

MONOGRAPHIE
AVEC RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

Pr **ADDYI**[®]

Comprimés de flibansérine

100 mg

Médicament agissant sur le système nerveux central
Code AHFS : 28:92
Code ATC : G02CX02

Sprout Pharmaceuticals, Inc.
Raleigh, Caroline du Nord 27609

Date de préparation :
Ébauche : 27 février 2018

Importé par :
Therapeutic Products Inc.
Hamilton (Ontario) L8N 2Z7

Date de révision :
06 décembre 2018

Numéro de contrôle de la présentation : 189352

TABLE DES MATIÈRES

	Page
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	5
EFFETS INDÉSIRABLES	8
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	11
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	16
SURDOSAGE.....	17
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	17
CONSERVATION ET STABILITÉ	20
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	21
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES	22
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	27
TOXICOLOGIE	27
RÉFÉRENCES	29
PARTIE III: RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES	30

PrADDYI®

Comprimés de flibansérine

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique/ concentration	Ingrédients non médicinaux d'importance clinique
Orale	Comprimé à 100 mg	Lactose <i>Pour obtenir une liste complète, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.</i>

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

ADDYI est indiqué dans le traitement du trouble généralisé et acquis lié à la baisse du désir sexuel chez la femme non ménopausée, caractérisé par une diminution de la libido présente de 75 à 100 % du temps depuis au moins six mois, qui est la source d'une souffrance psychologique marquée ou de problèmes relationnels, et qui N'EST PAS attribuable :

- à un problème concomitant de nature médicale ou psychiatrique;
- à des problèmes au sein de la relation; ou
- aux effets d'un médicament ou d'une autre substance pharmacologique.

Considérations diagnostiques particulières

- Un trouble lié à la baisse du désir sexuel « acquis » est un trouble qui survient chez une patiente qui n'avait auparavant aucun problème lié au désir sexuel.
- Un trouble lié à la baisse du désir sexuel « généralisé » est un trouble présent peu importe le type de stimulation, la situation ou le partenaire.
- Il n'existe pas de données normatives concernant la fréquence ou le degré du désir sexuel en fonction de l'âge ou du sexe. Le diagnostic repose donc sur le jugement clinique, après considération des caractéristiques individuelles, des facteurs déterminants interpersonnels, du contexte de vie et du milieu culturel.
- Le médecin pourrait souhaiter évaluer les deux partenaires lorsqu'une perturbation du désir sexuel mène à une consultation professionnelle.
- Il est recommandé d'utiliser la liste de vérification pour la prescription d'ADDYI au moment du diagnostic. Celle-ci peut être obtenue sur le site Web addyi.ca.

Restrictions concernant l'utilisation

- ADDYI n'est pas indiqué pour le traitement du trouble lié à la baisse du désir sexuel chez la femme ménopausée ou en péri-ménopause ni chez l'homme.
- ADDYI n'est pas indiqué pour améliorer la performance sexuelle.

Personnes âgées (> 55 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'ADDYI n'ont pas été établies chez les patientes de plus de 55 ans.

Enfants (< 18 ans)

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

CONTRE-INDICATIONS

ADDYI est contre-indiqué chez :

- les patientes qui présentent une hypersensibilité connue à la flibansérine ou à l'un des composants du comprimé ADDYI. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT de la monographie;
- les patientes qui utilisent un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4, puisque l'administration concomitante avec ADDYI pourrait augmenter de façon significative la concentration plasmatique de flibansérine et ainsi occasionner une hypotension grave et une syncope;
- les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, puisqu'une telle atteinte pourrait augmenter de façon significative la concentration plasmatique de flibansérine et ainsi occasionner une hypotension grave et une syncope;
- les patientes enceintes ou qui allaitent;
- les patientes dont la tension artérielle systolique au repos est inférieure à 110 mm Hg, ou la tension artérielle diastolique, inférieure à 60 mm Hg, et qui consomment de l'alcool.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

La prise concomitante d'ADDYI et d'alcool peut augmenter le risque d'hypotension grave et de syncope. La prise d'ADDYI en association avec de l'alcool chez les femmes dont la tension artérielle systolique au repos est inférieure à 110 mm Hg, ou la tension artérielle diastolique, inférieure à 60 mm Hg, n'a pas fait l'objet d'études et est contre-indiquée. Il convient d'informer la patiente à qui l'on prescrit ADDYI de faire preuve de prudence si elle consomme de l'alcool, et de limiter sa consommation.

L'utilisation concomitante d'ADDYI et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 ou l'emploi d'ADDYI chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique provoque une augmentation importante de la concentration de flibansérine. Cette exposition accrue à la flibansérine peut être associée à une hypotension grave et à une syncope. L'administration concomitante d'ADDYI et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, fluconazole, ritonavir ou clarithromycine) est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Carcinogénèse et mutagenèse

Des augmentations significatives sur le plan statistique des tumeurs mammaires regroupées (adénoacanthomes et adénocarcinomes) ont été observées chez les souris femelles ayant reçu des doses de flibansérine de 200 et 1200 mg/kg/jour (environ 3 et 10 fois l'exposition clinique) (voir TOXICOLOGIE/Carcinogénèse).

La signification clinique de ces observations est inconnue.

Appareil cardiovasculaire

Hypotension et syncope : L'utilisation d'ADDYI peut causer une hypotension et une syncope. Dans cinq études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo d'une durée de 24 semaines menées auprès de femmes non ménopausées présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel, une hypotension a été rapportée chez 0,2 % des patientes traitées par ADDYI et 0 % des patientes ayant reçu un placebo; une syncope a été signalée chez 0,3 % des patientes traitées par ADDYI et 0,1 % des patientes ayant reçu un placebo. Le risque d'hypotension et de syncope est plus élevé si ADDYI est pris durant le jour, ou à une dose supérieure à la dose recommandée. ADDYI doit être utilisé avec prudence chez les patientes qui présentent un trouble préexistant les prédisposant à une hypotension. En cas de présyncope, les patientes doivent immédiatement s'allonger et obtenir de l'aide médicale sans tarder si les symptômes ne disparaissent pas. Il convient également de consulter rapidement un médecin en cas de syncope.

Fréquence cardiaque : Une étude à double insu menée auprès de 56 hommes et femmes afin d'évaluer les modifications à l'électrocardiogramme chez des sujets en bonne santé a révélé une légère augmentation de la fréquence cardiaque et une incidence accrue de palpitations (3 vs 0) après la prise d'une dose suprathérapeutique de 100 mg trois fois par jour de flibansérine, comparativement à un placebo (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).

Dans des études de phase III, une tachycardie et des palpitations ont été rapportées plus fréquemment chez les sujets ayant reçu ADDYI que ceux ayant reçu le placebo.

Des effets sur la fréquence cardiaque ont également été observés dans une étude ayant évalué l'interaction entre ADDYI et l'alcool; l'augmentation de la fréquence cardiaque était proportionnelle à la dose d'alcool ingérée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Troubles neurologiques/Utilisation avec l'alcool). L'apport maximal en alcool évalué correspondait à des doses de $\geq 0,6$ g/kg d'éthanol à 95 %, soit approximativement trois boissons à base de spiritueux de 1,5 once pour une personne de 70 kg.

ADDYI doit être utilisé avec prudence chez les patientes qui présentent un trouble cardiaque préexistant.

Système endocrinien et métabolisme

Polymorphisme génétique : Les métaboliseurs lents du CYP2C19 ont présenté une exposition accrue à la flibansérine, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2C19. Dans une étude regroupant neuf métaboliseurs lents du CYP2C19, une syncope est survenue chez un sujet (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il convient donc d'augmenter la surveillance des effets indésirables (p. ex. hypotension, étourdissements, syncope, etc.) chez les métaboliseurs lents du CYP2C19. Environ 2 à 5 % des Caucasiens et des Africains et 2 à 15 % des Asiatiques sont des métaboliseurs lents du CYP2C19.

Inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 : L'utilisation concomitante d'ADDYI et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, fluconazole, ritonavir ou clarithromycine) est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS). Voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION pour connaître les considérations posologiques chez les patientes qui doivent utiliser un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4 et qui prennent ou prévoient prendre ADDYI.

Inhibiteurs faibles du CYP3A4 : L'utilisation concomitante de multiples inhibiteurs faibles du CYP3A4 (incluant certains suppléments à base de plante médicinale et médicaments en vente libre) pourrait entraîner des augmentations significatives sur le plan clinique des concentrations de flibansérine qui pourraient accroître le risque d'hypotension et de syncope (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

L'exposition à la flibansérine a été 4,5 fois plus élevée chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère, comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale, et la demi-vie a été plus longue (26 heures vs 10 heures chez les témoins appariés en bonne santé) (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). L'utilisation d'ADDYI chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, peu importe à quel degré, augmente significativement la concentration de flibansérine, ce qui peut occasionner une hypotension grave et une syncope. L'utilisation d'ADDYI est donc contre-indiquée chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS).

Troubles neurologiques

Dépression du système nerveux central (SNC) : ADDYI peut causer une dépression du SNC (p. ex. somnolence, sédation). Dans cinq études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo d'une durée de 24 semaines menées auprès de femmes non ménopausées présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel, l'incidence de la somnolence, de la sédation ou de la fatigue a été de 21 % chez les patientes ayant reçu ADDYI à 100 mg une fois par jour au coucher, et de 8 % avec le placebo. Le risque de dépression du SNC pourrait être plus élevé si ADDYI est pris durant la journée, en association avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC, ou avec des médicaments qui augmentent les concentrations de flibansérine, comme les inhibiteurs du CYP3A4.

