

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTS

PrORILISSA®

élagolix (sous forme d'élagolix sodique)

Comprimés à 150 mg et à 200 mg, voie orale

Antagoniste du récepteur de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) (Code ATC :
H01CC03)

Corporation AbbVie

8401, route Transcanadienne

Saint-Laurent (Québec) H4S 1Z1

Date d'autorisation initiale :

4 octobre 2018

Date de révision :

5 août 2021 (avis de conformité)

Numéro de contrôle de la présentation : 250668

Présentation de changements de niveau III : 29 octobre 2021

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

Section	Date
2 Contre-indications	août 2021
7 Mises en garde et précautions, Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes	août 2021

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	4
4.1 Considérations posologiques.....	4
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique.....	5
4.3 Reconstitution.....	5
4.4 Administration	5
4.5 Dose omise.....	6
5 SURDOSAGE	6
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	6
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières	10
7.1.1 Femmes enceintes	10
7.1.2 Femmes qui allaitent.....	11
7.1.3 Enfants.....	11
7.1.4 Personnes âgées.....	11
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	11
8.1 Aperçu des effets indésirables.....	11
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	12

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques	13
8.4	Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	16
8.5	Effets indésirables observés après la commercialisation	16
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	17
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	17
9.3	Interactions médicament-comportement.....	17
9.4	Interactions médicament-médicament	17
9.5	Interactions médicament-aliment	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	22
9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire.....	22
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1	Mode d'action	22
10.2	Pharmacodynamie	23
10.3	Pharmacocinétique	23
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT	25
12	PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT	25
	PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	26
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	26
14	ÉTUDES CLINIQUES	27
14.1	Plan et caractéristiques démographiques des études cliniques.....	27
14.2	Résultats des études	29
15	MICROBIOLOGIE.....	33
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	33
	RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES	37

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ORLISSA (élagolix) est indiqué pour le traitement des douleurs modérées à intenses associées à l'endométriose.

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ORLISSA n'ont pas été établies chez les patientes de moins de 18 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : ORLISSA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées et n'a pas été étudié chez des femmes de plus de 65 ans.

2 CONTRE-INDICATIONS

ORLISSA est contre-indiqué dans les cas suivants :

- Patientes qui présentent une hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients de la préparation, y compris les ingrédients non médicinaux, ou à l'un des composants du contenant. Les réactions observées comprenaient l'anaphylaxie et l'œdème de Quincke (angio-œdème) (voir **8 EFFETS INDÉSIRABLES**). Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section **6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT**.
- Femmes enceintes, qui soupçonnent l'être ou qui pourraient le devenir au cours du traitement.
- Femmes qui présentent des saignements vaginaux non diagnostiqués.
- Femmes atteintes d'ostéoporose, en raison du risque d'aggravation de la perte osseuse.
- Femmes atteintes d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh) (voir **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**).
- Utilisation concomitante d'ORLISSA et de puissants inhibiteurs du polypeptide de transport d'anions organiques (OATP) 1B1 (p. ex. cyclosporine et gemfibrozil), en raison du risque d'augmentation de la concentration plasmatique d'ORLISSA.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Les femmes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces ne contenant pas d'œstrogènes pendant le traitement par ORLISSA.
- Le traitement par ORLISSA doit être amorcé au moment de l'écoulement menstruel pour réduire le risque de grossesse non diagnostiquée. Il faut exclure la possibilité d'une grossesse avant de commencer le traitement par ORLISSA.
- Durant les études cliniques, l'exposition à ORLISSA n'a pas dépassé 12 mois et, par conséquent, l'innocuité et l'efficacité du médicament au-delà de cette période n'ont pas été établies. Étant

donné que le traitement par ORLISSA est associé à une perte de densité minérale osseuse (DMO) proportionnelle à la dose, la durée de l'utilisation d'ORLISSA à 200 mg 2 fois par jour devrait être limitée à 6 mois.

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

ORLISSA est offert en comprimés dosés à 150 mg (à prendre 1 fois par jour) et à 200 mg (à prendre 2 fois par jour) administrés par voie orale.

Il faut utiliser la dose efficace la plus faible en fonction de la gravité des symptômes et des objectifs du traitement (voir **14 ÉTUDES CLINIQUES**). L'administration d'ORLISSA cause une diminution liée à la dose des taux d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH), ce qui provoque une diminution des taux sanguins d'estradiol et de progestérone, des hormones sexuelles ovariennes. La réduction des taux de LH et de FSH débute quelques heures après l'administration et elle est rapidement réversible après l'arrêt du traitement par ORLISSA (voir **10.1 Mode d'action**).

L'innocuité et l'efficacité d'ORLISSA n'ont pas été établies chez les patientes de moins de 18 ans.

Aucun ajustement posologique d'ORLISSA n'est requis chez les femmes qui présentent une insuffisance hépatique légère (classe A de Child-Pugh). L'administration d'ORLISSA à raison de 150 mg 1 fois par jour est la posologie recommandée chez les femmes qui présentent une insuffisance hépatique modérée (classe B de Child-Pugh), et la durée du traitement doit être limitée à 6 mois; la posologie de 200 mg 2 fois par jour n'est pas recommandée chez ces dernières. ORLISSA est contre-indiqué chez les femmes atteintes d'une insuffisance hépatique grave (classe C de Child-Pugh). Voir **2 CONTRE-INDICATIONS** et **10.3 Pharmacocinétique**.

Aucun ajustement posologique d'ORLISSA n'est requis chez les femmes qui présentent une insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré de gravité, ou une néphropathie terminale (y compris les femmes dialysées). Voir **10.3 Pharmacocinétique**.

Modification de la dose chez les enfants (< 18 ans)

Santé Canada n'a pas autorisé d'indication chez les enfants (voir Erreur ! Source du renvoi introuvable. **Enfants**).

Modification de la dose chez les personnes âgées (> 65 ans)

ORLISSA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées et n'a pas été étudié chez les femmes de plus de 65 ans.

4.3 Reconstitution

Sans objet.

4.4 Administration

ORLISSA doit être pris environ à la même heure chaque jour, avec ou sans nourriture.

4.5 Dose omise

Il faut dire à la femme qui omet de prendre une dose d'ORLISSA de la prendre dès qu'elle se rend compte de son omission, pourvu que ce soit au cours de la même journée. Elle doit ensuite reprendre le schéma posologique habituel :

150 mg 1 fois par jour : sans dépasser 1 comprimé par jour;

200 mg 2 fois par jour : sans dépasser 2 comprimés par jour.

5 SURDOSAGE

Dans les cas de surdosage, surveiller l'état de la patiente afin de déceler tout signe ou symptôme d'effet indésirable et instaurer immédiatement un traitement symptomatique approprié.

Pour la prise en charge d'une surdose soupçonnée, veuillez communiquer avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau 1 – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d'administration	Forme pharmaceutique/ teneur/composition	Ingrédients non médicinaux
orale	comprimé à 150 mg (équivalent à 155,2 mg d'élagolix sodique)	rouge carmin foncé, stéarate de magnésium, mannitol, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, povidone, amidon prégélatinisé, carbonate de sodium monohydraté, talc et dioxyde de titane
	comprimé à 200 mg (équivalent à 207,0 mg d'élagolix sodique)	oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium, mannitol, polyéthylèneglycol, alcool polyvinylique, povidone, amidon prégélatinisé, carbonate de sodium monohydraté, talc et dioxyde de titane

ORLISSA est offert sous forme de comprimés enrobés dosés à 150 mg et à 200 mg.

Les comprimés ORLISSA à 150 mg sont rose pâle, de forme oblongue, portant l'inscription « EL 150 » gravée sur une face. Ils sont offerts en étui hebdomadaire contenant 7 comprimés, pour 1 semaine de traitement chacun. Ils sont également offerts dans une boîte renfermant 4 étuis hebdomadaires, pour un total de 28 comprimés (4 semaines de traitement).

Les comprimés ORLISSA à 200 mg sont orange pâle, de forme oblongue, portant l'inscription « EL 200 » gravée sur une face. Ils sont offerts en étui hebdomadaire contenant 14 comprimés, pour 1 semaine de traitement chacun. Ils sont également offerts dans une boîte renfermant 4 étuis hebdomadaires, pour un total de 56 comprimés (4 semaines de traitement).

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

ORLISSA n'est pas un médicament contraceptif. Par conséquent, les femmes doivent utiliser une méthode de contraception efficace ne contenant pas d'œstrogènes durant le traitement par ORLISSA. Si une grossesse est soupçonnée, le traitement par ORLISSA doit être interrompu jusqu'à ce qu'un diagnostic de grossesse ait été exclu (voir la sous-section **Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes, Reproduction**).

Système endocrinien et métabolisme

Diminution de la densité minérale osseuse

ORLISSA provoque une diminution liée à la dose de la DMO. La perte de DMO s'accroît avec la durée de l'utilisation d'ORLISSA et peut ne pas être entièrement réversible après l'arrêt du traitement. L'effet de ces diminutions de DMO sur la santé osseuse à long terme et le risque futur de fractures est inconnu. Il faut envisager d'évaluer la DMO chez les patientes ayant des antécédents de fracture résultant d'un traumatisme léger ou d'autres facteurs de risque d'ostéoporose ou de perte osseuse, et ne pas utiliser le médicament chez les femmes atteintes d'ostéoporose. Limiter la durée de l'utilisation afin de réduire l'ampleur de la perte osseuse. Voir **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques. Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, douleurs à l'abdomen, constipation**

Examens : gain pondéral

Troubles du système nerveux : étourdissements

Troubles psychiatriques : dépression, irritabilité, baisse de la libido, sautes d'humeur

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : sueurs nocturnes

Diminution de la densité minérale osseuse

Aucune étude clinique n'a été réalisée pour évaluer l'effet d'ORLISSA sur la DMO au-delà de 12 mois. Si l'utilisation d'ORLISSA se poursuit pendant plus de 12 mois, il est recommandé d'évaluer la DMO par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA ou DEXA). Si le score Z de la DMO est inférieur à -2,0, interrompre le traitement par ORLISSA. La diminution de la DMO chez les femmes non ménopausées devrait être prise en considération lors de l'évaluation du rapport risques-bienfaits chez celles qui reçoivent un traitement par ORLISSA.

Envisager l'évaluation de la DMO avant 12 mois chez les patientes qui présentent un risque plus élevé de diminution de la DMO. Les facteurs de risque comprennent la prise d'ORLISSA à raison de 200 mg 2 fois par jour, l'utilisation antérieure d'agonistes de l'hormone de libération des gonadotrophines, ou gonadolibérine (GnRH ou LH-RH), une maladie métabolique osseuse, la consommation chronique d'alcool et (ou) de tabac, l'anorexie mentale, de lourds antécédents familiaux d'ostéoporose ou l'utilisation chronique de médicaments qui peuvent entraîner une diminution de la masse osseuse, tels que les anticonvulsifs ou les corticostéroïdes.

Bien qu'aucune étude n'ait été réalisée pour déterminer si le calcium et la vitamine D pourraient réduire le risque de diminution de la DMO chez les femmes qui utilisent ORLISSA, toutes les patientes devraient recevoir un apport adéquat en calcium et en vitamine D.

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

Augmentation des taux de transaminases hépatiques

Dans les études cliniques, des augmentations liées à la dose du taux d'alanine aminotransférase (ALT ou SGPT) sérique atteignant au moins 3 fois la limite supérieure des valeurs de référence ont été observées avec ORLISSA.

Il faut utiliser la plus petite dose efficace d'ORLISSA et demander aux patientes de consulter rapidement un médecin en présence de signes ou de symptômes évoquant une lésion hépatique, comme un ictère. Évaluer rapidement les patientes qui présentent des valeurs élevées aux tests de la fonction hépatique pour déterminer si les bienfaits de la poursuite du traitement l'emportent sur les risques (voir **8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives**).

Surveillance et examens de laboratoire

Voir les sous-sections **Système endocrinien et métabolisme, Diminution de la densité minérale osseuse**, et **Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique, Augmentation des taux de transaminases hépatiques**.

Fonctions mentale et psychique

Idées suicidaires, comportements suicidaires et exacerbations des troubles de l'humeur

Des idées et des comportements suicidaires, y compris un suicide réussi, ont été constatés chez des patientes traitées par ORLISSA dans des études cliniques sur l'endométriose. La fréquence de dépression et de changement d'humeur a été plus élevée chez les patientes recevant ORLISSA que chez celles recevant un placebo; en outre, chez les patientes recevant ORLISSA, la fréquence de dépression a été plus élevée chez celles qui avaient des antécédents de comportements suicidaires ou de dépression que chez celles n'ayant pas de tels antécédents (voir **8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques**). Il faut évaluer rapidement les patientes qui présentent des symptômes dépressifs pour déterminer si les risques de la poursuite du traitement l'emportent sur les bienfaits.

