

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr **ADDYI**^{MC}

Comprimés de Flibansérine

100 mg, oral

Médicament agissant sur le système nerveux central

Code AHFS: 28:92

Code ATC: G02CX02

Sprout Pharmaceuticals, Inc.
4350 Lassiter at North Hills Ave, #260
Raleigh, North Carolina
27609, US

Date d'approbation initiale:
27 février 2018

Date de révision:
Le 25 novembre 2025

Importé/Distribué par
Searchlight Pharma Inc.
1600 Notre-Dame Street W. Suite 312
Montreal, QC
H3J 1M1
Numéro de contrôle de la présentation: 300236

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

N/A	
N/A	

TABLEAU DES MATIÈRES

MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE.....	2
TABLEAU DES MATIÈRES.....	2
PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS.....	4
1.1 Enfants	4
1.2 Personnes âgées.....	4
2 CONTRE-INDICATIONS.....	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique.....	6
4.3 Administration	6
4.4 Dose oubliée	7
5 SURDOSAGE.....	7
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....	7
7.1 Populations particulières.....	12
7.1.1 Femmes enceintes.....	12
7.1.2 Allaitement.....	12
7.1.3 Enfants (< 18 ans)	13
7.1.4 Personnes âgées (> 60 ans)	13
7.1.5 Race/ethnicité	13
7.1.6 BMI	13
8 EFFETS INDÉSIRABLES.....	13
8.1 Aperçu des effets indésirables	13

8.2	Effets indésirables observées dans les essais cliniques	14
8.2.1	Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – Enfants.....	16
8.3	Effets indésirables peu courants observées au cours des essais cliniques	16
8.3.1	Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – Enfants	17
8.4	Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives.....	17
8.5	Effets indésirables observées après la mise en marché	17
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	18
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	18
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	18
9.3	Interactions médicament-comportement.....	18
9.4	Interactions médicament-médicament	19
9.5	Interactions médicament-aliment.....	22
9.6	Interactions médicament-plante médicinale.....	22
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	22
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE	22
10.1	Mode d'action	22
10.2	Pharmacodynamie	23
10.3	Pharmacocinétique	23
11	ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT	27
12	INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	27
	PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUES	28
13	INFORMATION PHARMACEUTIQUES	28
14	ESSAIS CLINIQUES	29
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude	29
14.2	Résultats de l'étude.....	32
15	MICROBIOLOGIE	37
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	37
17	MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN.....	38
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....	39

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

ADDYI (comprimés de flibansérine) est indiqué dans le traitement du trouble généralisé et acquis lié à la baisse du désir sexuel chez la femme pré- et naturellement ménopausée âgée de 60 ans ou moins, 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 chez l'homme.
- ADDYI n'est pas indiqué pour améliorer la performance sexuelle.

1.1 Enfants

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

1.2 Personnes âgées

L'innocuité et l'efficacité d'ADDYI n'ont pas été démontrées chez les patients de plus de 60 ans.

2 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 [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#) 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, dû au risque d'augmentation significative de la concentration plasmatique de flibansérine pouvant 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 mmHg ou dont la tension artérielle diastolique est inférieure à 60 mmHg et qui consomment de l'alcool, compte tenu du manque de données cliniques;
- Les patientes qui prennent des substrats de la glycoprotéine P (P-gp) (digoxine) car le risque de toxicité de la digoxine est accru chez ces patientes; la flibansérine a augmenté l'exposition à la digoxine de 2,0 fois et la C_{max} de 1,5 fois comparée à la digoxine seule (voir [Interactions médicament-médicament](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