Les patientes ne doivent pas conduire ou participer à des activités nécessitant de la vigilance pendant au moins six heures après la prise d'ADDYI, et jusqu'à ce qu'elles sachent comment elles réagissent à ce médicament.

Utilisation avec l'alcool : La prise concomitante d'ADDYI et d'alcool peut augmenter le risque de dépression du SNC, d'hypotension et de syncope. Les patientes doivent être mises en garde contre une consommation excessive d'alcool et informées de limiter leur consommation d'alcool jusqu'à ce qu'elles sachent comment elles réagissent à ADDYI. Les femmes qui prennent ADDYI et dont la tension artérielle systolique au repos est inférieure à 110 mm Hg, ou la tension artérielle diastolique, inférieure à 60 mm Hg, doivent être informées que la consommation d'alcool est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Utilisation chez les patientes qui prennent des antidépresseurs : Il a été démontré que les antidépresseurs comme les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) ont un effet négatif sur la libido. ADDYI ne doit pas être prescrit pour le traitement d'une baisse du désir sexuel attribuée à la prise d'un antidépresseur.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude portant sur l'utilisation d'ADDYI chez la femme enceinte n'a été réalisée afin d'évaluer le risque associé à ce médicament chez l'humain.

Chez l'animal, des effets toxiques fœtaux sont survenus en présence d'effets toxiques significatifs chez la mère. Les effets néfastes sur la reproduction et le développement comprenaient des avortements spontanés plus fréquents, une diminution du poids des fœtus et des anomalies structurelles à des expositions supérieures à trois fois celle obtenue à la dose recommandée chez l'humain (voir TOXICOLOGIE).

L'utilisation d'ADDYI chez la femme enceinte est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS).

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si la flibansérine est excrétée dans le lait chez l'humain.

Chez l'animal, la flibansérine a été excrétée dans le lait après l'administration par voie orale à des rates. L'administration de flibansérine pendant la lactation a entraîné des effets toxiques

maternels, une diminution du gain de poids chez le fœtus et une réduction de la viabilité du fœtus à des expositions supérieures à trois fois celle obtenue à la dose recommandée chez l'humain (voir TOXICOLOGIE).

En raison du risque d'effets indésirables graves incluant la sédation chez le nourrisson allaité, ADDYI est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir CONTRE-INDICATIONS).

Femmes ménopausées

L'innocuité et l'efficacité d'ADDYI n'ont pas été établies chez les femmes ménopausées ou en péri-ménopause.

Personnes âgées (> 55 ans)

ADDYI n'est pas indiqué chez les personnes âgées. L'innocuité et l'efficacité d'ADDYI n'ont pas été établies chez les patientes de plus de 55 ans.

Enfants (< 18 ans)

ADDYI n'est pas indiqué chez les enfants. L'innocuité et l'efficacité d'ADDYI n'ont pas été établies chez les enfants.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables

Dans les études cliniques menées auprès de patientes non ménopausées présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel et traitées par ADDYI à 100 mg administré en dose unique au coucher, les effets indésirables les plus courants ont été les étourdissements (flibansérine, 11,4 %; placebo, 2,2 %), la somnolence (flibansérine, 11,2 %; placebo, 3,1 %), les nausées (flibansérine, 10,4 %; placebo, 3,7 %) et la fatigue (flibansérine, 9,2 %; placebo, 5 %). La majorité de ces effets indésirables ont été d'intensité légère ou modérée et sont survenus durant les 14 premiers jours du traitement.

Dans cinq études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo d'une durée de 24 semaines menées auprès de femmes non ménopausées présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel (incluant les trois études présentées dans la section ESSAIS CLINIQUES), le taux d'abandon du traitement en raison des effets indésirables chez les patientes traitées par ADDYI (n = 1543) a été de 12,8 %, comparativement à 5,9 % chez les patientes ayant reçu le placebo (n = 1905). Les effets indésirables les plus souvent responsables de l'arrêt du traitement par ADDYI ont été les étourdissements (1,7 %), les nausées (1,2 %), l'insomnie (1,1 %), la somnolence (1,1 %), l'anxiété (1,0 %) et la fatigue (0,9 %). Des effets indésirables graves ont été rapportés par 0,8 % des patientes traitées par ADDYI et 0,5 % des patientes ayant reçu le placebo.

La syncope et l'hypotension ont été les effets indésirables les plus fréquents chez les patientes ayant consommé de l'alcool pendant le traitement, et chez celles chez qui l'exposition à la flibansérine était plus élevée en raison de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; CONTRE-INDICATIONS).

Effets indésirables observés au cours des essais 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 à ceux observés dans le cadre des études cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables qui sont tirés d'études cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des effets indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Une dose de 100 mg d'ADDYI au coucher a été administrée dans le cadre d'études cliniques à 2798 femmes non ménopausées présentant un trouble généralisé et acquis lié à la baisse du désir sexuel, pendant au moins six mois chez 2141 de ces patientes, au moins 12 mois chez 1327 d'entre elles, et au moins 18 mois chez 603 de ces femmes.

Le tableau 1 présente les effets indésirables qui ont été observés chez au moins 1 % des femmes traitées par ADDYI dans les études cliniques à double insu et contrôlées par placebo menées auprès de femmes non ménopausées.

Tableau 1 : Effets indésirables survenus pendant le traitement* dans des études à double insu et contrôlées par placebo menées auprès de femmes non ménopausées

	Placebo, n = 1905 (%)	Flibansérine à 100 mg 1 f.p.j. au coucher, n = 1543 (%)
Affections de l'oreille et du labyrinthe		
Vertige	0,3	1,0
Affections gastro-intestinales		
Nausées	3,7	10,4
Diarrhée	1,8	2,3
Vomissements	1,4	2,2
Bouche sèche	0,9	2,4
Constipation	0,5	1,6
Douleur abdominale	0,8	1,5
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		
Fatigue	5,0	9,2
Hyperthermie	4,0	14,0
Irritabilité	1,2	2,3
Infections et infestations		
Infection des voies respiratoires supérieures	3,1	4,5
Bronchite	1,2	1,6
Affections du système nerveux		
Étourdissements	2,2	11,4
Somnolence	3,1	11,2
Céphalées	7,6	9,5
Sédation	0,2	1,3
Affections psychiatriques		
Insomnie	2,4	4,9
Anxiété	0,9	1,8
Rêves anormaux	0,9	1,4
Dépression	0,8	1,0
Affections des organes de reproduction et du sein		
Ménorragie	2,3	2,6

	Placebo, n = 1905 (%)	Flibansérine à 100 mg 1 f.p.j. au coucher, n = 1543 (%)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané		
Éruption cutanée	0,7	1,3
Acné	0,9	1,1
* Événements observés chez ≥ 1 % des patientes traitées par la flibansérine à 100 mg une fois par jour au coucher, et à une incidence supérieure à celle observée avec le placebo.		

Effets indésirables peu fréquents observés au cours des essais cliniques (< 1 % des patientes traitées par la flibansérine à 100 mg une fois par jour au coucher, et à une incidence deux fois plus élevée qu'avec le placebo)

Affections hématologiques et du système lymphatique : lymphadénopathie

Affections cardiovasculaires : palpitations, tachycardie, syncope, hypotension, varice, hypertension

Affections de l'oreille et du labyrinthe : douleur auriculaire, mal des transports, trouble de l'équilibre

Affections endocriniennes : hyperprolactinémie

Affections oculaires : troubles visuels

Affections gastro-intestinales : gêne abdominale, sensibilité abdominale, ulcère gastrique, gingivite

Troubles généraux : gêne thoracique, sensation d'état anormal, sensation d'ébriété

Affections du système immunitaire : hypersensibilité médicamenteuse

Investigations : perte de poids, élévation de l'aspartate aminotransférase

Troubles du métabolisme et de la nutrition : anorexie

Troubles musculosquelettiques : faiblesse musculaire, sensation de lourdeur

Affections du système nerveux : paresthésie, sommeil de piètre qualité, trouble cognitif, atteinte de la mémoire, sensation de nervosité, tremblements

Affections psychiatriques : cauchemars, humeur dépressive, sautes d'humeur, agitation, colère, nervosité, éveil anticipé, crise de panique, hallucinations, dissociation, humeur euphorique, tachyphrénie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané : prurit, urticaire, sécheresse cutanée

Blessures accidentelles

Dans l'ensemble des études à double insu et contrôlées par placebo menées auprès de femmes présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel, des blessures accidentelles survenues conjointement (dans les trois jours) avec un événement défavorable lié à la sédation (étourdissements, fatigue et somnolence) ont été rapportées chez 7 des 2792 patientes (0,25 %) ayant reçu le placebo et 12 des 2459 patientes (0,49 %) ayant reçu la flibansérine à 100 mg une fois par jour au coucher.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante d'ADDYI et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 provoque une augmentation importante de la concentration de flibansérine. Cette exposition accrue à la flibansérine peut être associée à une hypotension grave et à une syncope. L'administration concomitante d'ADDYI et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, fluconazole, ritonavir ou clarithromycine) est contre-indiquée (voir CONTRE-INDICATIONS; INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES/ Interactions médicament-médicament).