Fonction rénale

Aucun ajustement posologique d'ORLISSA n'est requis chez les femmes qui présentent une insuffisance rénale, quel qu'en soit le degré de gravité, ou une néphropathie terminale (y compris les femmes dialysées) (voir **10.3 Pharmacocinétique**).

Santé reproductive : risque pour les femmes et les hommes

- **Fertilité**

Il n'y a pas de données sur les effets de l'élagolix sur la fertilité féminine et masculine chez l'humain. Dans une étude de 3 mois menée chez des volontaires en bonne santé, ORLISSA n'a pas eu d'effet sur l'hormone antimüllérienne (AMH), un biomarqueur utilisé pour évaluer la réserve ovarienne; l'effet d'ORLISSA sur le nombre de follicules antraux n'est pas connu.

Dans une étude de 3 mois sur la folliculogénèse menée chez des jeunes femmes recevant de multiples doses d'élagolix, le nombre médian de jours entre la dernière dose d'élagolix et le retour

à un saignement léger (menstruations) a été de 16 et de 21 jours dans les groupes recevant respectivement 150 mg 1 fois par jour et 200 mg 2 fois par jour.

Aucun effet sur la fertilité n'a été observé dans l'étude effectuée chez le rat; toutefois, la pertinence des résultats de cette étude est limitée en raison de l'affinité relativement faible de l'élagolix pour les récepteurs de la GnRH de cette espèce (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

- **Profil des saignements menstruels**

Le cycle menstruel pourrait être perturbé chez les femmes qui prennent ORILISSA, le changement le plus fréquent étant une diminution du flux menstruel ou une aménorrhée, ce qui pourrait réduire leur capacité à déceler qu'elles sont enceintes (voir **14.2 Résultats des études**). Les femmes devraient être conseillées sur les changements possibles de leur profil de saignements menstruels.

La plupart des femmes ont rapporté avoir eu des règles dans le mois suivant la fin du traitement par ORILISSA.

- **Reproduction**

Il faut exclure la possibilité d'une grossesse avant d'amorcer le traitement par ORILISSA. Si une grossesse est soupçonnée, il faut effectuer un test de grossesse et mettre fin à l'administration d'ORILISSA en cas de résultat positif (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**). L'exposition à ORILISSA durant la grossesse peut augmenter le risque de fausse couche au début de la grossesse. ORILISSA n'est pas un contraceptif, et les femmes qui reçoivent ORILISSA pourraient ovuler et devenir enceintes (voir **10.2 Pharmacodynamie**). Les femmes doivent utiliser des méthodes de contraception efficaces.

Effet sur ORILISSA

En raison du mode d'action d'ORILISSA, on s'attend à ce que les contraceptifs qui contiennent des œstrogènes diminuent l'efficacité du médicament. Par conséquent, il faut envisager des méthodes de contraception non hormonales ou des contraceptifs contenant seulement un progestatif, par exemple un implant, un dispositif intra-utérin (DIU) recouvert d'un progestatif ou la pilule contraceptive contenant seulement un progestatif (p. ex. l'acétate de noréthindrone). L'effet des contraceptifs contenant uniquement des progestatifs sur l'efficacité d'ORILISSA est inconnu. La contraception doit être poursuivie pendant la semaine qui suit la fin du traitement par ORILISSA. Il faut informer les femmes qu'elles doivent aviser leur professionnel de la santé et interrompre le traitement par ORILISSA si elles croient être enceintes. La patiente doit être informée du risque pour le fœtus (voir **7.1.1 Femmes enceintes**).

Effet sur la contraception

L'administration d'ORILISSA à 200 mg 2 fois par jour avec un contraceptif oral combiné contenant 20 mcg d'éthinyl estradiol et 0,1 mg de lévonorgestrel augmente de 2,2 fois l'exposition à l'éthinyl estradiol. Si l'administration concomitante d'ORILISSA et d'éthinyl estradiol ne peut être évitée, ne pas dépasser la dose de 20 mcg d'éthinyl estradiol, car des doses supérieures à celle-ci pourraient augmenter le risque d'effets indésirables associés à l'éthinyl estradiol, y compris les troubles thromboemboliques et les événements vasculaires.

L'administration d'ORILISSA à 200 mg 2 fois par jour avec un contraceptif oral combiné contenant 0,1 mg de lévonorgestrel diminue les concentrations plasmatiques de lévonorgestrel de 27 %, ce qui peut nuire à l'efficacité de la contraception. L'administration concomitante d'ORILISSA et de contraceptifs oraux combinés contenant de l'acétate de noréthindrone n'a pas entraîné de réduction des concentrations plasmatiques de noréthindrone (voir **9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES** et **10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

L'utilisation concomitante d'ORILISSA et de systèmes intra-utérins libérant un progestatif n'a pas fait l'objet d'études.

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

ORILISSA est contre-indiqué chez les femmes qui sont enceintes, qui soupçonnent l'être ou qui pourraient le devenir au cours du traitement. Si une grossesse survient au cours du traitement, mettre fin à l'administration d'ORILISSA.

En raison du mode d'action des antagonistes des récepteurs de la GnRH chez l'humain, il se peut qu'ORILISSA entraîne une diminution de la production de progestérone lutéale au début de la grossesse et qu'il soit associé à un risque accru de complications de la grossesse, comme une fausse couche au début de la grossesse.

Dans les études chez l'animal où des rates et des lapines gravides ont reçu de l'élagolix durant l'organogenèse, aucun signe de malformation fœtale n'a été observé, même aux doses maximales, toxiques pour les mères. Chez les lapines, 1 perte totale de la portée et 3 avortements (sur 20 gestations) ont été observés à la dose toxique pour les mères; 1 seule perte totale de la portée a été observée à une dose non toxique pour les mères. Des pertes fœtales après l'implantation et une fréquence accrue de changements viscéraux et squelettiques ont été constatées chez les rates à des doses toxiques pour les mères. La pertinence de ces observations pour l'être humain est incertaine (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Au cours d'une étude de développement prénatal et postnatal menée chez le rat, aucune malformation fœtale n'a été observée (selon un examen externe seulement) à chacune des doses évaluées produisant des concentrations plasmatiques maternelles inférieures à la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH).

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a été menée sur l'utilisation de l'élagolix chez la femme enceinte.

Dans des études cliniques pendant lesquelles plus de 3 500 femmes (dont plus de 2 000 souffrant d'endométriose) ont été traitées par ORILISSA durant une période pouvant atteindre 12 mois, 49 grossesses ont été rapportées. Les 49 femmes sont devenues enceintes pendant qu'elles recevaient ORILISSA ou au cours des 30 jours suivant l'arrêt du traitement. Parmi ces 49 grossesses, 2 malformations congénitales importantes ont été rapportées. Dans un cas de fente palatine chez un nourrisson, la mère avait été traitée par ORILISSA à raison de 150 mg 1 fois par jour, et on estime que l'exposition fœtale au médicament a eu lieu au cours des 30 premiers jours de la grossesse. Dans un cas de fistule trachéo-œsophagienne accompagnée de persistance du canal artériel, d'insuffisance tricuspide, d'un pneumothorax et d'atélectasie chez un nourrisson, la mère avait été traitée par ORILISSA à raison de 150 mg 1 fois par jour, et on estime que l'exposition fœtale a eu lieu au cours des

15 premiers jours de la grossesse. Une évaluation de la causalité de ces malformations semble indiquer que les 2 cas étaient peu susceptibles d'être liés à l'utilisation d'ORLISSA en raison de l'écart entre la période d'exposition et l'organogenèse, de l'absence de concentration spatio-temporelle des cas et de l'absence d'observations liées au mode d'action. Toutefois, on ignore encore s'il existe un véritable lien.

De plus, parmi ces 49 grossesses, 5 cas d'avortement spontané (fausse couche) ont été rapportés, comparativement à 5 cas sur les 20 grossesses survenues chez plus de 1 100 femmes qui ont reçu un placebo. Aucune baisse apparente du poids à la naissance n'a été associée au traitement par ORLISSA, comparativement au placebo, mais la durée de l'exposition fœtale a été limitée pendant les études cliniques sur ORLISSA.

7.1.2 Femmes qui allaitent

On ignore si ORLISSA et ses métabolites sont présents dans le lait maternel humain, s'ils ont une influence sur la production de lait chez l'humain ou s'ils ont des effets sur le nourrisson allaité. Étant donné que de nombreux médicaments sont sécrétés dans le lait maternel, il faut choisir entre mettre fin à l'allaitement ou retarder l'instauration du traitement par ORLISSA jusqu'à ce que la mère cesse d'allaiter.

De faibles quantités d'élagolix ont été détectées chez des rats à la suite de l'exposition maternelle au composé (voir **16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE**).

Il faut prendre en considération les bienfaits de l'allaitement sur le développement et la santé du nourrisson, ainsi que le besoin clinique d'ORLISSA pour la mère et les effets indésirables possibles du médicament sur le nourrisson allaité.

7.1.3 Enfants

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité d'ORLISSA n'ont pas été établies chez les patientes de moins de 18 ans. Par conséquent, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication pour cette population.

7.1.4 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : ORLISSA n'est pas indiqué chez les femmes ménopausées et n'a pas été étudié chez les femmes de plus de 65 ans.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables signalés le plus souvent ($\geq 10\%$) lors des études cliniques sur ORLISSA ont été les bouffées de chaleur, les céphalées et les nausées.

Dans les 2 études comparatives (ELARIS EM-I et ELARIS EM-II), des effets indésirables graves ont été rapportés chez 2,7 % des patientes traitées par ORLISSA et chez 3,3 % des patientes recevant le placebo.

Dans les 2 études comparatives, 5,5 % des patientes traitées par ORLISSA à raison de 150 mg 1 fois par jour et 9,6 % des patientes traitées par ORLISSA à raison de 200 mg 2 fois par jour ont abandonné le traitement en raison d'effets indésirables. Pour les 2 formes posologiques (150 mg 1 fois par jour et

200 mg 2 fois par jour), les principaux motifs d'arrêt du traitement ont été les bouffées de chaleur (0,8 % et 2,5 %, respectivement) et les nausées (0,8 % et 1,5 %, respectivement). La majorité des abandons du traitement en raison de bouffées de chaleur et de nausées ont eu lieu au cours des 2 premiers mois du traitement. Aucune femme n'a abandonné le traitement par ORILISSA à raison de 150 mg 1 fois par jour en raison de bouffées de chaleur pendant l'étude de prolongation, après avoir reçu le traitement pendant 6 mois dans le cadre de l'étude comparative.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Étant donné que les études cliniques sont menées dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui y sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés dans la pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables provenant d'études cliniques peuvent être utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux en contexte réel.

L'innocuité d'ORILISSA a été évaluée dans 2 études cliniques comparatives avec placebo (ELARIS EM-I et ELARIS EM-II) de 6 mois dans lesquelles 952 femmes ont reçu le traitement à raison de 150 mg 1 fois par jour ou de 200 mg 2 fois par jour. L'âge des patientes variait de 18 à 49 ans. Les femmes qui avaient suivi le traitement pendant 6 mois et qui répondaient aux critères d'admissibilité pouvaient poursuivre le traitement dans 2 études de prolongation de 6 mois, menées à l'insu, pour une durée totale de traitement allant jusqu'à 12 mois.

Les effets indésirables rapportés chez $\geq 5\%$ des patientes dans les 2 études comparatives avec placebo dans l'un ou l'autre groupe traité par ORILISSA et survenus à une fréquence plus élevée que dans le groupe recevant le placebo sont décrits au **Tableau 2**.

Tableau 2 – Pourcentage de patientes des études ELARIS EM-I et ELARIS EM-II chez qui des effets indésirables sont survenus pendant le traitement à une fréquence d'au moins 5 % dans l'un ou l'autre groupe traité par ORILISSA et à une fréquence plus élevée que dans le groupe recevant le placebo^a

	ORILISSA 150 mg 1 fois par jour n = 475 (%)	ORILISSA 200 mg 2 fois par jour n = 477 (%)	Placebo n = 734 (%)
Troubles gastro-intestinaux			
Nausées	11	16	13
Infections et infestations			
Rhinopharyngite	6	6	4
Sinusite	5	6	4
Infection des voies respiratoires supérieures	6	4	5
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif			
Arthralgie	3	5	3

	ORLISSA 150 mg 1 fois par jour n = 475 (%)	ORLISSA 200 mg 2 fois par jour n = 477 (%)	Placebo n = 734 (%)
Troubles du système nerveux			
Céphalées	17	20	12
Troubles psychiatriques			
Anxiété	3	5	3
Insomnie	6	9	3
Troubles du système reproducteur et affections mammaires			
Aménorrhée ^b	4	7	< 1
Troubles vasculaires			
Bouffées de chaleur	23	45	9
a. MedDRA, version 19.1 (en anglais seulement) b. Voir 14 ÉTUDES CLINIQUES .			