RISQUE D'HYPOTENSION ET DE SYNCOPE DANS CERTAINES CIRCONSTANCES

- L'utilisation d'ADDYI peut provoquer une hypotension sévère et une syncope. Conseillez aux patientes d'utiliser ADDYI avant le coucher et de s'allonger immédiatement sur le dos si elles sentent qu'elles sont sur le point de s'évanouir. Avertissez les patientes que l'utilisation combinée d'ADDYI et d'alcool augmente le risque d'hypotension grave et de syncope (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS / Neurologique / Utilisation avec de l'alcool](#)).
- ADDYI peut provoquer une dépression du SNC (p. ex. somnolence, sédation). Conseillez aux patientes de ne pas conduire ou participer à des activités nécessitant une vigilance accrue après avoir pris ADDYI jusqu'à ce qu'elles sachent comment ADDYI les affecte. L'utilisation concomitante d'ADDYI et de dépresseurs du SNC peut augmenter le risque de dépression du SNC (p. ex. somnolence) comparée à l'utilisation d'ADDYI seul.
- 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](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- Il est recommandé d'utiliser la Liste de vérification pour la prescription et la Liste de vérification du pharmacien avant de prescrire et de distribuer ADDYI. Les listes de vérification peuvent être obtenues sur addyi.ca.
- Avant de prescrire ADDYI à toute patiente, récoltez les informations sur ses antécédents médicaux et son utilisation concomitante de médicaments.
- ADDYI est contre-indiqué chez les patientes atteintes d'insuffisance hépatique, peu importe le stade (voir [CONTRE-INDICATIONS](#); [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#); [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Les métaboliseurs lents du CYP2C19 ont présenté une exposition accrue à la flibansérine, comparativement aux métaboliseurs rapides du CYP2C19 (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#); [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)). Il convient donc de surveiller plus attentivement les effets indésirables (p. ex. hypotension et syncope) chez les patientes qui métabolisent le CYP2C19 lentement (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](#); [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).
- Conseillez les patientes sur l'utilisation sécuritaire d'ADDYI (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

4.2 Dose recommandée et modification posologique

- La dose recommandée d'ADDYI est de 100 mg, 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 associée.
- Conseillez aux patientes de ne pas dépasser la dose recommandée.

4.3 Administration

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

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 avec 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.

4.4 Dose oubliée

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

5 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 réaction rappelant une 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 connu propre à la flibansérine.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé de 100 mg	cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, oxyde de fer rouge, stéarate de magnésium, talc.

Chaque comprimé d'ADDYI contient 100 mg de l'ingrédient actif, la flibansérine.

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

Disponible en flacons de 30 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'[ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#) de la section 3.

Cancérogénèse et mutagenèse

Des augmentations statistiquement significatives des tumeurs mammaires combinées (adénoacanthomes et adénocarcinomes) ont été observées chez des souris femelles recevant de la flibansérine à des doses de 200 et 1200 mg/kg/jour (environ 3 et 10 fois les expositions cliniques) (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE / Cancérogénicité](#)).

La signification clinique de ces résultats est inconnue.

Cardiovasculaire

Hypotension et syncope: L'utilisation d'ADDYI peut causer une hypotension et une syncope. Dans huit études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo menées auprès de femmes présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel, une hypotension a été rapportée chez 0,1% des patientes traitées avec ADDYI et chez < 0,1% des patientes ayant reçu un placebo; une syncope a été signalée chez 0,2% des patientes traitées par ADDYI et chez < 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 sur le dos 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 supratherapeutique de 100 mg trois fois par jour de flibansérine comparativement à un placebo (voir [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 chez 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 / Neurologique / Utilisation avec de 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 45 mL pour une personne de 70 kg.

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

Conduite de véhicules et utilisation de machines

ADDYI peut causer une dépression du SNC (p. ex. somnolence, sédation). Les patientes ne devraient pas conduire ou participer à des activités nécessitant de la vigilance après avoir pris ADDYI jusqu'à ce qu'elles sachent comment ADDYI les affecte.

Système endocrinien/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](#); [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**).

Hépatique/biliaire/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 **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**).

Immunitaire

Réactions anaphylactiques / hypersensibilité: De rares réactions anaphylactiques ont été rapportées. Les symptômes comprenaient des difficultés respiratoires ou des éruptions cutanées. Un traitement de soutien devrait traiter les symptômes.

Neurologique

Dépression du système nerveux central (SNC): ADDYI peut causer une dépression du SNC (p. ex. somnolence, sédation). Dans huit études à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo menées auprès de femmes 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 18% chez les patientes ayant reçu 100 mg d'ADDYI 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.

Conseillez aux patientes de prendre ADDYI au coucher et de s'allonger immédiatement sur le dos si elles sentent qu'elles sont sur le point de s'évanouir.

Les patientes ne doivent pas conduire ou participer à des activités nécessitant de la vigilance après la prise d'ADDYI jusqu'à ce qu'elles sachent comment elles réagissent à ce médicament. L'utilisation concomitante d'ADDYI avec des déprimeurs du SNC peut augmenter le risque de dépression du SNC (p. ex. somnolence) par rapport à l'utilisation d'ADDYI seul. (Voir **CONDUITE ET UTILISATION DE MACHINES**.)