Aperçu

La flibansérine est principalement métabolisée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C19. D'après les données *in vitro* et (ou) *in vivo*, le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9 et le CYP2D6 contribuent de façon minime au métabolisme de la flibansérine. L'utilisation concomitante d'ADDYI et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 ou d'inhibiteurs puissants du CYP2C19 augmente l'exposition à la flibansérine, ce qui peut accroître le risque d'hypotension grave, de syncope et de dépression du SNC (voir CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Système endocrinien et métabolisme, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

La prise concomitante d'ADDYI et d'alcool peut augmenter le risque d'hypotension grave et de syncope (voir CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Interactions médicament-médicament

Les études sur les interactions médicamenteuses et les interactions possibles en fonction du métabolisme de la flibansérine et des polymorphismes génétiques ont servi à dresser la liste des médicaments mentionnés dans ce tableau.

Tableau 2 - Interactions médicament-médicament établies et possibles

	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Effet d'autres médicaments sur la flibansérine			
<p>Inhibiteurs puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, posaconazole, clarithromycine, néfazodone*, ritonavir, saquinavir, nelfinavir, indinavir*, bocéprévir*, télaprévir*, téliithromycine*)</p> <p>Inhibiteurs modérés du CYP3A4 (p. ex. amprénavir, atazanavir, ciprofloxacine, diltiazem, érythromycine, fluconazole, fosamprénavir, vérapamil et jus de pamplemousse)</p> <p>* non offert au Canada</p>	EC	<p>Dans une étude menée auprès de 24 femmes en bonne santé, le kétoconazole administré à raison de 400 mg une fois par jour pendant 5 jours a augmenté de 4,5 fois l'exposition à une dose unique de 50 mg de flibansérine, et la C_{max}, de 1,8 fois par rapport aux valeurs observées avec la flibansérine à 50 mg administrée seule.</p> <p>Dans une étude menée auprès de 12 sujets en bonne santé, l'itraconazole administré à raison de 200 mg une fois par jour pendant 4 jours après une dose d'attaque de 400 mg a augmenté de 2,6 fois l'exposition à une dose unique de 50 mg de flibansérine, et la C_{max}, de 1,7 fois lors d'une administration 2 heures plus tard, comparativement aux valeurs observées avec la flibansérine à 50 mg administrée seule. La dose de 200 mg d'itraconazole n'entraîne pas une inhibition maximale du CYP3A4.</p> <p>Dans une étude menée auprès de 15 femmes en bonne santé, le fluconazole administré à raison de 400 mg comme dose d'attaque, puis de 200 mg une fois par jour pendant 5 jours, a augmenté de 7 fois l'exposition à une dose unique de 100 mg de flibansérine, et la C_{max}, de 2,2 fois par rapport aux valeurs observées avec la flibansérine à 100 mg administrée seule. Trois des 15 sujets (20 %) ont présenté une hypotension grave ou une syncope après l'utilisation concomitante de fluconazole et de flibansérine; l'étude a donc été interrompue prématurément.</p>	<p>L'utilisation concomitante d'ADDYI et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 augmente l'exposition à la flibansérine, comparativement à l'administration d'ADDYI seul. Le risque d'hypotension grave, de syncope et d'autres effets indésirables est accru significativement par l'utilisation concomitante d'ADDYI et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4.</p> <p>L'utilisation concomitante d'ADDYI et d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 est contre-indiquée. Consulter les considérations posologiques dans la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION dans le cas d'une patiente traitée par ADDYI qui doit recevoir un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4.</p>
<p>Inhibiteurs faibles du CYP3A4 (p. ex. contraceptifs oraux, cimétidine, fluoxétine, ginkgo, resvératrol, ranitidine)</p>	T	<p>Dans une méta-analyse regroupant 17 utilisatrices de contraceptifs oraux et 91 non-utilisatrices ayant participé à des études de phase I, les utilisatrices de contraceptifs oraux ont présenté une ASC de la flibansérine 1,4 fois plus élevée et une C_{max} 1,3 fois plus élevée, comparativement aux non-utilisatrices.</p>	<p>L'utilisation concomitante d'ADDYI et de multiples inhibiteurs faibles du CYP3A4 peut augmenter le risque d'effets indésirables.</p> <p>Discuter avec la patiente de l'utilisation de multiples inhibiteurs faibles du CYP3A4 au moment de prescrire ADDYI.</p>

	Source des données	Effet	Commentaire clinique
<p>Inducteurs du CYP3A4 (p. ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine*, rifampine, millepertuis, étravirine)</p> <p>* non offert au Canada</p>	EC	L'utilisation concomitante de flibansérine et de 600 mg de rifampine une fois par jour pendant 8 jours a entraîné une diminution significative de 95 % de l'exposition à la flibansérine. À l'état d'équilibre, l'étravirine (un inducteur modéré du CYP3A4) a diminué l'exposition à la flibansérine d'environ 21 %.	<p>L'utilisation concomitante d'ADDYI et d'inducteurs du CYP3A4 diminue considérablement l'exposition à la flibansérine, comparativement à l'utilisation d'ADDYI seul.</p> <p>L'utilisation concomitante d'ADDYI et d'inducteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée.</p>
<p>Inhibiteurs puissants du CYP2C19 (p. ex. inhibiteurs de la pompe à protons, inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, benzodiazépines, antifongiques)</p>	EC	Dans une étude portant sur l'administration d'ADDYI à 100 mg chez des sujets étant des métaboliseurs lents ou rapides du CYP2C19, une syncope est survenue chez 1 des 9 métaboliseurs lents du CYP2C19 (11 %) (ce sujet a présenté une exposition à la flibansérine 3,2 fois plus élevée, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2C19), tandis que cet événement n'a pas été observé chez les métaboliseurs rapides du CYP2C19.	<p>L'utilisation concomitante d'ADDYI et d'inhibiteurs puissants du CYP2C19 peut augmenter l'exposition à la flibansérine, ce qui peut accroître le risque d'hypotension, de syncope et de dépression du SNC (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/ Système endocrinien et métabolisme; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE).</p> <p>Discuter avec la patiente de l'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP2C19 au moment de prescrire ADDYI.</p>
<p>Inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex. paroxétine)</p>	EC	L'exposition à la flibansérine a diminué d'environ 4 % lorsque la flibansérine à 50 mg deux fois par jour a été administrée avec la paroxétine, comparativement à la flibansérine seule. La paroxétine a été administrée à la dose de 20 mg une fois par jour pendant trois jours, puis de 40 mg une fois par jour pendant 7 jours.	Aucune action requise

	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Dépresseurs du SNC (p. ex. diphenhydramine, opioïdes, hypnotiques, benzodiazépines)	EC	L'utilisation concomitante d'ADDYI et de dépresseurs du SNC peut augmenter le risque de dépression du SNC (p. ex. somnolence), comparativement à l'administration d'ADDYI seul.	Discuter avec la patiente de l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC au moment de prescrire ADDYI.
Effet de la flibansérine sur d'autres médicaments			
Substrats de la glycoprotéine P (p. ex. digoxine, sirolimus)	EC	La flibansérine à 100 mg a été administrée une fois par jour pendant 5 jours, suivie par une dose unique de 0,5 mg de digoxine, un substrat de la glycoprotéine P. La flibansérine a augmenté de 2,0 fois l'exposition à la digoxine, et la C _{max} , de 1,5 fois, comparativement à la digoxine seule. Des concentrations accrues de digoxine peuvent entraîner des effets toxiques dus à la digoxine.	Augmenter la surveillance des concentrations des médicaments transportés par la glycoprotéine P dont l'indice thérapeutique est faible (p. ex. digoxine).
Contraceptifs oraux	EC	Une étude portant sur l'éthinyl estradiol (EE) à 30 µg/lévonorgestrel (LNG) à 150 µg et l'utilisation concomitante de flibansérine n'a pas montré d'influence sur le métabolisme prévu de l'EE/LNG.	Aucune action requise
Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (p. ex. acide acétylsalicylique [AAS, aspirine])	EC	Des études de phase III ont montré une légère augmentation des effets indésirables liés à la flibansérine chez les utilisateurs d'AINS, comparativement aux non-utilisateurs, ainsi qu'un risque accru de saignements gastro-intestinaux.	Mise en garde concernant le risque accru de saignements gastro-intestinaux avec l'utilisation concomitante d'AINS et de flibansérine
Médicaments métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. simvastatine)	EC	L'utilisation de flibansérine à 50 mg deux fois par jour pendant 4 jours et de simvastatine à 40 mg une fois par jour a entraîné une augmentation de 1,3 fois de l'exposition à la simvastatine, et de 1,2 fois de la C _{max} , en plus d'une augmentation de 1,5 fois de l'exposition au métabolite acide de la simvastatine, et de 1,4 fois de la C _{max} .	Aucune action requise
Médicaments métabolisés par le CYP2B6 (p. ex. bupropion)	EC	L'utilisation concomitante de flibansérine et de bupropion n'a pas semblé influencer l'exposition au bupropion, ni sa C _{max} . L'exposition à l'hydroxybupropion et la C _{max} correspondante ont toutefois été réduites de 9 % et de 11 %, respectivement.	Aucune action requise

Légende : EC = essai clinique; T = théorique

Interactions médicament-aliment

Dans une étude portant sur 26 femmes en bonne santé, le jus de pamplemousse (240 mL) a augmenté de 1,4 fois l'exposition à une dose unique de 100 mg de flibansérine, et la C_{max} , de 1,1 fois, comparativement à la flibansérine à 100 mg seule.

L'utilisation concomitante d'ADDYI et d'inhibiteurs du CYP3A4 peut augmenter le risque d'effets indésirables comme l'hypotension et la syncope. Discuter avec la patiente de l'utilisation de multiples inhibiteurs faibles du CYP3A4 au moment de prescrire ADDYI.