Les bouffées de chaleur étaient liées à la dose, et la majorité d'entre elles ont été jugées d'intensité légère à modérée. Tous les autres effets indésirables étaient comparables dans les 2 groupes traités par ORLISSA.

Le profil d'effets indésirables noté dans les études de prolongation était semblable à celui observé dans les études comparatives avec placebo (**Tableau 2**), et aucun autre effet indésirable survenu pendant le traitement n'a été rapporté.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Dans les études ELARIS EM-I et ELARIS EM-II, les effets indésirables observés chez $\geq 3\%$ et $< 5\%$ des patientes dans l'un ou l'autre groupe traité par ORLISSA et à une fréquence plus élevée que chez les patientes du groupe recevant le placebo comprenaient les suivants :

Troubles gastro-intestinaux : diarrhée, douleurs à l'abdomen, constipation

Examens : gain pondéral

Troubles du système nerveux : étourdissements

Troubles psychiatriques : dépression, irritabilité, baisse de la libido, sautes d'humeur

Troubles de la peau et du tissu sous-cutané : sueurs nocturnes

Diminution de la densité minérale osseuse

L'effet d'ORLISSA sur la DMO a été évalué par absorptiométrie biphotonique à rayons X (DXA ou DEXA).

Dans les études de phase III comparatives avec placebo, une diminution de la DMO liée à la dose a été observée chez les patientes traitées par ORLISSA tandis qu'une augmentation de la DMO a été constatée chez les patientes recevant le placebo.

Dans l'étude ELARIS EM-I, la variation moyenne de la DMO de la colonne lombaire après 6 mois, par rapport au début de l'étude, était de -0,9 % (intervalle de confiance [IC] à 95 % : -1,3 à -0,4) dans le groupe traité par ORLISSA à 150 mg 1 fois par jour et de -3,1 % (IC à 95 % : -3,6 à -2,6) dans le groupe recevant ORLISSA à 200 mg 2 fois par jour, comparativement au placebo (**Tableau 3**). Le pourcentage de patientes présentant une diminution de plus de 8 % de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale ou du col du fémur à n'importe quel moment durant la période de traitement comparative avec placebo était de 2 % chez les patientes traitées par ORLISSA à 150 mg 1 fois par jour, de 7 % chez les patientes traitées par ORLISSA à 200 mg 2 fois par jour et inférieur à 1 % chez les patientes recevant le placebo. Durant la période de prolongation à l'insu, la perte osseuse s'est poursuivie pendant 12 mois de traitement continu par ORLISSA. Le pourcentage de patientes présentant une diminution de plus de 8 % de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale ou du col du fémur à n'importe quel moment durant la période de prolongation était de 8 % chez les patientes recevant un traitement continu par ORLISSA à 150 mg 1 fois par jour et de 21 % chez celles recevant un traitement continu à 200 mg 2 fois par jour.

Dans l'étude ELARIS EM-II, la variation moyenne de la DMO de la colonne lombaire après 6 mois, par rapport au début de l'étude, était de -1,3 % (IC à 95 % : -1,8 à -0,8) dans le groupe traité par ORLISSA à 150 mg 1 fois par jour et de -3,0 % (IC à 95 % : -3,5 à -2,6) dans le groupe recevant ORLISSA à 200 mg 2 fois par jour, comparativement au placebo (**Tableau 3**). Le pourcentage de patientes présentant une diminution de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale ou du col du fémur de plus de 8 % à n'importe quel moment durant la période de traitement comparative avec placebo était inférieur à 1 % chez les patientes traitées par ORLISSA à 150 mg 1 fois par jour, de 6 % chez les patientes traitées par ORLISSA à 200 mg 2 fois par jour et de 0 % chez les patientes recevant le placebo. Durant la période de prolongation à l'insu, la perte osseuse s'est poursuivie pendant 12 mois de traitement continu par ORLISSA. Le pourcentage de patientes présentant une diminution de plus de 8 % de la DMO de la colonne lombaire, de la hanche totale ou du col du fémur à n'importe quel moment durant la période de prolongation était de 2 % chez les patientes recevant un traitement continu par ORLISSA à 150 mg 1 fois par jour et de 21 % chez celles recevant un traitement continu par ORLISSA à 200 mg 2 fois par jour.

Tableau 3 – Variation en pourcentage de la DMO de la colonne lombaire après 6 mois, par rapport au début de l'étude

	ORILISSA à 150 mg 1 fois par jour	ORILISSA à 200 mg 2 fois par jour	Placebo
Étude ELARIS EM-I			
n	183	180	277
Variation en pourcentage par rapport au début de l'étude	-0,3	-2,6	0,5
Différence entre les traitements, % (IC à 95 %)	-0,9 (-1,3 à -0,4)	-3,1 (-3,6 à -2,6)	
Étude ELARIS EM-II			
n	174	183	271
Variation en pourcentage par rapport au début de l'étude	-0,7	-2,5	0,6
Différence entre les traitements, % (IC à 95 %)	-1,3 (-1,8 à -0,8)	-3,0 (-3,5 à -2,6)	

IC = intervalle de confiance.

Pour évaluer la récupération de la DMO, la variation de la DMO de la colonne lombaire avec le temps a été analysée chez les patientes qui avaient reçu un traitement continu par ORILISSA à raison de 150 mg 1 fois par jour ou de 200 mg 2 fois par jour pendant une période allant jusqu'à 12 mois et qui ont ensuite été suivies pendant une période additionnelle de 6 mois après la fin du traitement. Une récupération partielle de la DMO a été observée chez ces patientes.

Idées suicidaires, comportements suicidaires et exacerbations des troubles de l'humeur

Dans les études comparatives avec placebo, des variations indésirables de l'humeur (humeur dépressive, dépression, symptômes de dépression et [ou] tendance à pleurer) ont été signalées numériquement plus souvent chez les patientes ayant reçu ORILISSA, en particulier chez celles qui avaient des antécédents de dépression.

Parmi les 2 090 patientes exposées à ORILISSA pendant les études de phase II et de phase III, 4 cas d'idées suicidaires ont été signalés. Dans 3 de ces cas, les patientes avaient des antécédents de dépression. En tout, 2 patientes ont cessé de prendre ORILISSA et 2 ont continué de le prendre jusqu'à la fin des périodes de traitement des études cliniques. Une femme de 44 ans s'est suicidée 2 jours après l'interruption du traitement par ORILISSA à 150 mg 1 fois par jour, qu'elle avait suivi pendant 31 jours. Elle n'avait pas d'antécédents médicaux pertinents, mais elle était soumise à des facteurs de stress.

Innocuité pour l'endomètre

Des biopsies de l'endomètre ont été pratiquées chez des patientes de l'étude ELARIS EM-I et de sa prolongation (ELARIS EM-III) après 6 mois et 12 mois de traitement. Les résultats indiquent une diminution liée à la dose des caractéristiques prolifératives et sécrétoires ainsi qu'une augmentation des caractéristiques quiescentes et minimalement stimulées. Après le début de l'étude, aucune anomalie, comme l'hyperplasie ou un cancer de l'endomètre, n'a été décelée à la biopsie.

Dans le cadre d'une étude effectuée sur une période de 3 cycles menstruels chez des femmes en bonne santé, l'échographie transvaginale a révélé qu'ORILISSA administré à raison de 150 mg 1 fois par jour

ou à raison de 200 mg 2 fois par jour entraînait une diminution liée à la dose de l'épaisseur moyenne de l'endomètre, comparativement aux valeurs préthérapeutiques.

8.4 Résultats anormaux aux épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

Données d'études cliniques

Augmentation des taux de transaminases hépatiques

Dans les études cliniques comparatives avec placebo, des augmentations asymptomatiques liées à la dose du taux d'ALT sérique atteignant au moins 3 fois la limite supérieure des valeurs de référence ont été observées durant le traitement par ORLISSA (150 mg 1 fois par jour – 1/450 [0,2 %]; 200 mg 2 fois par jour – 5/443 [1,1 %]; placebo – 1/696 [0,1 %]). Des augmentations semblables ont été observées dans les études de prolongation.

Lipides

Des augmentations liées à la dose des taux de cholestérol total, de cholestérol des lipoprotéines de faible densité (C-LDL), de cholestérol des lipoprotéines de haute densité (C-HDL) et de triglycérides ont été observées pendant le traitement par ORLISSA.

Les augmentations des taux de lipides se sont généralement produites de 1 à 2 mois après le début du traitement par ORLISSA, et les taux sont ensuite demeurés stables pendant 12 mois. Les taux élevés de lipides sont revenus à leurs valeurs initiales 1 mois après l'arrêt du traitement.

Les augmentations moyennes des différents taux de lipides par rapport aux valeurs préthérapeutiques étaient les suivantes : pour le C-LDL, de 0,136 mmol/L dans le groupe traité avec la dose de 150 mg 1 fois par jour et de 0,339 mmol/L dans le groupe recevant 200 mg 2 fois par jour; pour le C-HDL, de 0,058 mmol/L dans le groupe traité à raison de 150 mg 1 fois par jour et de 0,108 mmol/L dans le groupe recevant la dose de 200 mg 2 fois par jour; pour les triglycérides, de 0,005 mmol/L dans le groupe recevant la dose de 150 mg 1 fois par jour et de 0,125 mmol/L dans le groupe recevant la dose de 200 mg 2 fois par jour après un traitement de 6 mois. Chez les patientes ayant des taux de lipides légèrement élevés au départ, les augmentations additionnelles de la lipidémie ont été plus fréquentes chez les patientes recevant ORLISSA que chez celles qui recevaient un placebo.

Les variations des rapports lipidiques étaient minimes en raison de l'augmentation concomitante des taux de C-LDL et de C-HDL.

Les profils lipidiques devraient être évalués et pris en charge selon les lignes directrices actuelles de pratique clinique.

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation

Les effets indésirables énumérés ci-dessous ont été rapportés après l'homologation d'ORLISSA. Étant donné que ces réactions ont été signalées volontairement parmi une population de taille incertaine, il n'est pas toujours possible d'estimer avec fiabilité leur fréquence ni d'établir un rapport de cause à effet avec l'exposition au médicament.

Troubles du système immunitaire : réactions d'hypersensibilité, dont certaines ont été jugées graves (y compris l'anaphylaxie, l'œdème de Quincke [angio-œdème] et l'urticaire)

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

L'élagolix est un inducteur faible à modéré de l'enzyme 3A du cytochrome P450 (CYP). L'administration concomitante d'ORLISSA et de médicaments qui sont des substrats de la CYP3A peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de ces derniers. L'élagolix est un inhibiteur de la glycoprotéine-P (P-gp), un transporteur d'efflux. L'administration concomitante d'ORLISSA et de médicaments qui sont des substrats de la P-gp peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de ces derniers.

L'élagolix est un inhibiteur faible de la CYP2C19. L'administration concomitante d'ORLISSA et de médicaments qui sont des substrats de la CYP2C19 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de ces derniers.

L'élagolix est un substrat de la CYP3A, de la P-gp et de l'OATP1B1.

L'administration d'ORLISSA en concomitance avec des médicaments qui induisent la CYP3A peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de l'élagolix. L'utilisation concomitante de puissants inducteurs de la CYP3A et d'ORLISSA n'est pas recommandée.

L'administration concomitante d'élagolix et d'inhibiteurs de la CYP3A peut augmenter la concentration plasmatique de l'élagolix. L'utilisation d'ORLISSA à 200 mg 2 fois par jour en concomitance avec de puissants inhibiteurs de la CYP3A pendant plus de 1 mois n'est pas recommandée. Il faut limiter à 6 mois l'utilisation d'ORLISSA à 150 mg 1 fois par jour en concomitance avec de puissants inhibiteurs de la CYP3A.

L'effet de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs de la P-gp sur le comportement pharmacocinétique d'ORLISSA n'est pas connu.

L'administration concomitante d'ORLISSA et de médicaments qui inhibent l'OATP1B1 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'élagolix. L'utilisation de puissants inhibiteurs de l'OATP1B1 en concomitance avec ORLISSA est contre-indiquée.

9.3 Interactions médicament-comportement

Conduite d'un véhicule et utilisation de machinerie

ORLISSA est peu susceptible de réduire la capacité de conduire et d'utiliser de la machinerie étant donné qu'il n'est pas distribué dans le système nerveux central.

9.4 Interactions médicament-médicament

Interactions pharmacocinétiques

Effets de médicaments administrés en concomitance sur l'élagolix

L'élagolix est un substrat de la CYP3A; l'administration concomitante d'élagolix et d'inhibiteurs de la CYP3A, comme le kétoconazole, peut augmenter la concentration plasmatique de l'élagolix (**Tableau 4**). L'utilisation d'ORLISSA à 200 mg 2 fois par jour en concomitance avec de puissants inhibiteurs de la CYP3A pendant plus de 1 mois n'est pas recommandée. Il faut limiter à 6 mois l'utilisation d'ORLISSA à 150 mg 1 fois par jour en concomitance avec de puissants inhibiteurs de la CYP3A.