Utilisation avec de l'alcool: Prendre ADDYI dans les deux heures suivant la consommation d'alcool augmente le risque d'hypotension sévère et de syncope. Pour réduire ce risque, conseillez aux patients d'attendre au moins deux heures après avoir bu une ou deux boissons consommations d'alcool avant de prendre ADDYI au coucher. Les patients qui boivent trois consommations d'alcool ou plus doivent sauter leur dose d'ADDYI ce soir-là. Une consommation d'alcool contient 14 grammes d'alcool pur et équivaut à une bière régulière de 350 mL (5% d'alcool), 150 mL de vin (12% d'alcool) ou 45 mL de spiritueux distillé ou d'alcool fort (40% d'alcool). Après avoir pris ADDYI au coucher, conseillez aux

patients de ne pas consommer d'alcool avant le lendemain.

L'administration concomitante d'ADDYI et d'alcool n'a pas été étudiée chez les femmes ménopausées. Les femmes ménopausées doivent être informées du risque de dépression du SNC, d'hypotension et de syncope lors de l'administration concomitante d'alcool.

Quatre études ont été menées pour établir l'association entre ADDYI et l'alcool chez les femmes non ménopausées.

La première étude d'interaction pour évaluer l'administration concomitante d'alcool et d'ADDYI a été menée chez 25 sujets en bonne santé (23 hommes et 2 femmes non ménopausées). L'étude a exclu les sujets qui buvaient moins de cinq boissons alcoolisées par semaine et ceux ayant des antécédents d'hypotension orthostatique ou de syncope. Une dose unique de 100 mg d'ADDYI a été administrée en même temps que 0,4 g/kg ou 0,8 g/kg d'alcool le matin; l'alcool a été consommé en 10 minutes. Une hypotension ou une syncope nécessitant une intervention thérapeutique (sels d'ammoniaque et / ou placement en décubitus dorsal ou en position Trendelenburg) est survenue chez 4 (17%) des 23 sujets ayant consommé 100 mg d'ADDYI et 0,4 g/kg d'alcool (équivalent à deux canettes de bière de 350 mL contenant 5% d'alcool, deux verres de vin de 150 mL contenant 12% d'alcool ou deux verres de 45 mL d'alcool à 40% pour une personne de 70 kg). Chez ces quatre sujets, qui étaient tous des hommes, l'ampleur des réductions de la pression artérielle systolique variait de 28 à 54 mmHg et l'ampleur des réductions de la pression artérielle diastolique variait de 24 à 46 mmHg. De plus, 6 (25%) des 24 sujets ayant consommé 100 mg d'ADDYI et 0,8 g/kg d'alcool (équivalent à quatre canettes de bière de 350 mL contenant 5% d'alcool, quatre verres de vin de 150 mL contenant 12% d'alcool ou quatre doses de 45 mL d'alcool à 40% d'alcool pour une personne de 70 kg) ont subi une hypotension orthostatique en position assise. L'ampleur de la réduction de la pression artérielle systolique chez ces 6 sujets variait de 22 à 48 mmHg et les réductions de la pression artérielle diastolique variaient de 0 à 27 mmHg. L'un de ces sujets a nécessité une intervention thérapeutique (sels d'ammoniaque et mise en décubitus dorsal avec le pied du lit surélevé). Il n'y a eu aucun événement nécessitant des interventions thérapeutiques lorsque l'ADDYI ou l'alcool étaient administrés seuls.

Dans cette étude, la somnolence a été rapportée chez 67%, 74% et 92% des sujets ayant reçu ADDYI seul, ADDYI en combinaison avec 0,4 g/kg d'alcool et ADDYI en combinaison avec 0,8 g/kg d'alcool, respectivement.

Dans la deuxième étude d'interaction avec l'alcool, 96 femmes non ménopausées en bonne santé ont reçu une dose unique de 100 mg d'ADDYI en même temps que 0,2 g/kg, 0,4 g/kg ou 0,6 g/kg d'alcool le matin (équivalent à une, deux ou trois consommations d'alcool pour une personne de 70 kg, respectivement). L'étude a exclu les sujets ayant des antécédents de syncope, d'hypotension orthostatique, d'événements hypotenseurs et d'étourdissements, et ceux ayant une pression artérielle systolique au repos inférieure à 110 mmHg ou une tension artérielle diastolique inférieure à 60 mmHg.