Interactions médicament-plante médicinale

Les patientes doivent être avisées d'éviter l'utilisation d'inhibiteurs du CYP3A4 en vente libre, comme le gingko et le resvératrol. La prise de plusieurs de ces produits peut causer une dépression significative du SNC.

L'utilisation concomitante d'ADDYI et d'inducteurs du CYP3A4 comme le millepertuis n'est pas recommandée.

Interactions médicament-examens de laboratoire

Les interactions avec les examens de laboratoire n'ont pas été établies.

Interactions médicament-mode de vie

Alcool : La prise concomitante d'ADDYI et d'alcool peut augmenter le risque de dépression du SNC, d'hypotension et de syncope. Les patientes doivent être informées de faire preuve de prudence lorsqu'elles consomment de l'alcool, et de limiter leur consommation. La consommation d'alcool est contre-indiquée chez les patientes qui prennent ADDYI et dont la tension artérielle systolique au repos est inférieure à 110 mm Hg, ou la tension artérielle diastolique, inférieure à 60 mm Hg (voir CONTRE-INDICATIONS).

Effets sur la conduite automobile : Des accidents de la route ont été rapportés dans des études de phase III menées auprès de patientes ayant reçu ADDYI (0,2 %) vs un placebo (< 0,1 %). Dans une étude à répartition aléatoire et contrôlée par placebo à quatre volets menée avec permutation, regroupant 83 femmes non ménopausées en bonne santé, aucun effet indésirable n'a été observé sur les paramètres d'évaluation de la conduite ou sur les capacités psychomotrices jugées importantes pour la conduite lors d'une évaluation réalisée neuf heures après la prise d'une dose unique et de doses multiples d'ADDYI à 100 mg une fois par jour au coucher.

Les patientes ne doivent pas conduire pendant au moins six heures après la prise d'ADDYI en raison du risque d'effets indésirables tels que l'hypotension, la syncope et la dépression du SNC. Les patientes qui doivent conduire le matin suivant la prise d'ADDYI doivent être informées de faire preuve de prudence, jusqu'à ce qu'elles sachent comment elles réagissent à ce médicament.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

ADDYI doit être pris au coucher parce que l'administration durant la journée augmente le risque d'hypotension, de syncope et de dépression du SNC (p. ex. somnolence et sédation).

ADDYI est contre-indiqué chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, peu importe le stade (voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Les métaboliseurs lents du CYP2C19 ont présenté une exposition accrue à la flibansérine, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2C19 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES; MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE). Il convient donc de surveiller plus attentivement la survenue d'effets indésirables (p. ex. hypotension et syncope) chez les patientes qui métabolisent lentement le CYP2C19 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Système endocrinien et métabolisme/Polymorphisme génétique).

Les inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 entraînent une augmentation significative de l'exposition à la flibansérine lorsqu'ils sont administrés en association avec ADDYI, et sont donc contre-indiqués (voir CONTRE-INDICATIONS, et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Prise d'ADDYI avant ou après l'utilisation d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4

Si le traitement par ADDYI est instauré après l'utilisation d'un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4, commencer le traitement par ADDYI deux semaines après la dernière dose de l'inhibiteur du CYP3A4.

Si le traitement par un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4 est instauré après l'utilisation d'ADDYI, commencer le traitement par l'inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4 deux jours après la dernière dose d'ADDYI.

Dans les cas où les bienfaits d'instaurer le traitement par un inhibiteur modéré ou puissant du CYP3A4 dans les deux jours suivant l'arrêt d'ADDYI l'emportent clairement sur les risques d'une hypotension grave ou d'une syncope liée à l'exposition à la flibansérine, il convient de surveiller attentivement la patiente afin de déceler l'apparition de signes d'hypotension et de syncope.

Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose recommandée d'ADDYI est de 100 mg, à prendre par voie orale une fois par jour au coucher. Il convient d'interrompre le traitement après huit semaines si la patiente n'observe pas d'amélioration de son désir sexuel et (ou) une diminution de la souffrance psychologique connexe.

Dose oubliée

Si une dose d'ADDYI est oubliée au coucher, la patiente doit prendre la dose suivante le lendemain au coucher. Il ne faut pas doubler la dose suivante.

SURDOSAGE

On dispose de peu de données concernant le surdosage chez l'humain.

Le surdosage peut augmenter l'incidence ou la gravité de l'un ou l'autre des effets indésirables rapportés. Un surdosage aigu a également été associé à une activité rappelant la crise épileptique, à une hypertension, à une absence de réaction à la douleur, à une mydriase, à un trouble de l'élocution et à de la fièvre.

Un traitement symptomatique s'impose, ainsi que le maintien des fonctions vitales, au besoin.

Il n'existe pas d'antidote propre à la flibansérine.

En cas de surdosage soupçonné, communiquer avec le centre antipoison de la région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La flibansérine augmente l'activité basale des neurones dopaminergiques et réduit de façon transitoire l'activité sérotoninergique dans le système nerveux central en activant les récepteurs 1A de la sérotonine et en bloquant les récepteurs 2A de la sérotonine.

Pharmacodynamie

Effets sur la sédation

L'administration de flibansérine a été associée à une sédation environ 1 à 2,5 heures après la dose, comme en témoigne le déclin de la vigilance et de l'attention, laquelle s'est résorbée en l'espace de six heures après la prise de la dose. Une tolérance aux effets sédatifs est généralement apparue dans les deux mois suivant le début du traitement par la flibansérine, même si chez certaines femmes, les effets sédatifs ont persisté pendant toute la durée du traitement.

Effets sérotoninergiques

Les signes objectifs et subjectifs d'un syndrome sérotoninergique, comme des modifications à l'humeur et la survenue de tremblements, ont été évalués chez 29 volontaires en bonne santé de sexe masculin et féminin traités par la flibansérine (50 mg deux fois par jour) pendant cinq à sept jours, seule ou en association avec la paroxétine (40 mg une fois par jour). Aucun signe d'un syndrome sérotoninergique n'a été observé, autant avec l'administration de la flibansérine seule qu'en association avec la paroxétine.

Dans des études à double insu de phase III, toutefois, des taux plus élevés d'effets indésirables liés à la sérotonine, comme la tachycardie (0,3 % vs < 0,1 %), l'hyperthermie (0,6 % vs 0,1 %) et l'agitation (4,9 % vs 2,8 %), ont été observés chez les patientes ayant reçu ADDYI comparativement à un placebo, respectivement.

Électrophysiologie cardiaque

L'effet d'ADDYI sur l'intervalle QT a été évalué dans une étude avec permutation à répartition aléatoire et à double insu contrôlée par placebo et comparateur actif (dose unique de moxifloxacine), regroupant 56 hommes et femmes en bonne santé. Les sujets des groupes ADDYI ont reçu 50 mg deux fois par jour (l'équivalent de la dose quotidienne recommandée) ou 100 mg trois fois par jour (soit trois fois la dose quotidienne recommandée) pendant cinq jours. Des électrocardiogrammes ont été réalisés au moment des concentrations plasmatiques maximales de flibansérine et des métabolites pertinents. Dans cette étude, ADDYI n'a pas prolongé l'intervalle QT dans une mesure significative sur le plan clinique. Une augmentation de la fréquence cardiaque allant de 1,7 à 3,2 battements par minute a été associée à la dose d'ADDYI de 100 mg trois fois par jour, comparativement au placebo. De plus, une incidence accrue de palpitations a été observée chez les patients recevant ADDYI à 100 mg trois fois par jour, comparativement au placebo (3 vs 0, respectivement).

Pharmacocinétique

La pharmacocinétique de la flibansérine a fait l'objet d'études chez des volontaires en bonne santé ainsi que chez des femmes présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel. La pharmacocinétique de la flibansérine a été la même chez les femmes en bonne santé et celles présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel, dans tous les groupes d'âge à l'étude.

La flibansérine a présenté une pharmacocinétique proportionnelle à la dose après des doses orales uniques allant de 100 mg à 250 mg (de la dose recommandée à 2,5 fois la dose recommandée). L'état d'équilibre a été atteint après trois jours, et l'étendue de l'exposition ($ASC_{0-\infty}$) a été supérieure de 1,4 fois, comparativement à une dose unique.

Tableau 3 - Résumé des paramètres pharmacocinétiques de la flibansérine à 100 mg chez des femmes non ménopausées présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel

	C_{max}	T_{max} (h) (médián)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	Clairance	Volume de distribution
Dose unique de 100 mg	336 ng/mL	1,00	9,3	1630 ng*h/mL	1020 mL/min	827 L
	$C_{max, ss}$	T_{max} (h) (médián)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{\tau ss}$	Clairance	Volume de distribution
État d'équilibre, 100 mg	469 ng/mL	1,00	11,4	2080 ng*h/mL	803 mL/min	795 L

Absorption : Après l'administration par voie orale d'une dose unique de flibansérine de 100 mg à des femmes non ménopausées présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel (N = 28), la C_{max} moyenne (CV) a été de 336 (51) ng/mL et l' $ASC_{0-\infty}$ moyenne (CV), de 1420 (55) ng*h/mL. Le temps médián (plage) pour atteindre la C_{max} a été de 1,00 (0,50 à 3,00) heure. La biodisponibilité absolue de la flibansérine après l'administration par voie orale est de 33 %.

Les aliments augmentent l'étendue de l'absorption d'une dose de 50 mg de flibansérine (la moitié de la dose recommandée). Des repas à teneur faible, modérée et élevée en gras ont augmenté l'ASC_{0-∞} de la flibansérine de 1,02, 1,43 et 1,56 fois, respectivement. Les aliments n'ont exercé aucun effet significatif sur la C_{max} et le T_{max}.