L'administration d'ORLISSA en concomitance avec des médicaments qui induisent la CYP3A peut entraîner une diminution de la concentration plasmatique de l'élagolix. L'utilisation concomitante de puissants inducteurs de la CYP3A et d'ORLISSA n'est pas recommandée.

L'élagolix est un substrat de la P-gp. L'effet de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs ou d'inducteurs de la P-gp sur le comportement pharmacocinétique d'ORLISSA n'est pas connu.

L'élagolix est un substrat de l'OATP1B1. L'administration concomitante d'ORLISSA et de médicaments qui inhibent l'OATP1B1 peut entraîner une augmentation de la concentration plasmatique de l'élagolix. L'utilisation de puissants inhibiteurs de l'OATP1B1 en concomitance avec ORLISSA est contre-indiquée (voir **2 CONTRE-INDICATIONS**).

L'administration concomitante de rosuvastatine (20 mg 1 fois par jour), de sertraline (25 mg 1 fois par jour) et de fluconazole (dose unique de 200 mg) chez des sujets en bonne santé n'a pas eu d'effet significatif sur le comportement pharmacocinétique de l'élagolix.

Le tableau ci-dessous se fonde sur des études d'interactions médicamenteuses ou des rapports de cas, ou sur des interactions possibles en raison de l'intensité et de la gravité prévues de celles-ci (c.-à-d. mettant en cause des associations contre-indiquées).

Tableau 4 – Effet de médicaments administrés en concomitance sur le comportement pharmacocinétique de l'élagolix

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de l'élagolix	Rapport des valeurs centrales ^a (rapport avec/sans médicament concomitant); sans effet = 1,00		Commentaire clinique
			C _{max}	ASC	
ANTIFONGIQUES					
kétoconazole	400 mg 1 f.p.j. pendant 4 jours	Dose unique de 150 mg	1,77	2,20	L'utilisation d'ORILISSA à 200 mg 2 f.p.j. en concomitance avec de puissants inhibiteurs de la CYP3A pendant plus de 1 mois n'est pas recommandée. Limiter à 6 mois l'utilisation d'ORILISSA à 150 mg 1 f.p.j. en concomitance avec de puissants inhibiteurs de la CYP3A.
ANTIMYCOBACTÉRIENS					
rifampine ^b	Dose unique de 600 mg	Dose unique de 150 mg	4,37	5,58	Il faut éviter d'administrer l'élagolix à 200 mg 2 f.p.j. en concomitance avec la rifampine. Limiter à 6 mois l'administration d'ORILISSA à 150 mg 1 f.p.j. en concomitance avec la rifampine.
	600 mg 1 f.p.j. pendant 10 jours		2,00	1,65	
<p>a. Rapports des valeurs de la C_{max} et de l'ASC de l'élagolix administré en concomitance avec le médicament et de l'élagolix administré seul.</p> <p>b. Une dose unique de 600 mg de rifampine inhibe l'OATP1B1; une dose de 600 mg 1 f.p.j. de rifampine inhibe l'OATP1B1 et induit l'activité de la CYP3A.</p> <p>ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps; f.p.j. = fois par jour; C_{max} = concentration maximale.</p>					

Effets de l'élagolix sur les médicaments administrés en concomitance

L'élagolix est un inducteur faible à modéré de l'enzyme CYP3A. La concentration plasmatique des médicaments qui sont des substrats de la CYP3A (p. ex. le midazolam) peut diminuer en présence d'ORILISSA (**Tableau 5**).

L'élagolix est un inhibiteur faible de la CYP2C19. La concentration plasmatique des médicaments qui sont des substrats de la CYP2C19 (p. ex. l'oméprazole) peut augmenter lorsque ces derniers sont administrés avec ORILISSA.

L'élagolix est un inhibiteur de la P-gp, un transporteur d'efflux. La concentration plasmatique des médicaments qui sont des substrats de la P-gp peut augmenter en présence d'ORLISSA.

L'administration concomitante d'élagolix et d'une dose unique de digoxine (un substrat sensible de la P-gp) a entraîné une augmentation d'environ 70 % de la C_{max} de la digoxine par rapport à celle de la digoxine administrée seule (**Tableau 5**).

Des études in vitro portent à croire que l'élagolix peut inhiber les transporteurs d'influx hépatiques OATP1B1 et OATP1B3. Toutefois, l'administration concomitante de l'élagolix et de multiples doses de rosuvastatine (un substrat des OATP) a entraîné une diminution de l'ASC de la rosuvastatine d'environ 40 % par rapport à celle de la rosuvastatine administrée seule.

L'élagolix n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur le comportement pharmacocinétique du bupropion (dose unique de 150 mg), de la sertraline (25 mg 1 fois par jour) et du fluconazole (dose unique de 200 mg) administrés en concomitance chez des sujets en bonne santé.

Tableau 5 – Effets de l'élagolix sur le comportement pharmacocinétique d'autres médicaments administrés en concomitance

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de l'élagolix	Rapport des moyennes géométriques ^a (rapport avec/sans médicament concomitant); sans effet = 1,00		Commentaire clinique
			C _{max}	ASC	
ANTIARYTHMIQUES					
digoxine	dose unique de 0,5 mg	200 mg 2 f.p.j. pendant 1 jour	1,73	1,32	Une surveillance clinique est recommandée lorsque la digoxine est administrée en concomitance avec ORLISSA.
		200 mg 2 f.p.j. pendant 10 jours	1,71	1,26	
STATINES					
rosuvastatine	20 mg 1 f.p.j. pendant 8 jours	300 mg 2 f.p.j. pendant 1 jour	1,67	0,88	Envisager d'augmenter la dose de rosuvastatine.
		300 mg 2 f.p.j. pendant 7 jours	0,99	0,60	
BENZODIAZÉPINES					
midazolam	dose unique de 2 mg	150 mg 1 f.p.j. pendant 13 jours	0,81	0,65	Envisager d'augmenter la dose de midazolam et personnaliser le traitement selon la réponse de la patiente.
		300 mg 2 f.p.j. pendant 10 jours	0,56	0,46	

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de l'élagolix	Rapport des moyennes géométriques ^a (rapport avec/sans médicament concomitant); sans effet = 1,00		Commentaire clinique
			C _{max}	ASC	
CONTRACEPTIFS ORAUX					
noréthindrone	0,35 mg 1 f.p.j., 4 x 28 jours	150 mg 1 f.p.j., 2 x 28 jours	↔	0,88	Aucun ajustement posologique requis.
contraceptif oral triphasique	éthinyli estradiol à 0,035 mg et norgestimate triphasique à 0,18/0,215/0,25 mg 1 f.p.j., 3 x 28 jours	150 mg 1 f.p.j., 2 x 28 jours	éthinyli estradiol		Bien que les effets contraceptifs de l'éthinyli estradiol soient peu susceptibles d'être altérés, l'efficacité d'ORLISSA pourrait être réduite. Voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.
			1,15	1,30	
			norelgestromine ^b		
			0,87	0,85	
			norgestrel ^b		
			↔	↔	
contraceptifs hormonaux combinés	dose unique d'éthinyli estradiol à 20 mcg et de lévonorgestrel à 0,1 mg	200 mg 2 f.p.j. pendant 15 jours	éthinyli estradiol		Il faut informer les femmes d'utiliser une méthode de contraception non hormonale efficace tout au long du traitement par ORLISSA et pendant 7 jours après l'arrêt de la prise d'ORLISSA.
			1,36	2,18	
			lévonorgestrel		
			0,97	0,73	
INHIBITEURS DE LA POMPE À PROTONS					
oméprazole	dose unique de 40 mg	300 mg 2 f.p.j. pendant 9 jours	1,95	1,78	Aucun ajustement posologique requis lorsque l'oméprazole est administré à raison de 40 mg 1 fois par jour, ou moins. En cas d'administration concomitante d'ORLISSA et de fortes doses d'oméprazole, p. ex. chez les patients atteints du syndrome de Zollinger-Ellison, envisager de réduire la posologie de l'oméprazole.
a. Rapports des valeurs de la C _{max} et de l'ASC du médicament administré en concomitance avec l'élagolix et du					

Médicament concomitant	Posologie du médicament concomitant	Posologie de l'élagolix	Rapport des moyennes géométriques ^a (rapport avec/sans médicament concomitant); sans effet = 1,00		Commentaire clinique
			C _{max}	ASC	
					médicament administré seul. b. Métabolites du norgestimate ↔ = Aucun changement (IC à 90 % du rapport des valeurs centrales de 0,80 à 1,25). ASC = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps; f.p.j. = fois par jour; C _{max} = concentration maximale.

9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration de l'élagolix avec de la nourriture (repas à haute teneur en matières grasses) a eu pour effet de réduire l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 à l'infini (ASC_{inf}) de 24 %, de réduire la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 36 % et d'allonger le temps nécessaire pour atteindre la C_{max} (T_{max}) de 1 à 2 heures comparativement à l'administration à jeun, ce qui ne devrait pas avoir d'effet sur l'efficacité. ORLISSA peut être administré avec ou sans nourriture (voir **4.4 Administration** et **10.3 Pharmacocinétique**).

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec des produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

Les effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire n'ont pas été établis.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

ORLISSA est un nouvel antagoniste à action brève, administré par voie orale, très puissant et sélectif des récepteurs de la GnRH; il s'agit d'une petite molécule non peptidique qui inhibe la voie de signalisation endogène de la GnRH en se liant de façon compétitive aux récepteurs de la GnRH dans l'hypophyse. L'administration d'ORLISSA cause une diminution liée à la dose des taux d'hormone lutéinisante (LH) et d'hormone folliculostimulante (FSH), ce qui provoque une diminution des taux sanguins d'estradiol et de progestérone, des hormones sexuelles ovariennes. La réduction des taux de LH et de FSH commence dans les heures qui suivent l'administration d'ORLISSA et elle est rapidement réversible après l'arrêt du traitement.

10.2 Pharmacodynamie

Effet sur l'ovulation et l'estradiol

Au cours d'une étude portant sur 3 cycles menstruels menée chez des femmes en bonne santé, l'administration d'ORLISSA à raison de 150 mg 1 fois par jour ou de 200 mg 2 fois par jour a été associée à un taux d'ovulation d'environ 50 % et 32 %, respectivement. Dans les études de phase III menées chez des femmes atteintes d'endométriose, une inhibition partielle de la sécrétion d'estradiol jusqu'à environ 50 pg/mL (183,55 pmol/L) a été observée chez les patientes traitées par ORLISSA à raison de 150 mg 1 fois par jour, tandis qu'une inhibition presque complète jusqu'à environ 12 pg/mL (44,05 pmol/L) a été observée après le traitement par ORLISSA à raison de 200 mg 2 fois par jour.

Effet d'ORLISSA sur l'intervalle QT

L'effet de l'élagolix sur l'intervalle QTc a été évalué dans une étude approfondie ouverte, à répartition aléatoire, comparative avec placebo et avec traitement actif, avec permutation et à dose unique de l'intervalle QTc chez 48 femmes adultes en bonne santé non ménopausées. Les concentrations d'élagolix chez les femmes qui avaient reçu 1 dose de 1 200 mg étaient 17 fois plus élevées que les concentrations observées chez les femmes qui avaient reçu l'élagolix à raison de 200 mg 2 fois par jour. Aucun allongement de l'intervalle QTc important sur le plan clinique n'a été constaté.

10.3 Pharmacocinétique

La valeur des paramètres pharmacocinétiques d'ORLISSA à l'état d'équilibre chez des sujets en bonne santé est présentée au **Tableau 6**.

Tableau 6 – Résumé de la valeur des paramètres pharmacocinétiques de l'élagolix à l'état d'équilibre

Posologie	C _{max} ^a (ng/mL)	ASC _τ ^a (ng•h/mL)	t _½ (h)	CL/F ^{a,b} (L/h)	V _β /F ^{a,b} (L)
150 mg 1 f.p.j.	574 (29)	1 292 (31)	~ 6	123 (21)	1 674 (94)
200 mg 2 f.p.j.	774 (68)	1 725 (57)	~ 4	144 (43)	881 (38)

a. Moyenne (CV en pourcentage)

b. Basé sur une analyse pharmacocinétique de la population

ASC_τ = aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps durant l'intervalle posologique (τ), c.-à-d., 12 heures pour l'administration 2 fois par jour (2 f.p.j.) et 24 heures pour l'administration 1 fois par jour (1 f.p.j.); C_{max} : concentration maximale; CL/F = clairance apparente; V_β/F = volume de distribution apparent à la phase terminale; CV = coefficient de variation; t_½ = demi-vie d'élimination terminale.

