

Advise women to use effective non-hormonal contraception during treatment with ORILISSA and for ~~one week~~ 28 days after discontinuing ORILISSA [see Warnings and Precautions (6.2) ~~and Drug Interactions (8.3)~~].

...

12.3 Pharmacokinetics

...

Table 10. Drug Interactions: Change in Pharmacokinetics of Elagolix in the Presence of Co-administered Drugs

Co-administered Drug	Regimen of Co-administered Drug	Regimen of Elagolix	N	Ratio (90% CI)*	
...					
Rifampin [#]	600 mg single dose	150 mg single dose	12	4.37 (3.62 – 5.28)	5.58 (4.88 – 6.37)
	600 mg once daily			2.00 (1.66 – 2.41)	1.65 (1.45 – 1.89)
...					
<p>[#] A single dose of 600 mg rifampin inhibits OATP1B1; 600 mg once daily dose of rifampin inhibits OATP1B1 and induces CYP3A.</p>					

...

Table 11. Drug Interactions: Change in Pharmacokinetics of Co-administered Drug in the Presence of Elagolix

Co-administered Drug	Regimen of Co-administered Drug	Regimen of Elagolix	N	Ratio (90% CI)*	
				C _{max}	AUC
...					
Ethinyl Estradiol	Ethinyl estradiol 20 mcg/Levonorgestrel 0.1 mg single dose	200 mg twice daily x 15 days	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)

...

No clinically significant changes [were observed in exposures of](#) sertraline, ~~[or fluconazole exposures were observed](#)~~, or [bupropion](#) when co-administered with elagolix.

12.4 Pharmacogenomics

Hepatic uptake Disposition of elagolix involves the OATP 1B1 transporter protein. Higher plasma concentrations of elagolix have been observed in groups of patients who have two reduced function alleles of the gene that encodes OATP 1B1 (SLCO1B1 521T>C) (these patients are likely to have reduced hepatic uptake of elagolix and thus, higher plasma elagolix concentrations). The frequency of this SLCO1B1 521 C/C genotype is generally less than 5% in most racial/ethnic groups. Subjects with this genotype are expected to have a 78% mean increase in elagolix concentrations compared to subjects with normal transporter function (i.e., SLCO1B1 521T/T genotype). Adverse effects of elagolix have not been fully evaluated in subjects who have two reduced function alleles of the gene that encodes OATP1B1 (SLCO1B1 521T>C).

...

העלונים לרופא ולצרכן נשלחו למאגר התרופות שבאתר משרד הבריאות, וניתן לקבלם מודפסים על ידי פניה לבעל הרישום, AbbVie Biopharmaceuticals Ltd, רחוב החרש 4, הוד השרון או בטלפון 7909600 – 09.

בברכה,

מגר' אלינור אטיאס

רוקחת ממונה