La consommation de jus de pamplemousse avec une dose unique de 100 mg d'ADDYI a augmenté l'exposition (ASC) d'environ 38 %, et la C_{max}, de 10 %.

Distribution : Environ 98 % du médicament se lie aux protéines sériques humaines, principalement à l'albumine.

Métabolisme : La flibansérine est principalement métabolisée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C19. D'après les données *in vitro* et (ou) *in vivo*, le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9 et le CYP2D6 contribuent de façon minime au métabolisme de la flibansérine. Cette dernière est largement métabolisée en au moins 35 métabolites, la plupart se retrouvant en faibles concentrations dans le plasma. Deux métabolites pourraient être caractérisés, pour lesquels les concentrations plasmatiques étaient comparables à celles de la flibansérine : le 6,21-dihydroxy-flibansérine-6,21-disulfate et le 6-hydroxy-flibansérine-6-sulfate. Ces deux métabolites sont inactifs.

Élimination : La demi-vie terminale moyenne de la flibansérine après l'administration par voie orale est d'environ 10 heures. Après l'administration par voie orale d'une dose unique d'une solution de 50 mg de flibansérine radiomarquée au ¹⁴C, 44 % de la radioactivité totale liée à la flibansérine a été éliminée dans l'urine, et 51 %, dans les fèces.

Populations particulières et états pathologiques

Origine ethnique : Une étude croisée comparant des femmes japonaises en bonne santé et des femmes de race blanche présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel a montré que l'exposition à la flibansérine était environ 1,4 fois plus élevée chez les femmes japonaises. L'ajustement des résultats en fonction des différences de poids a toutefois montré que le poids, et non l'origine ethnique, est le facteur contribuant à la différence observée quant à l'exposition à la flibansérine entre les femmes japonaises et caucasiennes.

Insuffisance hépatique : L'exposition systémique à la flibansérine (ASC_{0-∞}) a été 4,5 fois plus élevée chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique légère, comparativement aux sujets dont la fonction hépatique était normale, et la t_{1/2} a été prolongée (26 heures comparativement à 10 heures chez les témoins appariés en bonne santé). En raison du faible nombre de sujets (n = 4) atteints d'insuffisance hépatique modérée inscrits à l'étude, il n'est pas possible de tirer des conclusions quant à l'effet quantitatif de l'insuffisance hépatique modérée sur l'exposition à la flibansérine. ADDYI est contre-indiqué chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique (voir CONTRE-INDICATIONS; MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Insuffisance rénale : Des doses orales uniques de flibansérine à 50 mg ont été administrées à sept sujets atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée (DFG : 30 à 80 mL/min), neuf sujets

atteints d'insuffisance rénale grave (DFG < 30 mL/min, sujets non dialysés), et 16 sujets en bonne santé appariés en fonction de l'âge, du poids et du sexe. L'exposition à la flibansérine ($ASC_{0-\infty}$) a été plus élevée de 1,1 fois chez les sujets atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée, et 1,2 fois plus élevée chez ceux atteints d'insuffisance rénale grave, comparativement aux témoins en bonne santé.

Polymorphisme génétique : Les métaboliseurs lents du CYP2D6, du CYP2C9 ou du CYP2C19 présentent une activité enzymatique insuffisante de la CYP2D6, de la CYP2C9 ou de la CYP2C19, respectivement. Les métaboliseurs rapides présentent un fonctionnement enzymatique normal.

Métaboliseurs lents du CYP2D6

Une étude comparant l'exposition à la flibansérine chez les métaboliseurs lents du CYP2D6 à celle chez les métaboliseurs rapides du CYP2D6 a été réalisée en plus d'une étude sur l'interaction médicamenteuse avec la paroxétine, un inhibiteur puissant du CYP2D6. Chez 12 métaboliseurs lents du CYP2D6, la C_{max} à l'état d'équilibre de la flibansérine à 50 mg deux fois par jour a été réduite de 4 %, et l'ASC, plus élevée de 18 %, comparativement à l'exposition chez 19 métaboliseurs rapides, intermédiaires et ultrarapides du CYP2D6.

Métaboliseurs lents du CYP2C9

Une étude comparant l'exposition à la flibansérine chez des métaboliseurs lents du CYP2C9 à celle chez des métaboliseurs rapides du CYP2C9 a été réalisée plutôt qu'une étude sur l'interaction médicamenteuse entre ADDYI et un inhibiteur puissant du CYP2C9. Chez huit femmes présentant un métabolisme lent du CYP2C9, la C_{max} et l'ASC_{0-∞} de la flibansérine à 100 mg une fois par jour ont été réduites de 23 % et 18 %, respectivement, comparativement à l'exposition chez huit métaboliseurs rapides du CYP2C9.

Métaboliseurs lents du CYP2C19

Une étude comparant l'exposition à la flibansérine chez des métaboliseurs lents du CYP2C19 à celle chez des métaboliseurs rapides du CYP2C19 a été réalisée plutôt qu'une étude sur l'interaction médicamenteuse entre ADDYI et un inhibiteur puissant du CYP2C19. Chez neuf femmes présentant un métabolisme lent du CYP2C19, la C_{max} et l'ASC_{0-∞} de la flibansérine à 100 mg une fois par jour ont été augmentées de 1,5 fois (1,1-2,1) et de 1,3 fois (0,9-2,1), comparativement à l'exposition chez huit métaboliseurs rapides du CYP2C19. La demi-vie de la flibansérine est passée de 11,1 heures chez les métaboliseurs rapides du CYP2C19 à 13,5 heures chez les métaboliseurs lents du CYP2C19. Environ 2 à 5 % des Caucasiens et des Africains et 2 à 15 % des Asiatiques sont des métaboliseurs lents du CYP2C19 (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS/Système endocrinien et métabolisme).

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver à une température comprise entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

ADDYI est offert à la dose de 100 mg. Chaque comprimé contient :

Ingrédient actif : flibansérine

Ingrédients inactifs : croscarmellose sodique, hydromellose, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, talc, dioxyde de titane.

ADDYI est un comprimé enrobé rose de forme ovale, portant l'inscription « f100 » en creux d'un côté, et nu de l'autre côté.

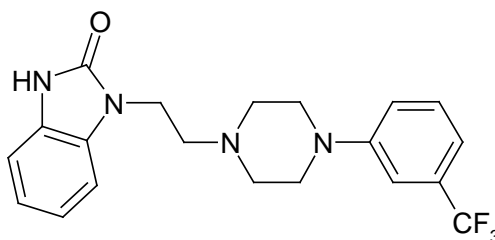
Offert en flacons de 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance pharmaceutique

Dénomination commune :	flibansérine
Nom chimique :	2 <i>H</i> -benzimidazol-2-one,1,3-dihydro-1-[2-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipérazinyl]éthyl]
Formule et masse moléculaire :	C ₂₀ H ₂₁ F ₃ N ₄ O 390,41



Formule développée :

Propriétés physicochimiques : La flibansérine est une poudre blanche à blanc cassé, insoluble dans l'eau, modérément soluble dans le méthanol, l'éthanol, l'acétonitrile et le toluène, soluble dans l'acétone, facilement soluble dans le chloroforme, et très soluble dans le chlorure de méthylène.

Profil de solubilité : La solubilité est fortement dépendante du pH, et est accrue à un pH acide (tampon de phosphate à un pH de 8,0, 0,002 mg/mL; HCl 0,01 N, 3,3 mg/mL et eau, 0,008 mg/mL).

ESSAIS CLINIQUES

L'efficacité d'ADDYI dans le traitement du trouble lié à la baisse du désir sexuel chez la femme non ménopausée a été établie dans une étude pivot et deux études de corroboration de 24 semaines menées à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlées par placebo.

Les trois études regroupaient des femmes non ménopausées présentant un trouble généralisé et acquis lié à la baisse du désir sexuel depuis au moins six mois.

- Ces études présentaient chacune deux principaux paramètres conjoints d'évaluation de l'efficacité, l'un concernant les événements sexuels satisfaisants (ÉSS), et l'autre, le désir sexuel. Les études de corroboration utilisaient un paramètre d'évaluation différent pour le désir (journal électronique) de celui de l'étude pivot (domaine du désir du questionnaire d'évaluation du désir sexuel des femmes [FSFI-D, pour *desire domain of the Female Sexual*

Function Index]). On a évalué les changements obtenus pour chacun des principaux paramètres conjoints d'évaluation entre le début de l'étude et la semaine 24.

- L'évaluation des ÉSS s'appuyait sur les réponses des patientes aux questions suivantes : « Avez-vous eu un événement sexuel? » et « L'événement sexuel a-t-il été satisfaisant pour vous? ». (« Satisfaisant » voulant dire agréable, gratifiant, convenable et [ou] concluant pour la patiente.)
- Le journal électronique a mesuré le score mensuel pour le désir sexuel en se fondant sur la réponse de la patiente à la question : « Quel a été votre degré de désir sexuel le plus élevé? ». Chaque jour, la patiente devait évaluer son désir sexuel sur une échelle de 0 (aucun désir) à 3 (désir fort) et consigner la réponse dans le journal électronique. Les réponses ont été compilées pendant une période de 28 jours afin d'obtenir le score mensuel pour le désir sexuel, lequel pouvait varier de 0 à 84.
- Le FSFI-D regroupait deux questions. La première question était : « Au cours des quatre dernières semaines, à quelle fréquence avez-vous ressenti du désir ou de l'intérêt sexuel? »; les réponses pouvaient aller de 1 (presque jamais ou jamais) à 5 (presque toujours ou toujours). La deuxième question était : « Au cours des quatre dernières semaines, comment évalueriez-vous votre degré de désir ou d'intérêt sexuel? »; les réponses pouvaient aller de 1 (très faible ou nul) à 5 (très élevé). Le score FSFI-D a été calculé en additionnant les réponses à ces deux questions et en multipliant la somme par 0,6. Le score FSFI-D pouvait aller de 1,2 à 6.