Absorption

Chez les femmes non ménopausées en bonne santé, l'administration d'élagolix par voie orale a été associée à une absorption rapide, la médiane du temps écoulé jusqu'à l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (T_{max}) étant d'environ 1 heure. L'administration d'élagolix avec un repas à teneur élevée en matières grasses a eu pour effet de réduire l'aire sous la courbe de la concentration plasmatique en fonction du temps de 0 à l'infini (ASC_{inf}) de 24 %, de réduire la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de 36 % et d'allonger le temps nécessaire pour atteindre la C_{max} (T_{max}) de 1 à 2 heures comparativement à l'administration à jeun (voir **9.5 Interactions médicament-aliment**).

Distribution

L'élagolix se lie aux protéines plasmatiques humaines dans une proportion d'environ 80 %. Le rapport moyen entre les concentrations sanguine et plasmatique était de 0,6.

Métabolisme

L'élagolix est principalement métabolisé par la CYP3A et accessoirement par la CYP2D6, la CYP2C8 et les UDP-glucuronyltransférases (UGT). Dans le plasma humain, l'élagolix demeure largement inchangé (> 90 %).

Élimination

Le métabolisme hépatique est la principale voie d'élimination; 90 % et < 3 % de la dose sont excrétés dans les selles et l'urine, respectivement. Le métabolite O-déméthylé et l'élagolix inchangé étaient les principaux composants dans les fèces (37,6 % et 26,3 %, respectivement). La demi-vie d'élimination terminale ($t_{1/2}$) est de 4 à 6 heures.

Populations particulières et états pathologiques

- **Enfants**

Le comportement pharmacocinétique d'ORLISSA n'a pas été étudié chez les femmes de moins de 18 ans.

- **Personnes âgées**

Le comportement pharmacocinétique d'ORLISSA n'a pas été étudié chez les femmes de plus de 65 ans.

- **Polymorphisme génétique**

La protéine de transport OATP1B1 intervient dans l'élimination de l'élagolix. Les concentrations plasmatiques d'élagolix devraient être plus élevées de 78 % chez les patientes porteuses de 2 allèles à fonction réduite du gène codant pour la protéine OATP1B1 (SLCO1B1 521T>C) que chez les patientes n'ayant pas ce génotype. La fréquence du génotype SLCO1B1 521 C/C est généralement inférieure à 5 % dans la plupart des groupes raciaux/ethniques. Aucun ajustement posologique d'ORLISSA n'est nécessaire selon le génotype de l'OATP1B1.

- **Origine ethnique**

Aucune différence importante sur le plan clinique n'a été observée entre les sujets de race blanche et de race noire ou entre les sujets d'origine hispanique et les autres sujets en ce qui a trait au comportement pharmacocinétique d'ORLISSA. De même, il n'y a pas de différence importante sur le plan clinique quant au comportement pharmacocinétique d'ORLISSA entre les sujets japonais et les sujets chinois Han. Aucun ajustement posologique d'ORLISSA n'est nécessaire selon la race ou l'origine ethnique.

- **Insuffisance hépatique**

L'exposition à l'élagolix (C_{max} et ASC) est semblable chez les femmes dont la fonction hépatique est normale et celles qui présentent une insuffisance hépatique légère. L'exposition à l'élagolix chez les femmes atteintes d'insuffisance hépatique modérée ou grave est environ 3 fois et 7 fois plus élevée, respectivement, que celle des femmes dont la fonction hépatique est normale (voir **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**).

- **Insuffisance rénale**

L'exposition à l'élagolix (C_{max} et ASC) n'est pas modifiée en présence d'insuffisance rénale. L'exposition moyenne est semblable chez les femmes atteintes de néphropathie modérée à

grave ou terminale (y compris les femmes dialysées) et chez celles dont la fonction rénale est normale (voir **4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique**).

- **Obésité**

Aucun ajustement posologique d'ORLISSA n'est nécessaire selon le poids corporel ou l'indice de masse corporelle.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

Température

Garder entre 2 et 30 °C.

Autres consignes

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT

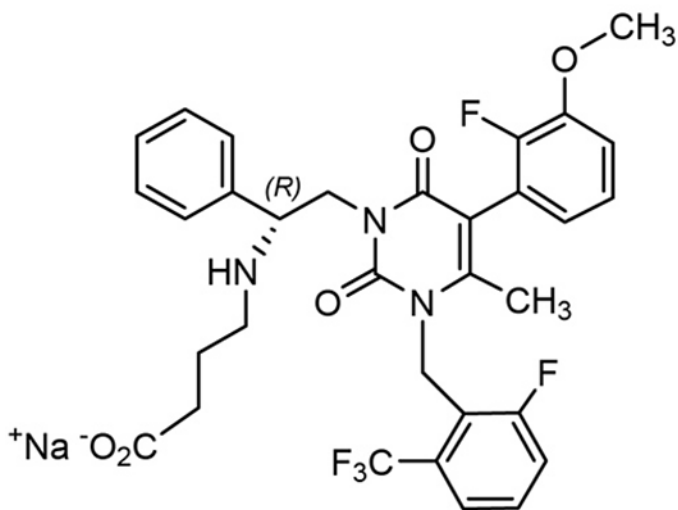
Il n'y a pas de particularités de manipulation du produit.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	élagolix (DCN)
	élagolix sodique (USAN)
Nom chimique :	4-(((1R)-2-[5-(2-fluoro-3-méthoxyphényl)-3-[2-fluoro-6-(trifluorométhyl)benzyl]-4-méthyl-2,6-dioxo-3,6-dihydro-1(2H)-pyrimidinyl]-1-phényléthyl)amino)butanoate sodique
Formule moléculaire et masse moléculaire :	$C_{32}H_{29}F_5N_3O_5 \cdot Na$ 653,58 g/mol (sel); 631,60 g/mol (forme libre)
Formule développée :	



Propriétés physicochimiques :	L'élagolix est une poudre dont la couleur varie de blanc à blanc cassé ou jaune pâle. Il est aisément soluble dans l'eau.
-------------------------------	---

14 ÉTUDES CLINIQUES

14.1 Plan et caractéristiques démographiques des études cliniques

L'efficacité et l'innocuité d'ORLISSA (élagolix) administré à raison de 150 mg 1 fois par jour ou de 200 mg 2 fois par jour dans la prise en charge des douleurs modérées à intenses associées à l'endométriose ont été démontrées dans 2 études multicentriques de phase III comparatives avec placebo, à répartition aléatoire et à double insu (études ELARIS EM-I [M12-665] et ELARIS EM-II [M12-671]) et dans 2 études de prolongation non comparatives à l'insu (études ELARIS EM-III [M12-667] et ELARIS EM-IV [M12-821]).

Les femmes non ménopausées âgées de 18 à 49 ans atteintes d'endométriose étaient admissibles aux études si elles avaient eu au moins 2 jours de dysménorrhée (DYS) et des scores de douleur pelvienne non menstruelle (DPNM) ≥ 2 , un score quotidien moyen de DPNM d'au moins 0,5 et soit un score quotidien moyen de DPNM d'au moins 1,0 ou au moins 4 jours de DPNM modérée ou grave au cours des 35 derniers jours de la période de sélection.

La réduction de la douleur associée à l'endométriose a été évaluée après 6 mois de traitement dans chacune des études comparatives avec placebo. Plus de 75 % des femmes qui ont terminé les études ELARIS EM-I et ELARIS EM-II se sont inscrites aux études de prolongation pour une période de traitement additionnelle de 6 mois. Après la fin du traitement, les patientes ont été suivies pendant une période allant jusqu'à 12 mois.

Au total, 872 patientes de l'étude ELARIS EM-I et 817 patientes de l'étude ELARIS EM-II ont été réparties au hasard pour recevoir le placebo ou 1 des 2 doses d'élagolix. Au début des études, la majorité des patientes étaient dans la trentaine et de race blanche, et utilisaient des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et (ou) des opioïdes pour la prise en charge de la douleur. Aucune différence significative n'a été relevée entre les groupes sur le plan des caractéristiques démographiques initiales dans les 2 études (**Tableau 7**).

Tableau 7 – Résumé des données démographiques et des caractéristiques initiales des patientes des études ELARIS EM-I (M12-665) et ELARIS EM-II (M12-671)

	ELARIS EM-I (M12-665)			ELARIS EM II (M12-671)		
	Placebo	ORLISSA		Placebo	ORLISSA	
		150 mg 1 f.p.j.	200 mg 2 f.p.j.		150 mg 1 f.p.j.	200 mg 2 f.p.j.
Caractéristiques	n = 374	n = 249	n = 248	n = 360	n = 226	n = 229
Âge médian (min. à max.), ans	31 (18 à 48)	32 (19 à 48)	31 (18 à 47)	33 (18 à 49)	33 (20 à 49)	34 (18 à 47)
Race, %						
Blanche	86,4	88,8	86,7	89,4	87,6	90,4
Noire	8,8	7,6	9,7	8,1	11,1	7,9
Autre	4,8	3,6	3,6	2,5	1,3	1,7
IMC, kg/m ² , moyenne (ÉT) ^a	28 (6)	28 (6)	28 (6)	27 (6)	27 (7)	27 (7)

	ELARIS EM-I (M12-665)			ELARIS EM II (M12-671)		
		ORILISSA			ORILISSA	
	Placebo	150 mg 1 f.p.j.	200 mg 2 f.p.j.	Placebo	150 mg 1 f.p.j.	200 mg 2 f.p.j.
Caractéristiques	n = 374	n = 249	n = 248	n = 360	n = 226	n = 229
Mois depuis le diagnostic chirurgical, moyenne (ÉT)	45 (30)	41 (29)	40 (27)	46 (39)	42 (36)	52 (41)
DYS, score moyen (ÉT) ^b	2,2 (0,5)	2,2 (0,5)	2,2 (0,5)	2,2 (0,5)	2,2 (0,5)	2,1 (0,5)
DPNM, score moyen (ÉT) ^b	1,6 (0,5)	1,6 (0,5)	1,6 (0,5)	1,6 (0,5)	1,7 (0,5)	1,6 (0,5)
Dyspareunie, score moyen (ÉT) ^b	1,5 (0,8)	1,5 (0,8)	1,6 (0,9)	1,5 (0,8)	1,5 (0,9)	1,4 (0,9)
Douleur à l'échelle d'évaluation numérique, score moyen (ÉT) ^c	5,6 (1,6)	5,7 (1,7)	5,5 (1,6)	5,6 (1,8)	5,7 (1,8)	5,3 (1,8)
DMO, colonne lombaire, score Z moyen	0,46	0,49	0,48	0,46	0,26	0,41
DMO, hanche totale, score Z moyen	0,34	0,44	0,36	0,36	0,23	0,28
DMO, col du fémur, score Z moyen	0,23	0,37	0,26	0,37	0,25	0,33
Utilisation d'analgésiques, % ^d						
Aucun	7,2	13,7	6,0	9,4	9,3	10,0
AINS seulement	36,4	26,1	32,3	28,1	34,1	30,1
Opioïdes	19,0	18,1	21,4	15,6	14,6	12,2
AINS et opioïdes	37,4	42,2	40,3	46,9	42,0	47,6
ANOVA = analyse de la variance; f.p.j. = fois par jour; IMC = indice de masse corporelle; DMO = densité minérale osseuse; DYS = dysménorrhée; DPNM = douleur pelvienne non menstruelle; AINS = anti-inflammatoire non stéroïdien; ÉT = écart type.						
a. L'hétérogénéité entre les groupes sur le plan de l'âge et de l'IMC a été évaluée dans un modèle d'ANOVA unidirectionnelle dans lequel le traitement était l'effet principal; aucune différence significative n'a été décelée.						
b. L'échelle d'évaluation de la douleur va de 0 (aucune) à 3 (grave), et les scores ont été notés dans un journal électronique quotidien. « Sans objet » était également un choix de réponse pour la dyspareunie; les patientes qui ont répondu « sans objet » pour toute la période de l'analyse sont exclues de celle-ci.						
c. Les participantes ont fourni des évaluations quotidiennes de la douleur associée à l'endométriose (échelle allant de 0, aucune douleur, à 10, pire douleur imaginable).						
d. Utilisation d'analgésiques pendant la période initiale (c.-à-d. 35 jours).						