Le FSFI-D a également été utilisé comme paramètre d'évaluation secondaire dans les études de corroboration.

Les trois études comportaient un paramètre d'évaluation secondaire mesurant le dérangement (une composante de la souffrance psychologique) lié au désir sexuel en utilisant la question 13 de l'échelle modifiée de la détresse sexuelle féminine (FSDS-R, pour *Female Sexual Distress Scale-Revised*), cette question étant : « À quelle fréquence avez-vous été incommodée par votre faible désir sexuel? ». Les patientes ont évalué leur détresse sexuelle au cours des 7 jours précédant l'évaluation et ont répondu au moyen d'une échelle de 0 (jamais) à 4 (constamment).

Méthodes et données démographiques

L'étude pivot et les deux études de corroboration ont toutes été menées en mode parallèle, à double insu, avec répartition aléatoire, et contrôlées par placebo, pendant 6 mois, en Amérique du Nord. Elles regroupaient au total 3548 femmes non ménopausées présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel (blanches : 88,6 %, noires : 9,6 %, asiatiques : 1,5 %) d'un âge moyen de 36 ans (plage de 19 à 55 ans). La durée moyenne du trouble lié à la baisse du désir sexuel chez les participantes à ces études était d'environ 4 ans. La durée moyenne des relations monogames hétérosexuelles était de 11 ans. Les taux de participantes ayant pris part à ces études jusqu'à leur fin ont été de 70 % et de 78 % dans les groupes ADDYI et placebo, respectivement. Au total, 1227 patientes ont reçu ADDYI (100 mg de flibansérine) une fois par jour au coucher, et 1238, un placebo.

Tableau 4 - Résumé des données démographiques des essais cliniques sur le trouble lié à la baisse du désir sexuel

N° de l'étude	Méthodologie	Posologie, voie d'administration, durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude de corroboration 1 ²	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	Comprimés de flibansérine à 100 mg par voie orale 1 f.p.j. au coucher Placebo 1 f.p.j. au coucher x 24 semaines	290 295	35,8 ans (19-54)	Femmes (non ménopausées)
Étude de corroboration 2 ⁷	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	Comprimés de flibansérine à 50 mg par voie orale 1 f.p.j. au coucher, avec augmentation de la dose à 100 mg 1 f.p.j. au coucher après 14 jours Placebo 1 f.p.j. au coucher et 2 f.p.j. x 24 semaines	395 398	35,5 ans (19-52)	Femmes (non ménopausées)
Étude pivot ⁴	Répartition aléatoire, double insu, contrôlée par placebo	Comprimés de flibansérine à 100 mg par voie orale 1 f.p.j. au coucher Placebo 1 f.p.j. au coucher x 24 semaines	542 545	36,5 ans (19-55)	Femmes (non ménopausées)

f.p.j. = fois par jour

Résultats des études

Les résultats quant à l'efficacité sont résumés au [tableau 5](#).

Tableau 5 - Résultats quant à l'efficacité d'ADDYI chez les femmes non ménopausées présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel (valeurs moyennes au départ et modifications par rapport au départ)

	Étude de corroboration 1		Étude de corroboration 2		Étude pivot	
	ADDYI 100 mg 1 f.p.j. au coucher	Placebo	ADDYI 100 mg 1 f.p.j. au coucher	Placebo	ADDYI 100 mg 1 f.p.j. au coucher	Placebo
Nombre total de participantes traitées	n = 290	n = 295	n = 395	n = 398	n = 542	n = 545
Nombre d'ÉSS (pendant une période standardisée de 28 jours)						
Départ	3,0	2,7	2,6	2,7	2,5	2,7
Semaine 24	4,6	3,5	4,4	3,7	5,0	4,1
Modification par rapport au départ	1,6	0,8	1,9	1,1	2,5	1,5
Valeur <i>p</i> vs placebo	<i>p</i> = 0,002		<i>p</i> = 0,008		<i>p</i> < 0,0001	
FSFI-D						
Départ	1,9	1,9	1,8	1,8	1,9	1,9
Semaine 24	2,8	2,4	2,7	2,4	2,9	2,6
Modification par rapport au départ ¹	0,9	0,5	0,9	0,6	1,0	0,7
Valeur <i>p</i> vs placebo	<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> < 0,0001		<i>p</i> < 0,0001	
Journal électronique						
Départ	12,9	11,8	12,0	10,2	N/A	N/A
Semaine 24	21,2	18,1	20,1	16,9		
Modification par rapport au départ ¹	9,1	6,9	8,5	6,8		
Valeur <i>p</i> vs placebo	NS		NS			
Question 13 de l'échelle FSDS-R²						
Départ	3,2	3,2	3,3	3,2	3,4	3,4
Semaine 24	2,4	2,7	2,5	2,7	2,4	2,7
Modification par rapport au départ ¹	-0,8	-0,5	-0,7	-0,5	-1,0	-0,7
Valeur <i>p</i> vs placebo	<i>p</i> = 0,0001		<i>p</i> = 0,0006		<i>p</i> = 0,0001	

Les cases ombragées présentent les résultats pour les principaux paramètres conjoints d'évaluation de l'efficacité pour chaque étude.

Les résultats quant à l'efficacité sont fondés sur l'analyse complète des données regroupant toutes les participantes réparties aléatoirement ayant pris au moins une dose du médicament à l'étude et ayant subi au moins une évaluation de l'efficacité pendant le traitement. Les valeurs manquantes ont été imputées selon la méthode du report en aval de la dernière observation.

Les valeurs de départ sont exprimées sous forme de moyennes non corrigées.

f.p.j.= fois par jour; N/A = non applicable, NS = non significatif.

NOTE : ¹ Les valeurs de départ et à 24 semaines sont exprimées sous forme de moyennes non corrigées (écart type). Pour le nombre d'ÉSS, les valeurs *p* sont fondées sur le test de Wilcoxon et stratifiées selon les données groupées des centres, et les modifications par rapport aux moyennes initiales (écart type) sont présentées pour les modifications par rapport au départ.

Pour tous les autres paramètres, les valeurs *p* sont fondées sur le modèle ANCOVA utilisant les valeurs de départ comme covariables avec les principaux effets pour le traitement et pour les données groupées des centres. Pour ce qui est des modifications par rapport au départ, les moyennes ajustées des moindres carrés (erreur type) sont présentées.

Dans l'étude pivot, les femmes non ménopausées présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel traitées par ADDYI à 100 mg une fois par jour au coucher ont présenté des différences significatives sur le plan statistique par rapport à celles ayant reçu le placebo pour ce qui est des événements sexuels satisfaisants pendant une période de 28 jours, du désir sexuel (domaine du désir du questionnaire FSFI), et de la souffrance psychologique (question 13 de l'échelle FSDS-R). Des différences significatives entre les résultats avec le placebo et le traitement ont été

observées après 8 semaines de traitement et se sont maintenues pendant les 24 semaines de la période de traitement.

Des analyses exploratoires ont été réalisées afin d'évaluer si les effets du traitement variaient en fonction des valeurs initiales pour le nombre d'ÉSS, le score au questionnaire FSFI-D, et le score à la question 13 de l'échelle FSDS-R sur le dérangement. Aucune différence notable n'a été rapportée entre ces sous-groupes.

L'effet significatif sur le plan clinique d'ADDYI une fois par jour au coucher a été établi en utilisant les scores à l'échelle d'amélioration d'après l'impression globale des patientes (PGI-I, pour *Patient's Global Impression of Improvement*), avec arrimage des résultats aux scores à l'échelle PGI-I. Les patientes n'ayant signalé aucun changement (score PGI-I de 4) ont été considérées comme ne répondant pas au traitement, et les patientes ayant rapporté une amélioration minimale (score PGI-I de 3) ont été considérées comme répondant au traitement. Pour chacun des principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité, la différence entre les patientes n'ayant signalé aucun changement et celles ayant rapporté une amélioration minimale a été utilisée comme critère de réponse. Les patientes dont les résultats étaient supérieurs au critère de réponse ont été considérées comme répondant au traitement pour ce paramètre (voir tableau 6).

Tableau 6 Différence absolue quant au pourcentage de répondants entre les patientes traitées par ADDYI et celles ayant reçu le placebo (%)

Paramètres arrimés aux scores à l'échelle PGI-I	Étude de corroboration 1	Étude de corroboration 2	Étude pivot
	Différence	Différence	Différence
ÉSS (standardisé)	14,6*	10,1*	12,4*
Questionnaire FSFI-D	12,2*	12,9*	11,6*
Journal électronique	2,9	6,0	N/A
Question 13 à l'échelle FSDS-R	11,7*	9,4*	11,7*

NOTE : Les valeurs *p* sont fondées sur la comparaison vs le placebo en utilisant le test de Cochran-Mantel-Haenszel, et stratifiées selon les données groupées des centres.

* *p* < 0,01

N/A = non applicable.

Les résultats de l'analyse des répondants démontrent la supériorité significative sur les plans clinique et statistique d'ADDYI une fois par jour au coucher comparativement à un placebo pour ce qui est des ÉSS, des réponses au questionnaire FSFI-D, du score total au questionnaire FSFI-D, des réponses à la question 13 de l'échelle FSDS-R et du score total à l'échelle FSDS-R.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Le mode d'action de la flibansérine dans le traitement des femmes non ménopausées présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel n'est pas connu. *In vitro*, la flibansérine a présenté une affinité élevée pour les récepteurs suivants de la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) : activité agoniste sur les récepteurs 5-HT_{1A} et activité antagoniste sur les récepteurs 5-HT_{2A}. La flibansérine exerce également une activité antagoniste modérée sur les récepteurs 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C}, et les récepteurs d'aminergiques D₄.

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse

Une étude de deux ans sur la carcinogénèse a été réalisée chez des souris CD-1 ayant reçu des doses de flibansérine de 0, 10, 80, 200 et 1000/1200 mg/kg/jour par le biais de leur nourriture. Des augmentations significatives sur le plan statistique des tumeurs mammaires regroupées (adénoacanthomes et adénocarcinomes) ont été observées chez les souris femelles ayant reçu des doses de flibansérine de 200 et 1200 mg/kg/jour (exposition, selon l'ASC, correspondant à 3 et à 10 fois l'exposition clinique à la dose clinique recommandée). Aucune augmentation des tumeurs mammaires n'a été observée chez les souris mâles. Des élévations significatives sur le plan statistique ont également été notées pour ce qui est des adénomes/carcinomes hépatocellulaires regroupés chez les souris femelles ayant reçu des doses de flibansérine de 1200 mg/kg/jour, et des carcinomes hépatocellulaires chez les souris mâles ayant reçu des doses de flibansérine de 1000 mg/kg/jour (exposition, selon l'ASC, correspondant à 10 et 8 fois, respectivement, l'exposition clinique à la dose clinique recommandée).

Une étude de deux ans sur la carcinogénèse a été menée chez des rats Wistar ayant reçu des doses de flibansérine de 0, 10, 30 et 100 mg/kg/jour par le biais de leur alimentation. Une augmentation significative des carcinomes hépatocellulaires a été observée chez les mâles à la dose de 100 mg/kg/jour (exposition, selon l'ASC, correspondant à 5 fois l'exposition clinique chez l'humain à la dose clinique recommandée). Aucune élévation des tumeurs hépatocellulaires n'a été observée chez les femelles à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg (8 fois l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée).

Mutagenèse

Aucun effet mutagène n'a été observé *in vitro* avec la flibansérine lors du test d'Ames avec des souches de *Salmonella typhimurium* et des cellules pulmonaires de hamster chinois. La flibansérine a été associée à des aberrations chromosomiques dans les lymphocytes humains mis en culture, mais aucune aberration chromosomique n'a été observée *in vivo* lors du test sur des micronoyaux de moelle osseuse de rats ni aucune lésion de l'ADN lors du test des comètes dans le foie de rats.

Reproduction et altération de la fécondité

De la flibansérine a été administrée à des rats femelles et mâles 14 et 28 jours, respectivement, avant l'accouplement afin d'évaluer les effets possibles sur la fécondité et la reproduction précoce. La flibansérine a entraîné une toxicité maternelle et une prolongation du cycle œstral à

la dose de 80 mg/kg, mais n'a eu aucun effet défavorable sur la fécondité ou le développement embryonnaire précoce à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour (~20 fois l'exposition chez l'humain à la dose clinique recommandée).

Des doses de flibansérine de 0, 20, 80 et 400 mg/kg/jour (3, 15 et 41 fois l'exposition clinique à la dose recommandée chez l'humain selon l'ASC) ont été administrées à des rates gravides durant l'organogenèse. Les doses intermédiaires et maximales ont été associées à des effets toxiques maternels significatifs mis en évidence par des signes cliniques graves et des réductions marquées du gain pondéral pendant le traitement. La flibansérine et ses métabolites ont traversé la barrière placentaire après l'administration par voie orale, et l'exposition de l'embryon était comparable à l'exposition dans le sang de la mère. L'élimination a été plus lente chez l'embryon que chez la mère. Dans les portées dont les mères avaient reçu les doses intermédiaires et maximales, une diminution du poids des fœtus, des cas d'avortons, une ossification réduite des pattes avant et un nombre accru de côtes lombaires ont été observés. Des malformations ont été notées à la dose de 400 mg/kg/jour (hydrocéphalie chez un fœtus, anophtalmie chez deux fœtus, fente palatine et vertèbres soudées chez un fœtus) et à la dose de 80 mg/kg/jour (fente palatine chez deux fœtus). La dose sans effet nocif observé pour ce qui est des effets toxiques embryo-fœtaux et du pouvoir tératogène était de 20 mg/kg/jour (3 fois l'exposition clinique selon l'ASC).

Des doses de flibansérine de 0, 20, 40 et 80 mg/kg/jour (4, 8 et 26 fois l'exposition clinique à la dose recommandée chez l'humain) ont été administrées à des lapines gravides durant l'organogenèse. Des réductions marquées du gain pondéral de la mère (> 75 %), des avortements spontanés et des résorptions complètes des portées ont été observées aux doses de 40 et 80 mg/kg/jour, indiquant des effets toxiques maternels significatifs à ces doses. Une augmentation des résorptions et une diminution du poids des fœtus ont été notées à des doses \geq 40 mg/kg/jour. Aucun effet tératogène lié au traitement n'a été constaté chez les fœtus à l'une ou l'autre des doses. La dose sans effet nocif observé pour ce qui est de la toxicité maternelle et embryo-fœtale était de 20 mg/kg/jour (3-4 fois l'exposition clinique selon l'ASC).

Des doses de flibansérine de 0, 20, 80 et 200 mg/kg/jour (3, 15 et ~ 20 fois l'exposition clinique à la dose recommandée chez l'humain) ont été administrées à des rates gravides du jour 6 de la gestation jusqu'au 21^e jour de lactation afin d'évaluer les effets sur le développement périnatal et postnatal. La dose la plus élevée a été associée à des signes cliniques de toxicité chez les rates gravides et en lactation. Toutes les doses ont entraîné de la sédation et une réduction du gain pondéral durant la gestation. La flibansérine a prolongé la gestation chez certaines mères à toutes les doses, et une diminution du taux d'implantation, du nombre de fœtus et du poids fœtal à la dose de 200 mg/kg/jour. Une réduction du gain pondéral des petits et de la viabilité a également été observée chez les rates ayant reçu des doses de 80 et 200 mg/kg durant la période de lactation. La flibansérine à la dose de 200 mg/kg a retardé l'ouverture du vagin et des conduits auditifs, mais n'a eu aucun effet sur l'apprentissage, les réflexes, la fécondité ou la capacité de reproduction de la génération F1. La dose sans effet nocif observé pour ce qui est des effets toxiques maternels et périnataux/postnataux était de 20 mg/kg/jour.

La flibansérine et ses métabolites sont excrétés dans le lait après l'administration par voie orale à des rates. Le passage dans le lait est rapide, et la flibansérine est excrétée principalement sous forme inchangée.

RÉFÉRENCES

1. DeRogatis LR, Komer L, Katz M *et al.* Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Premenopausal Women: Efficacy of Flibanserin in the VIOLET Study. *J Sex Med*, 2012;9:1074–85.
2. DeRogatis LR, Rosen R, Leiblum S, Burnett A, Heiman J. The Female Sexual Distress Scale (FSDS): initial validation of a standardized scale for assessment of sexually related personal distress in women. *J Sex Marital Ther* 2002;28:317-330.
3. Katz M., DeRogatis LR, Ackerman R *et al.* Efficacy of Flibanserin in Women with Hypoactive Sexual Desire Disorder: Results from the BEGONIA Trial. *J Sex Med*, 2013;10: 1807–15.
4. Steven DM, Weems JM, Brown L, Barbour KA, Stahl SM. The pharmacodynamic effects of combined administration of flibanserin and alcohol. *J Clin Ther*, 2017:10-9.
5. Thorp J, Simon J, Dattani D *et al.* Treatment of Hypoactive Sexual Desire Disorder in Premenopausal Women: Efficacy of Flibanserin in the DAISY Study. *J Sex Med*, 2012;9:793–804.
6. Wiegel M, Meston C, Rosen R. The female sexual function index (FSFI): cross-validation and development of clinical cutoff scores. *J Sex Marital Ther*, 2005;31:1-20.

VEUILLEZ LIRE CE DOCUMENT POUR UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT.

RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PATIENTES

Pr **ADDYI**[®]
Comprimés de flibansérine

Lisez attentivement ce qui suit avant de commencer à prendre **ADDYI** 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 état de santé et de votre traitement et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet d'**ADDYI**.

Mises en garde et précautions importantes

- La consommation d'alcool pendant le traitement par **ADDYI** peut augmenter le risque d'hypotension grave et d'évanouissement. Il convient de faire preuve de prudence si vous consommez de l'alcool pendant le traitement par **ADDYI**, et de limiter la quantité d'alcool consommée. Si vous souffrez d'hypotension, ne prenez jamais d'alcool pendant le traitement par **ADDYI**.
- Ne prenez pas **ADDYI** si vous présentez un problème de foie.
- **ADDYI** ne doit pas être pris en association avec certains médicaments. Avant de commencer le traitement par **ADDYI**, informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, afin qu'il vous indique si le traitement par **ADDYI** est sûr pour vous.