14.2 Résultats des études

Réduction de la douleur

Les principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité étaient les proportions de patientes qui ont obtenu une réponse sur le plan de la dysménorrhée et sur le plan de la douleur pelvienne non liée aux menstruations (également appelée douleur pelvienne non menstruelle [DPNM]) avec les doses de 150 mg 1 fois par jour et de 200 mg 2 fois par jour, à 3 mois, comparativement au placebo. Les femmes ont utilisé un journal électronique pour noter leur évaluation quotidienne de la douleur, l'utilisation d'analgésiques comme traitement de secours précisée dans le protocole et les saignements utérins. La partie du journal consacrée à l'évaluation de la dysménorrhée, de la DPNM et de la dyspareunie constitue le Journal de l'impact de la douleur quotidienne associée à l'endométriose (*Endometriosis Daily Pain Impact Diary*). Ces paramètres ont été évalués de manière indépendante dans le cadre de l'analyse principale au moyen du journal quotidien dans lequel les patientes devaient évaluer leur douleur et son impact sur leurs activités quotidiennes au cours des 24 dernières heures. L'Échelle de l'impact quotidien de la douleur associée à l'endométriose (*Daily Endometriosis Pain Impact Scale*) permettait aux patientes d'indiquer si la douleur était absente ou d'intensité légère, modérée ou grave (correspondant respectivement à des scores de 0 à 3) et comprenait une composante fonctionnelle pour chaque score.

La réponse était définie comme une réduction cliniquement significative de la dysménorrhée et (ou) de la DPNM, sans augmentation de l'utilisation d'analgésiques pour la douleur associée à l'endométriose. Ces réductions cliniquement significatives correspondaient à une « nette atténuation » ou à une « très nette atténuation » de la douleur selon l'évaluation des patientes.

Après 3 mois, une plus grande proportion de femmes avait obtenu une réponse liée à la dose sur le plan de la dysménorrhée et de la DPNM dans les groupes traités par ORILISSA à raison de 150 mg 1 fois par jour ou de 200 mg 2 fois par jour que dans le groupe recevant le placebo. L'efficacité a été maintenue après 6 mois (**Tableau 8**).

La dyspareunie, un paramètre d'évaluation secondaire, a été évaluée au moyen de l'Échelle de l'impact quotidien de la douleur associée à l'endométriose.

Une proportion plus élevée de femmes a rapporté une réduction cliniquement significative de la dyspareunie dans le groupe traité par ORILISSA à raison de 200 mg 2 fois par jour que dans le groupe recevant le placebo, après 3 mois et 6 mois de traitement.

Tableau 8 – Proportion et nombre de patientes ayant obtenu une réponse^a sur le plan de la dysménorrhée, de la DPNM et de la dyspareunie après 3 mois et 6 mois dans les études ELARIS EM-I et ELARIS EM-II, selon l'Échelle de l'impact quotidien de la douleur associée à l'endométriose

	ELARIS EM-I			ELARIS EM-II		
	ORILISSA		Placebo	ORILISSA		Placebo
	150 mg 1 f.p.j. % (n/N)	200 mg 2 f.p.j. % (n/N)		150 mg 1 f.p.j. % (n/N)	200 mg 2 f.p.j. % (n/N)	
Dysménorrhée ^a (3 mois)	46,4 ^c (115/248)	75,8 ^c (185/244)	19,6 (73/373)	43,4 ^c (96/221)	72,4 ^c (163/225)	22,7 (80/353)

	ELARIS EM-I			ELARIS EM-II		
	ORILISSA		Placebo	ORILISSA		Placebo
	150 mg 1 f.p.j. % (n/N)	200 mg 2 f.p.j. % (n/N)	% (n/N)	150 mg 1 f.p.j. % (n/N)	200 mg 2 f.p.j. % (n/N)	% (n/N)
Dysménorrhée (6 mois) ^b	42,1 ^c (104/247)	75,3 ^c (183/243)	23,1 (86/372)	46,2 ^c (102/221)	76,9 ^c (173/225)	25,4 (90/355)
Douleur pelvienne non menstruelle (3 mois)	50,4 ^c (125/248)	54,5 ^c (133/244)	36,5 (136/373)	49,8 ^d (110/221)	57,8 ^c (130/225)	36,5 (129/353)
Douleur pelvienne non menstruelle (6 mois) ^b	45,7 ^d (113/247)	62,1 ^c (151/243)	34,9 (130/372)	51,6 ^d (114/221)	62,2 ^c (140/225)	40,6 (144/355)
Dyspareunie ^b (3 mois)	39,6 (74/187)	47,1 ^c (81/172)	31,9 (90/282)	44,0 (70/159)	53,7 ^d (87/162)	39,5 (101/256)
Dyspareunie ^b (6 mois)	39,6 (74/187)	50,3 ^c (81/161)	33,3 (90/270)	39,9 (65/163)	55,8 ^c (92/165)	39,4 (100/254)

f.p.j. = fois par jour

a. La réponse était définie comme une réduction de la douleur, entre le début de l'étude et le mois de l'analyse, égale ou supérieure au seuil d'amélioration cliniquement importante calculé, et comme une utilisation stable ou moins importante d'analgésiques en traitement de secours.

b. Un paramètre d'évaluation secondaire

c. $p \leq 0,001$ dans l'évaluation de la différence par rapport au placebo.

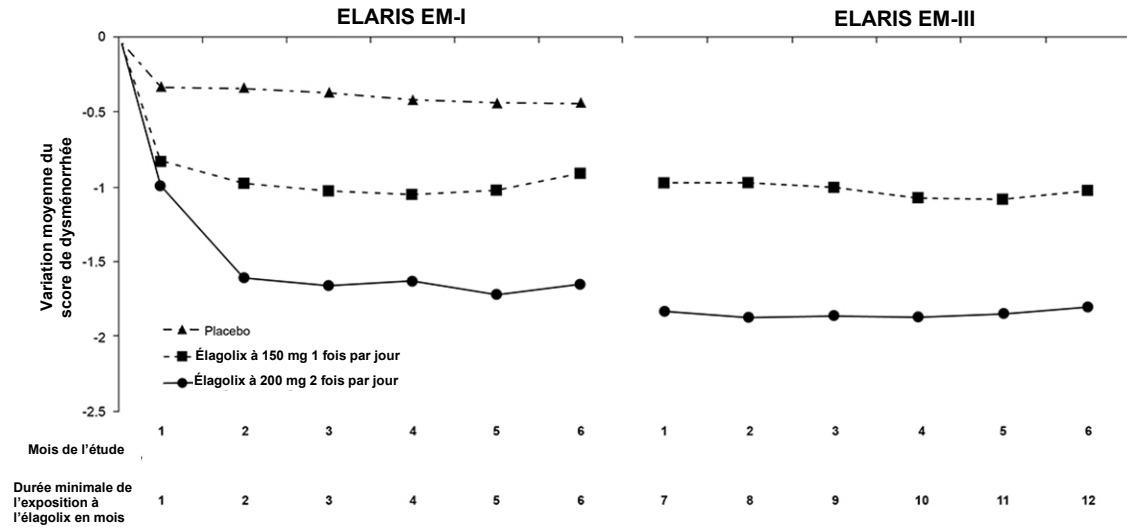
d. $p \leq 0,01$ dans l'évaluation de la différence par rapport au placebo.

Les 2 groupes traités par ORILISSA ont obtenu des diminutions moyennes des scores de dysménorrhée par rapport au début de l'étude qui étaient significativement plus importantes sur le plan statistique que celles du groupe recevant le placebo dès le 1^{er} mois et jusqu'à 6 mois.

Dans ces études, les femmes ont également réalisé une auto-évaluation quotidienne de la douleur associée à l'endométriose au moyen d'une échelle d'évaluation numérique allant de 0 (aucune douleur) à 10 (pire douleur imaginable). Les femmes traitées par ORILISSA à raison de 150 mg 1 fois par jour ou de 200 mg 2 fois par jour ont rapporté une réduction hautement significative sur le plan statistique ($p < 0,001$) des scores à l'échelle d'évaluation numérique après 3 mois et 6 mois, comparativement aux femmes recevant le placebo.

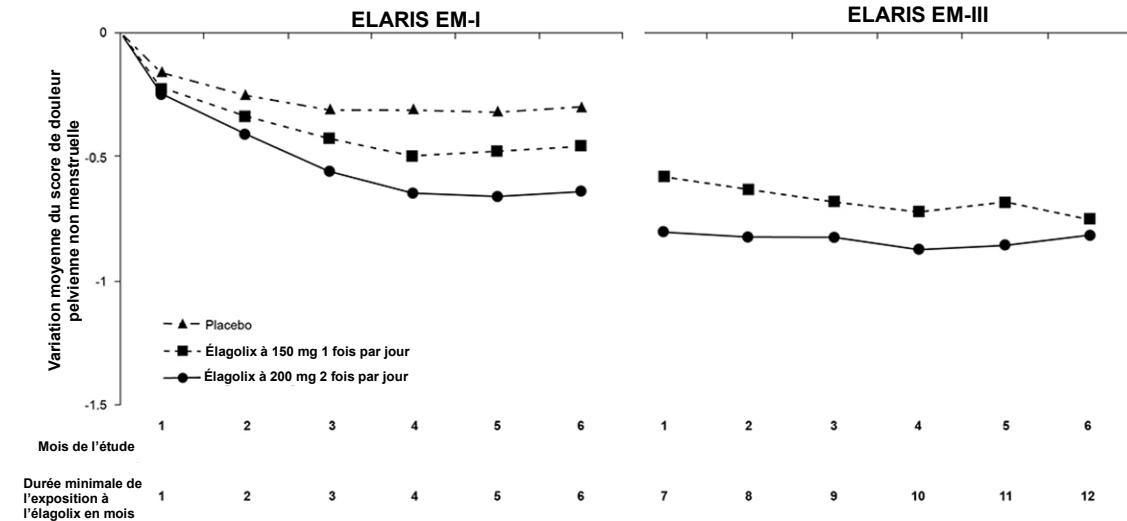
Les 2 études de prolongation menées à l'insu, ELARIS EM-III et ELARIS EM-IV, dans lesquelles les patientes qui recevaient ORILISSA dans les études comparatives ELARIS EM-I et ELARIS EM-II ont poursuivi le traitement à la même dose, ont montré une atténuation durable de la dysménorrhée, de la DPNM et de la dyspareunie pendant une période totale de 12 mois (voir la **Figure 1**, la **Figure 2** et la **Figure 3**). Dans l'étude ELARIS EM-IV, l'efficacité d'ORILISSA s'est maintenue, que le médicament ait été pris avec ou sans nourriture.

Figure 1 – Variation moyenne des scores moyens de dysménorrhée par rapport au début dans l'étude ELARIS EM-I et maintien de la réponse dans l'étude de prolongation ELARIS EM-III sur une période de 12 mois



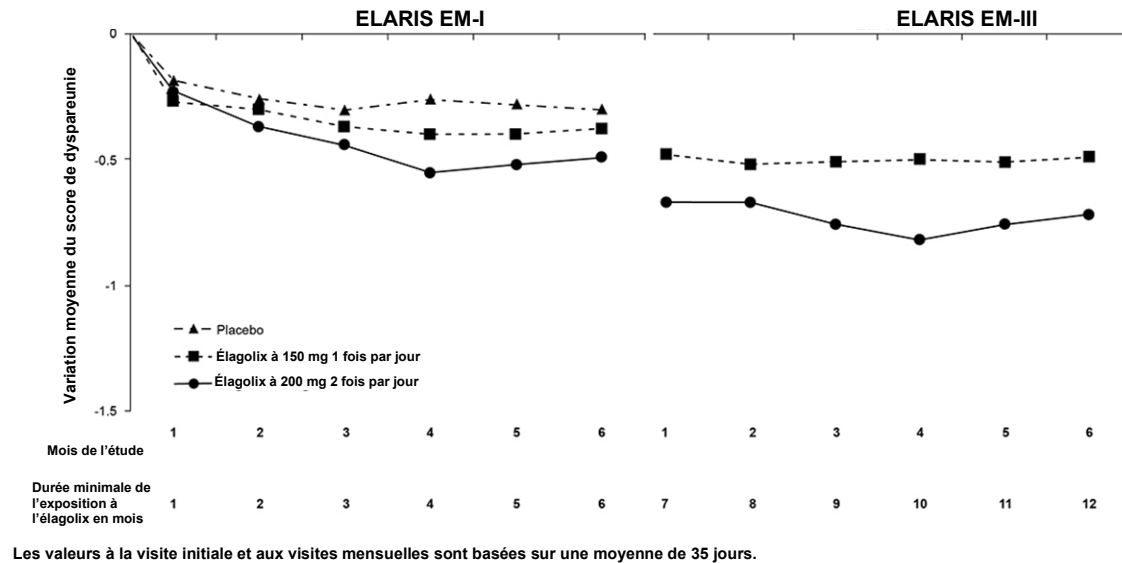
Les valeurs à la visite initiale et aux visites mensuelles sont basées sur une moyenne de 35 jours.

Figure 2 – Variation moyenne des scores moyens de DPNM par rapport au début dans l'étude ELARIS EM-I et maintien de la réponse dans l'étude de prolongation ELARIS EM-III sur une période de 12 mois



Les valeurs à la visite initiale et aux visites mensuelles sont basées sur une moyenne de 35 jours.