Pourquoi utilise-t-on ADDYI?

ADDYI est utilisé dans le traitement du trouble lié à la baisse du désir sexuel chez la femme, c'est-à-dire une diminution de la libido présente de 75 à 100 % du temps depuis au moins six mois, et qui est la source de souffrance psychologique ou de problèmes relationnels.

ADDYI est utilisé chez les femmes qui :

- ne sont pas encore ménopausées;
- ne sont pas en période de ménopause;
- n'ont jamais présenté une faible libido dans le passé;
- ont une faible libido, peu importe le type d'activité sexuelle, la situation ou le partenaire sexuel.

Votre professionnel de la santé pourrait utiliser une liste de vérification afin de déterminer si ADDYI vous convient. ADDYI ne vous sera prescrit que si votre baisse de libido **N'EST PAS** attribuable à :

- un problème de nature médicale ou de santé mentale;
- des problèmes relationnels;
- l'utilisation d'un médicament ou d'une autre substance.

ADDYI n'améliore pas la performance sexuelle.

Comment ADDYI agit-il?

ADDYI est un médicament qui ajuste les taux de dopamine et de sérotonine dans le cerveau. Ces substances chimiques interviennent dans l'intérêt et le désir sexuels. Le mode d'action exact d'ADDYI n'est pas clair.

Quels sont les ingrédients d'ADDYI?

Ingrédient médicinal : flibansérine

Ingrédients non médicinaux : croscarmellose sodique, hydromellose, oxyde de fer rouge, lactose monohydraté, macrogol, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, talc, dioxyde de titane.

Sous quelles formes se présente ADDYI?

Comprimés à 100 mg

ADDYI ne doit pas être utilisé si :

- vous êtes allergique à la flibansérine ou à l'un des autres ingrédients d'ADDYI;
- vous présentez un problème de foie;
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez;
- vous faites de l'hypotension et consommez de l'alcool;
- vous êtes un homme;
- vous êtes en période de ménopause ou êtes ménopausée;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous prenez certains médicaments. La prise d'ADDYI en association avec certains médicaments peut augmenter la concentration d'ADDYI dans votre sang, ce qui pourrait provoquer une baisse marquée de la tension artérielle, un évanouissement (perte de conscience) et de la somnolence. Avant de commencer le traitement par ADDYI, informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, afin qu'il vous indique si le traitement par ADDYI est sûr pour vous.

Pour aider à éviter les effets secondaires et assurer une utilisation appropriée du médicament, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre ADDYI. Informez-le à propos de tout état ou problème de santé, notamment si vous :

- faites de l'hypotension;
- présentez un problème médical pouvant engendrer une faible tension artérielle;
- avez des problèmes cardiaques;

- essayez de devenir enceinte;
- prévoyez allaiter;
- buvez de l'alcool;
- présentez une variante d'une enzyme hépatique appelée CYP2C19 qui nuit au métabolisme de certains médicaments.

Autres mises en garde

Alcool

Si vous consommez de l'alcool, discutez avec votre professionnel de la santé avant de prendre ADDYI. Le risque d'hypotension et d'évanouissement est plus élevé si vous buvez de l'alcool pendant le traitement par ADDYI. Il convient de faire preuve de prudence si vous consommez de l'alcool pendant le traitement par ADDYI et de limiter la quantité d'alcool consommée. Si vous faites de l'hypotension, ne prenez jamais d'alcool pendant le traitement par ADDYI.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

ADDYI peut causer une hypotension, un évanouissement (perte de conscience) et de la somnolence, ce qui peut nuire à votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Vous devriez attendre au moins six heures après avoir pris ADDYI avant de conduire ou d'utiliser des machines. Soyez particulièrement prudente si vous conduisez le matin suivant la prise d'ADDYI, jusqu'à ce que vous sachiez comment vous réagissez à ce médicament.

Hypotension et évanouissement

Le risque d'hypotension et d'évanouissement est plus élevé si vous prenez ADDYI durant la journée ou si vous prenez une dose plus élevée que celle recommandée. C'est pourquoi vous devez prendre ADDYI uniquement au coucher, et exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. Si vous éprouvez une sensation de tête légère ou avez des étourdissements après avoir pris ADDYI, étendez-vous immédiatement. Consultez un médecin sans tarder ou demandez à quelqu'un d'obtenir une aide médicale immédiate si vos symptômes ne disparaissent pas ou si vous vous évanouissez (si vous perdez connaissance). Informez votre professionnel de la santé dès que possible en cas d'évanouissement.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris : médicaments, vitamines, minéraux, suppléments naturels et produits de médecine douce.

Ne prenez pas ADDYI si vous utilisez l'un ou l'autre des médicaments suivants :

- certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le VIH-1, comme :

▪ amprénavir	▪ atazanavir	▪ fosamprénavir
▪ ritonavir	▪ saquinavir	▪ nelfinavir
▪ indinavir		
- certains médicaments pris par voie orale pour traiter une infection fongique, comme :

▪ fluconazole	▪ kétoconazole
▪ itraconazole	▪ posaconazole

- certains antibiotiques, comme :
 - ciprofloxacine
 - télithromycine
 - érythromycine
 - clarithromycine
- certains médicaments utilisés pour traiter l'infection par le virus de l'hépatite C, comme :
 - bocéprévir
 - téléprévir
- certains médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, les douleurs à la poitrine (angine) ou d'autres problèmes cardiaques, comme :
 - diltiazem
 - vérapamil
 - néfazodone, médicaments utilisés pour traiter la dépression

NE buvez PAS de jus de pamplemousse pendant le traitement par ADDYI.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec ADDYI :

- les médicaments appelés inhibiteurs de la pompe à protons, utilisés pour traiter les régurgitations acides, comme l'ésoméprazole ou l'oméprazole;
- la ranitidine, un médicament utilisé pour traiter les ulcères d'estomac, l'indigestion et les brûlures d'estomac;
- les inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine, comme la fluoxétine;
- les benzodiazépines, comme le diazépam ou le lorazépam;
- les médicaments utilisés pour traiter les convulsions, comme la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne;
- la rifampine et la rifabutine, des médicaments utilisés pour traiter la tuberculose;
- l'étravirine, un médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH-1;
- les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), comme l'aspirine et l'ibuprofène;
- les contraceptifs oraux;
- l'alcool;
- certains suppléments à base de plante médicinale, comme le millepertuis, le ginkgo et le resvératrol;
- certains médicaments en vente libre comme la cimétidine;
- les somnifères comme la zopiclone et le zolpidem;
- certains antihistaminiques (médicaments contre les allergies), comme la diphenhydramine;
- les analgésiques narcotiques, comme la codéine, le fentanyl et l'hydrocodone;
- la digoxine, un médicament utilisé pour traiter les problèmes cardiaques.

Comment prendre ADDYI?

- Prenez ADDYI exactement comme vous l'a prescrit votre médecin.
- Prenez ADDYI au coucher uniquement.
- Ne prenez jamais ADDYI à un autre moment de la journée. La prise d'ADDYI à un autre moment qu'au coucher pourrait occasionner une hypotension, un évanouissement (perte de conscience) et une très grande fatigue, et vous pourriez vous blesser par accident.
- Consultez votre professionnel de la santé si ADDYI n'améliore pas les symptômes de votre trouble lié à la baisse du désir sexuel en l'espace de huit semaines.

Dose habituelle

Un comprimé ADDYI une fois par jour au coucher.

Surdose

Si vous pensez avoir pris une trop grande quantité d'ADDYI, 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 oubliée

- Si vous avez oublié une dose d'ADDYI, sautez cette dose.
- Prenez la dose suivante au coucher le lendemain.
- Ne prenez pas ADDYI le matin suivant.
- Ne doublez pas la dose suivante.

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

Lorsque vous prenez ADDYI, vous pourriez ressentir 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 :

- somnolence
- étourdissements
- vertiges
- nausées
- fatigue
- bouffées de chaleur
- difficulté à s'endormir ou à rester endormie
- sécheresse de la bouche
- anxiété
- diarrhée
- vomissements
- constipation
- douleurs abdominales
- maux de tête
- rêves anormaux
- éruption cutanée

Effets secondaires graves et mesure à prendre			
Symptôme ou effet	Communiquez avec votre professionnel de la santé		Cessez de prendre/recevoir le médicament et obtenez des soins médicaux immédiatement
	Cas graves seulement	Tous les cas	
RARE			
Évanouissement (perte de conscience)			✓
Hypotension : vision trouble, étourdissements ou sensation de tête légère, sensation de fatigue, nausées		✓	
Tachycardie (fréquence cardiaque anormalement élevée) : douleur thoracique, pouls rapide, sensation de tête légère, battements cardiaques rapides ou irréguliers, essoufflement			✓
Changements de santé mentale : dissociation de la réalité, hallucinations, surexcitation, pensées qui défilent			✓

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

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés 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 indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment déclarer un effet indésirable en ligne, par courrier ou par télécopieur; ou
- En composant le numéro sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Si vous désirez obtenir des renseignements sur la prise en charge des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

Conservation

Conservez ADDYI à une température comprise entre 15 et 30 °C.

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

Pour en savoir plus sur ADDYI :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la santé. Celle-ci renferme également les Renseignements destinés aux patientes. Vous pouvez les obtenir sur le site Web de Santé Canada (<http://hc-sc.gc.ca/index-fra.php>) ou sur le site du fabricant (www.addyi.ca).

Le présent feuillet a été rédigé par Sprout Pharmaceuticals, Inc.

Dernière révision : 06 décembre 2018