Figure 3 – Variation moyenne des scores moyens de dyspareunie par rapport au début dans l'étude ELARIS EM-I et maintien de la réponse dans l'étude de prolongation ELARIS EM-III sur une période de 12 mois



Les résultats ayant trait aux paramètres d'évaluation de l'efficacité de l'étude ELARIS EM-II concordent avec ceux de l'étude ELARIS EM-I.

Réduction de l'utilisation d'analgésiques

Dans ces études, les femmes recevant ORLISSA à raison de 200 mg 2 fois par jour ont réduit la quantité d'opioïdes et d'AINS utilisés en traitement de secours pour la douleur associée à l'endométriose, comparativement à la quantité dont elles avaient besoin au début de l'étude. En outre, le pourcentage de jours par mois où les femmes ont dû recourir à un traitement de secours par un opioïde ou un AINS avait nettement diminué dans le groupe traité par ORLISSA à raison de 200 mg 2 fois par jour, comparativement au groupe recevant le placebo. Ces résultats étaient statistiquement significatifs à 3 mois et à 6 mois ($p < 0,001$). Ces effets n'ont pas été observés aussi systématiquement chez les femmes prenant ORLISSA à raison de 150 mg 1 fois par jour.

Effets sur les profils de saignements

Les effets d'ORLISSA sur les saignements utérins ont été évalués au moyen du journal électronique sur une période allant jusqu'à 12 mois. ORLISSA a été associé à une modification des saignements menstruels comparativement au placebo. ORLISSA a donné lieu à une réduction liée à la dose du nombre moyen de jours de saignements et de saignotements, ainsi que de l'intensité et de la durée des saignements chez les patientes qui ont rapporté des saignements utérins.

ORLISSA a également été associé une augmentation liée à la dose du pourcentage de femmes présentant une aménorrhée (définie comme l'absence de saignement ou de saignotement pendant un intervalle de 56 jours) au cours de la période de traitement. Le taux d'aménorrhée a varié entre 14 et 32 % au cours des 6 premiers mois de traitement dans le groupe recevant la dose de 150 mg 1 fois par jour et entre 18 et 67 % dans le groupe traité par la dose de 200 mg 2 fois par jour. Au cours de la 2^e période de 6 mois de traitement, le taux d'aménorrhée a varié entre 11 et 15 % dans le groupe recevant 150 mg 1 fois par jour et entre 46 et 57 % dans le groupe traité par la dose de 200 mg 2 fois par jour.

À la fin du traitement par ORLISSA, la majorité des femmes ont rapporté des règles au cours du mois qui a suivi. Deux mois après la fin du traitement, plus de 85 % des patientes ont déclaré avoir eu leurs règles au moins 1 fois dans les 2 groupes traités par ORLISSA.

Qualité de vie

La qualité de vie a été évaluée à l'aide de l'échelle EHP-30 (*30-item Endometriosis Health Profile*; questionnaire à 30 items portant sur la qualité de vie en présence d'endométriose) au cours des visites effectuées à 1 mois, à 3 mois et à 6 mois. Le traitement par ORLISSA a procuré une meilleure qualité de vie que le placebo selon la variation moyenne des résultats à l'échelle EHP-30 à 3 mois et à 6 mois, par rapport au début de l'étude. Les résultats du groupe recevant la dose de 200 mg 2 fois par jour différaient significativement de ceux du groupe recevant le placebo à 3 mois et à 6 mois dans les 6 dimensions du questionnaire (douleur, maîtrise et sentiment d'impuissance, bien-être émotionnel, soutien social, image de soi et rapports sexuels) dans le cadre des études ELARIS EM-I et ELARIS EM-II. Une variation statistiquement significative ($p < 0,001$) a été observée dans chaque dimension à 3 mois et à 6 mois à la dose de 200 mg 2 fois par jour.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale

Études à dose unique

Étude chez le rat

Une dose unique (0, 300, 600, 1 200 ou 2 000 mg/kg) d'élagolix sodique a été administrée par gavage oral à des rats (3 mâles et 3 femelles par groupe). La dose maximale tolérée (DMT) correspondait à la dose la plus élevée de 2 000 mg/kg.

Étude chez le singe

Une dose unique (0, 300, 600, 1 200 ou 2 000 mg/kg) d'élagolix sodique a été administrée par gavage oral à des macaques de Buffon (2 mâles et 2 femelles par groupe). La DMT était de 300 mg/kg. Des variations de la valeur des paramètres biochimiques (comme les taux d'alanine aminotransférase [ALT], d'aspartate aminotransférase [AST], de bilirubine totale, d'azote uréique du sang, de créatinine et de glucose) ont été observées aux doses plus élevées.

Études à doses répétées

Étude chez la souris

Dans une étude de 15 semaines chez la souris (10 à 15 mâles et 10 à 15 femelles par groupe), de l'élagolix sodique a été ajouté à la nourriture de manière à atteindre des doses de 0, 30, 500 ou 1 700 mg/kg/jour. Une dose sans effet nocif observable (DSENO) de 500 mg/kg/jour a été déterminée par l'observation d'une diminution du poids corporel et de variations biochimiques (taux d'ALT jusqu'à 3 fois plus élevé) et microscopiques (lésions hépatocellulaires centrolobulaires) à la dose de 1 700 mg/kg/jour.

Étude chez le rat

De l'élagolix sodique a été ajouté à la nourriture de rats SD (20 mâles et 20 femelles par groupe) pendant 28 jours de manière à atteindre des doses de 0, 600 ou 800 mg/kg/jour. L'élagolix a été généralement bien toléré.

Les observations considérées comme des effets non ciblés comprenaient l'augmentation du poids du foie et de la glande thyroïde associée à une hypertrophie de ces tissus à l'examen microscopique et qui avait été constatée auparavant dans plusieurs études de toxicité à doses répétées chez le rat. Ces variations n'ont pas été considérées comme des effets indésirables, mais comme une conséquence de l'induction d'enzymes intervenant dans le métabolisme hépatique et d'une augmentation du métabolisme et de l'élimination des hormones thyroïdiennes. Ces phénomènes et les mécanismes en cause chez le rat ne s'appliquent pas aux humains. Une dégénérescence/nécrose focale épithéliale modérée, un œdème et de l'érosion ont été observés dans l'estomac non glandulaire à l'arête limitante. Bien que ces changements soient indésirables chez les rats, ils n'ont pas été considérés comme importants pour les humains en raison des différences anatomiques au niveau de l'estomac.

Aucune DSENO n'a été établie dans l'étude de 28 semaines sur l'exposition par voie alimentaire chez le rat en raison de la présence d'une irritation gastrique qui n'a pas son équivalent chez l'humain. À la dose la plus élevée de 800 mg/kg/jour, une ASC de 29,9 mcg·h/mL procure une marge d'innocuité de 8,5 fois la dose maximale recommandée chez l'humain (DMRH).

Études chez le singe

Chez le singe, les effets du traitement par l'élagolix n'ont été observés que dans l'étude de 6 semaines et non dans l'étude la plus longue (13 semaines), probablement en raison d'une baisse considérable des concentrations plasmatiques due à l'induction des enzymes responsables du métabolisme de l'élagolix. Dans l'étude de 6 semaines, de l'élagolix sodique (doses de 0, 75, 150, 300 ou 600 mg/kg/jour) a été administré à des macaques de Buffon (3 à 5 mâles et 3 à 5 femelles par groupe) par gavage oral. Les observations notables comprenaient l'atrophie des organes reproducteurs féminins, soit de l'utérus aux doses \geq 150 mg/kg/jour, et du col de l'utérus et du vagin à toutes les doses. Ces effets ont été considérés comme pharmacologiques et étaient réversibles après une période de récupération de 4 semaines. Étant donné qu'une perte de poids et une réduction de l'apport alimentaire marquées ont été observées à la dose de 600 mg/kg/jour, la DSENO a été estimée à 300 mg/kg/jour. L'ASC de 24,8 mcg·h/mL à la DSENO correspond à une marge d'innocuité d'environ 7,1 fois l'ASC à la DMRH.

Étude chez le chien

De l'élagolix (sous forme de poudre en capsules) a été administré par voie orale aux doses de 0, 10, 30 ou 150 mg/kg/jour à des beagles (6 mâles et 6 femelles par groupe) pendant 39 semaines. La DSENO a été estimée à 30 mg/kg/jour en raison de variations de la valeur des paramètres biochimiques et de changements dans la vésicule biliaire (inflammation granulomateuse du chorion de la muqueuse) observés à la dose la plus élevée de 150 mg/kg/jour. L'ASC de 26 mcg·h/mL à la DSENO correspond à une marge d'innocuité d'environ 7,4 fois l'ASC à la DMRH.

Cancérogénicité

Les études de cancérogénicité de 2 ans (réalisées chez des souris et des rats) n'ont pas révélé d'augmentation des tumeurs chez des souris, quelle que soit la dose; par contre, chez le rat, une augmentation des tumeurs de la glande thyroïde (mâles et femelles) et du foie (mâles seulement) a été observée à la dose la plus élevée (13 fois la marge d'innocuité par rapport à la dose de 200 mg 2 fois par jour chez les femelles). Les tumeurs observées chez les rats ont été considérées comme étant

spécifiques de l'espèce et d'importance négligeable pour les humains. Cette conclusion est basée sur une étude de suivi qui a montré que la formation de tumeurs était liée à l'induction d'enzymes hépatiques intervenant dans le métabolisme des médicaments à la dose élevée et que les mécanismes d'induction en cause ne sont pas pertinents chez les humains.

Génotoxicité

Des études de la mutagénicité de l'élagolix ont été réalisées au moyen d'une batterie de tests in vitro et in vivo. Ces études n'ont mis en évidence aucune indication d'un potentiel mutagène ou clastogène.

Toxicologie pour la reproduction et le développement

Chez le rat, aucun effet n'a été observé dans une étude sur la fertilité dans laquelle des doses allant jusqu'à 300 mg/kg/jour ont été administrées à des mâles et à des femelles (11,9 fois et 4,6 fois la DMRH selon l'ASC, respectivement); toutefois, il faut noter que l'absence d'effets sur la reproduction pourrait être due à la faible affinité de l'élagolix pour les récepteurs de l'hormone de libération des gonadotrophines (GnRH) du rat. L'élagolix a une affinité 650 fois moins élevée pour les récepteurs de la GnRH du rat que pour les récepteurs de la GnRH humains. Dans une étude à doses répétées de 6 semaines réalisée chez le singe (doses de 0, 75, 150, 300 et 600 mg/kg/jour), une atrophie réversible des organes reproducteurs (col de l'utérus, utérus et vagin) a été observée à toutes les doses, c'est-à-dire environ 1 fois la DMRH selon l'ASC.

De l'élagolix a été administré par gavage oral à des rates gravides (25 animaux) aux doses de 0, 300, 600 et 1 200 mg/kg/jour et à des lapines gravides (20 animaux) aux doses de 0, 100, 150 et 200 mg/kg/jour durant la période de l'organogenèse. Aucune malformation fœtale n'a été observée à quelque dose que ce soit chez les 2 espèces. La toxicité maternelle résultant du traitement par l'élagolix chez les rates s'est traduite par 6 décès et par des diminutions du gain de poids corporel et de l'apport alimentaire. Une augmentation des cas de mortalité embryonnaire après l'implantation et des changements viscéraux et squelettiques a été constatée aux doses provoquant une toxicité maternelle. Chez les lapines, 3 avortements et 1 perte totale de la portée ont été observés à la dose de 200 mg/kg/jour associée à une toxicité maternelle. Une seule perte totale de la portée a été observée à la dose de 150 mg/kg/jour, non toxique pour la mère, et elle a été imputée au mode d'action pharmacologique de l'élagolix. Dans l'étude sur le développement embryofœtal chez le rat, l'exposition à l'élagolix à la DSENO de 300 mg/kg/jour correspondait à 15,8 fois la DMRH selon l'ASC. L'élagolix a une affinité 650 fois moins élevée pour les récepteurs de la GnRH du rat que pour les récepteurs de la GnRH humains. Dans l'étude sur le développement embryofœtal chez le lapin, l'exposition à l'élagolix à la DSENO de 150 mg/kg/jour correspondait à 6,6 fois la DMRH selon l'ASC. L'élagolix a une affinité 3,8 fois moins élevée pour les récepteurs de la GnRH du lapin que pour les récepteurs de la GnRH humains.

Au cours d'une étude prénatale et postnatale chez des rates, de l'élagolix a été ajouté à la nourriture de manière à atteindre des doses de 0, 100 et 300 mg/kg/jour du jour 6 de la gestation au jour 20 de l'allaitement. Aucune indication de toxicité maternelle n'a été observée. La survie de la progéniture a diminué entre la naissance et le jour 4 après la naissance. Les petits avaient un poids moins élevé à la naissance, et les gains de poids ont été moins élevés au cours de la période précédant le sevrage à 300 mg/kg/jour seulement. Une masse corporelle plus faible et un effet sur le réflexe de sursaut étaient associés à un poids moins élevé à 300 mg/kg/jour. Le traitement par l'élagolix n'a eu aucun effet sur la croissance après le sevrage ni sur les paramètres du développement et du comportement. Les concentrations plasmatiques maternelles le jour 21 de l'allaitement aux doses de 100 et de 300 mg/kg/jour (47,2 et 125 ng/mL) correspondaient à 0,06 fois et 0,16 fois la C_{max} humaine à la DMRH.

Aucune mesure de l'élagolix n'a été effectuée dans le lait de rates en lactation. Dans une étude prénatale et postnatale de détermination de la dose chez des rates, de l'élagolix a été ajouté à la nourriture de manière à atteindre une dose quotidienne de 400 mg/kg durant les périodes de gestation et de lactation. Au cours de l'allaitement, les mères et les portées ont été réparties entre un groupe à alimentation restreinte et un groupe à alimentation à volonté afin de déterminer si l'élagolix était sécrété dans le lait maternel. Aux jours 10 et 20 suivant la naissance, les concentrations plasmatiques d'élagolix n'étaient pas détectables chez les petits des portées à alimentation restreinte. Chez les petits du groupe à alimentation à volonté, les concentrations plasmatiques d'élagolix étaient mesurables et correspondaient à environ 1 % des concentrations plasmatiques maternelles. Lorsque les concentrations plasmatiques d'élagolix des petits sont utilisées comme marqueur de substitution de l'exposition durant l'allaitement, on peut conclure que l'élagolix est sécrété en faible quantité dans le lait.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

LISEZ CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **ORLISSA**®

comprimés d'élagolix

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ORLISSA** et chaque fois que votre ordonnance est renouvelée. Ce feuillet est un résumé et il ne contient donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce produit. Discutez avec votre professionnel de la santé de votre maladie et de votre traitement et demandez-lui si de nouveaux renseignements sur **ORLISSA** sont disponibles.

Pourquoi utilise-t-on **ORLISSA**?

- **ORLISSA** est utilisé pour traiter les symptômes douloureux de l'endométriose.
- L'endométriose se produit lorsque le tissu qui normalement tapisse la paroi de l'utérus, qu'on appelle l'endomètre, se forme dans d'autres parties du corps. Elle peut entraîner de la douleur lorsque vous avez vos règles, à d'autres moments durant le mois et pendant les rapports sexuels.
- On ignore si **ORLISSA** est sûr et efficace chez les enfants de moins de 18 ans.

Comment **ORLISSA** agit-il?

Les œstrogènes sont les hormones qui provoquent chaque mois l'épaississement du tissu qui tapisse la paroi de l'utérus (la muqueuse qu'on appelle l'endomètre). Lorsque le taux d'œstrogènes diminue, cette muqueuse se dégrade, ce qui provoque les règles. Lorsque cette dégradation survient dans les fragments d'endomètre qui se développent à l'extérieur de l'utérus, des saignements peuvent se produire dans votre corps et causer en outre de la douleur et former du tissu cicatriciel. **ORLISSA** traite l'endométriose en réduisant la quantité d'œstrogènes dans l'organisme. Les symptômes de l'endométriose s'atténuent souvent après 1 mois de traitement par **ORLISSA**.

ORLISSA atténue les symptômes de l'endométriose, comme :

- les douleurs pendant les règles;
- les douleurs entre les règles;
- les saignements abondants pendant les règles;
- les douleurs pendant les rapports sexuels;
- les douleurs ou les sensations désagréables dans le ventre ou la région pelvienne.

Les patientes qui prennent **ORLISSA** sont souvent en mesure d'arrêter de prendre d'autres types de médicaments contre la douleur causée par l'endométriose. Parlez-en à votre professionnel de la santé pour savoir si cette option est appropriée pour vous.

ORLISSA peut vous aider à vous sentir mieux en réduisant la douleur. Il peut également améliorer votre bien-être émotionnel et vous aider à éprouver le sentiment de mieux maîtriser vos symptômes.

Quels sont les ingrédients d'ORLISSA?

Ingrédient médicamenteux : élagolix (sous forme d'élagolix sodique)

Ingrédients non médicamenteux : stéarate de magnésium, mannitol, polyéthylène glycol, alcool polyvinylique, povidone, amidon pré-gélatinisé, carbonate de sodium monohydraté, talc et dioxyde de titane.

Le comprimé à 150 mg contient également du rouge carmin foncé.

Le comprimé à 200 mg contient également de l'oxyde de fer rouge.

ORLISSA se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 150 mg et 200 mg d'élagolix (sous forme d'élagolix sodique)

N'utilisez pas ORLISSA dans les cas suivants :

- vous êtes allergique à l'élagolix ou à d'autres ingrédients d'ORLISSA;
- vous êtes enceinte ou pensez être enceinte;
- vous souffrez d'une maladie du foie grave;
- vous souffrez d'ostéoporose;
- vous avez des saignements vaginaux inexpliqués;
- vous prenez de la cyclosporine, un médicament utilisé pour empêcher le rejet de greffe chez les personnes qui ont subi une transplantation, ou du gemfibrozil, un médicament utilisé pour réduire un taux de cholestérol élevé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ORLISSA, afin d'aider à éviter les effets secondaires et d'assurer la bonne utilisation du médicament. Informez votre professionnel de la santé de tous vos problèmes et états de santé, notamment :

- si vous avez des antécédents de perte de densité minérale osseuse. ORLISSA peut entraîner une légère diminution de la densité minérale osseuse. La diminution de la densité minérale osseuse peut s'accroître au cours du traitement par ORLISSA :
 - si vous consommez de l'alcool de manière excessive;
 - si vous fumez;
 - si vous avez des antécédents familiaux d'ostéoporose (amaigrissement des os accompagné de fractures);
 - si vous prenez d'autres médicaments pouvant provoquer un amaigrissement des os, par exemple des corticostéroïdes;
- si vous avez des problèmes de foie;
- si vous avez des antécédents de problèmes de santé mentale tels qu'une dépression ou des idées suicidaires;

- si vous êtes enceinte ou essayez de devenir enceinte. Vous ne devez pas devenir enceinte pendant le traitement par ORLISSA, car ce médicament peut perturber le développement de l'enfant à naître ou entraîner une fausse couche. Si vous pensez que vous êtes devenue enceinte pendant votre traitement par ORLISSA, arrêtez de prendre ORLISSA et communiquez immédiatement avec votre médecin;
- si vous allaitez ou envisagez d'allaiter. On ne connaît pas les effets d'ORLISSA sur le lait maternel ou sur l'enfant nourri au sein. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé si vous prenez ORLISSA.

Autres mises en garde

Contraception : ORLISSA N'EST PAS un contraceptif. ORLISSA ne prévient pas la grossesse. Vous devrez utiliser des méthodes contraceptives efficaces au cours du traitement par ORLISSA. Demandez à votre professionnel de la santé quelles formes de contraception vous pouvez utiliser pendant que vous prenez ORLISSA. Votre professionnel de la santé pourrait modifier votre méthode de contraception lorsque vous commencez le traitement par ORLISSA étant donné que les contraceptifs hormonaux qui contiennent des œstrogènes peuvent influencer la manière dont ORLISSA agit. Vous devez continuer d'utiliser des méthodes de contraception efficaces pendant 1 semaine après avoir cessé le traitement par ORLISSA.

Changements dans les règles : ORLISSA pourrait modifier votre cycle menstruel et pourrait entraîner :

- des règles irrégulières ou des saignements;
- une augmentation ou une diminution des saignements;
- une absence de saignement.

Ces changements pourraient rendre la détection d'une grossesse plus difficile. En général, les règles recommencent environ 4 semaines après l'arrêt du traitement par ORLISSA.

Santé des os : L'utilisation d'ORLISSA peut entraîner une légère perte des minéraux qui composent vos os. Si vous utilisez ORLISSA pendant une longue période, le risque d'ostéoporose (os fragiles et poreux) pourrait augmenter et accroître le risque de fractures, en particulier après la ménopause. Vos os pourraient ne pas revenir complètement à l'état dans lequel ils étaient avant le traitement lorsque vous cesserez de prendre ORLISSA. Pendant votre traitement par ORLISSA, votre médecin pourrait vous recommander :

- de faire régulièrement de l'exercice;
- d'adopter une alimentation saine;
- de prendre de la vitamine D et des suppléments de calcium.

Votre professionnel de la santé pourrait également vous prescrire un examen aux rayons X après 1 an d'utilisation d'ORLISSA, ou plus tôt si nécessaire. Cet examen, appelé « absorptiométrie biphotonique à rayons X » (DXA ou DEXA), est utilisé pour vérifier la santé de vos os.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous les médicaments et produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments d'ordonnance et en vente libre, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ORLISSA :

- la digoxine, qui est utilisée pour traiter certains troubles cardiaques;
- la rifampine, qui est utilisée pour traiter certaines infections;
- le midazolam, qui est utilisé pour traiter l'anxiété;
- la rosuvastatine, qui est utilisée pour réduire le taux de cholestérol sanguin;
- l'oméprazole, qui est utilisé pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères d'estomac;
- des contraceptifs hormonaux contenant des œstrogènes (p. ex., la « pilule »).

Comment ORLISSA s'administre-t-il?

Avant de commencer à prendre ORLISSA, assurez-vous de bien comprendre ce qu'est ce médicament et comment vous devez le prendre. Prenez ORLISSA selon les directives de votre médecin. Si vous avez des questions sur ORLISSA, posez-les à votre professionnel de la santé.

Prenez ORLISSA à peu près à la même heure chaque jour, même si vous n'avez pas de symptômes. Vous pouvez prendre ORLISSA avec ou sans nourriture.

Vous devez commencer à prendre ORLISSA pendant vos règles pour vous assurer de ne pas être enceinte. Vous devez confirmer que vous n'êtes pas enceinte avant de commencer le traitement par ORLISSA.

Dose habituelle

Votre médecin pourrait vous prescrire l'une des 2 doses suivantes :

- ORLISSA à 150 mg (un comprimé rose pâle) 1 fois par jour;
- ORLISSA à 200 mg (un comprimé orange pâle) 2 fois par jour.

Surdose

Si vous pensez qu'une personne dont vous vous occupez ou que vous-même avez pris une trop grande quantité d'ORLISSA, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose omise

150 mg 1 fois par jour : Si vous omettez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre omission pourvu que ce soit au cours de la même journée. Ne prenez pas plus de 1 comprimé par jour.

200 mg 2 fois par jour : Si vous omettez de prendre une dose, prenez-la dès que vous vous rendez compte de votre omission pourvu que ce soit au cours de la même journée. Ne prenez pas plus de 2 comprimés par jour.

Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à ORLISSA?

Lorsque vous prenez ORLISSA, vous pourriez présenter des effets secondaires qui ne sont pas mentionnés ci-dessous. Si c'est le cas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent comprendre les suivants :

- bouffées de chaleur;
- sueurs nocturnes;
- maux de tête;
- étourdissements;
- nausées (envie de vomir);
- diarrhée, douleurs à l'estomac, constipation;
- augmentation du poids;
- difficultés à dormir;
- anxiété, dépression, irritabilité;
- sautes d'humeur;
- diminution du désir sexuel (baisse de libido);
- écoulement nasal, congestion nasale, mal de gorge, infection des sinus, rhume;
- douleurs aux articulations;
- modification du cycle menstruel :
 - règles irrégulières ou saignements;
 - augmentation ou diminution des saignements;
 - absence de saignement.

ORLISSA peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre médecin décidera quand prescrire des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez immédiatement des soins médicaux
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
FRÉQUENT			
Changements d'humeur : tristesse ou dépression, tendance à pleurer, perte d'intérêt pour les activités quotidiennes, penser à se faire du mal (idées suicidaires)		✓	
TRÈS RARE			
Troubles hépatiques : jaunissement de la peau ou du blanc des yeux, urine foncée, douleurs à l'abdomen, nausées, vomissements, perte d'appétit		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE (signalé après la commercialisation)			
Réaction allergique / Œdème de Quincke (angio-œdème) : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; chute de la tension artérielle, nausées (envie de vomir) et vomissements, urticaire ou éruption cutanée, enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			✓

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire incommode qui n'est pas mentionné ici ou qui s'aggrave au point de perturber vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en consultant la page Web sur la déclaration des effets secondaires (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous souhaitez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation

Gardez entre 2 et 30 °C.

Gardez hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir plus sur ORILISSA :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patientes. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site Web du fabricant (www.abbvie.ca), ou peut être obtenu en composant le 1-888-704-8271.

Le présent feuillet a été rédigé par Corporation AbbVie.

Dernière révision : 29 octobre 2021