Dans cette étude, aucun sujet n'a présenté de syncope ou d'hypotension nécessitant une intervention thérapeutique. Cependant, les sujets déjà hypotendus (pression artérielle inférieure à 90/60 mmHg) ou symptomatiques (p.ex. étourdis) en position semi-allongée n'étaient pas autorisés à se tenir debout pour les mesures orthostatiques. Chez ceux dont la tension artérielle était inférieure à 90/40 mmHg en position semi-allongée, la mesure de la pression artérielle a été répétée jusqu'à ce qu'il soit jugé sécuritaire pour eux de changer de position. Plus de sujets avaient des mesures orthostatiques manquantes ou retardées (en général en raison d'une hypotension ou d'étourdissements) lorsqu'ils recevaient ADDYI et de l'alcool par rapport à ceux qui ont reçu de l'alcool seul ou ADDYI seul. Ces mesures orthostatiques manquantes ou retardées auraient pu représenter un risque d'hypotension et

de syncope accru si ces sujets avaient été autorisés à se lever.

Dans cette étude, une somnolence a été rapportée chez 81 à 89% des sujets ayant reçu de l'ADDYI avec de l'alcool, contre 25 à 41% des sujets ayant reçu de l'alcool seul et 84% des sujets ayant reçu ADDYI seul. Des étourdissements ont été rapportés chez 27 à 40% des sujets traités par ADDYI avec de l'alcool, contre 6 à 20% des sujets ayant reçu de l'alcool seul et 31% des sujets ayant reçu ADDYI seul.

Dans une troisième étude d'interaction avec l'alcool visant à évaluer la consommation d'alcool à différents intervalles de temps avant l'administration d'ADDYI, 64 femmes non ménopausées en bonne santé ont consommé 0,4 g/kg d'alcool (équivalent à deux consommations d'alcool pour une personne de 70 kg) deux, quatre ou six heures avant de recevoir 100 mg d'ADDYI ou un placebo l'après-midi. L'étude a exclu les sujets ayant des antécédents ou une présence d'hypotension orthostatique ou des antécédents d'hypotension, de syncope ou d'étourdissements. Avant de recevoir de l'alcool, les sujets du groupe ADDYI avaient pris ADDYI pendant trois jours pour atteindre l'état d'équilibre. Une syncope est survenue chez un sujet ayant reçu de l'alcool seul.

Les incidences d'hypotension orthostatique et d'hypotension (pression artérielle inférieure à 90/60 mmHg) à tous les moments étaient similaires chez les sujets ayant reçu de l'alcool avant ADDYI, les sujets ayant reçu de l'alcool seul et les sujets ayant reçu ADDYI seul. Trois sujets étaient incapables de se tenir debout en raison d'une sensation de vertige ou d'hypotension; deux après avoir reçu l'alcool et ADDYI séparés par 2 et 6 heures, et un sujet qui a reçu ADDYI seul.

Dans cette étude, une somnolence a été rapportée chez 35 à 53% des sujets ayant reçu ADDYI et de l'alcool, contre 5 à 8% des sujets prenant de l'alcool seul et 50% des sujets ayant reçu ADDYI seul. Des étourdissements ont été rapportés chez 5 à 13% des sujets ayant reçu de l'ADDYI et de l'alcool, comparativement à 0 à 3% des sujets prenant de l'alcool seul et 12% des sujets ayant reçu ADDYI seul.

Dans une autre étude d'interaction avec l'alcool pour étudier la consommation d'alcool avant l'administration d'ADDYI au coucher, 24 femmes non ménopausées ont consommé 0,4 g/kg d'alcool (équivalent à deux consommations d'alcool pour une personne de 70 kg) pendant le repas du soir deux heures et demie à quatre heures avant de prendre 100 mg d'ADDYI au coucher. Il n'y a eu aucun cas de syncope. Au lever le lendemain matin, l'incidence d'hypotension était de 23% chez les sujets ayant reçu l'ADDYI après l'alcool, 23% parmi les sujets ayant reçu de l'alcool seul et 36% avec l'ADDYI seul. Aucun cas de somnolence ou d'étourdissements n'a été rapporté dans cette étude. Les conclusions sont limitées, car la pression artérielle et les mesures orthostatiques n'ont été prises que le lendemain matin.

Les femmes qui prennent ADDYI et qui ont une tension artérielle systolique au repos inférieure à 110 mmHg ou une pression artérielle diastolique inférieure à 60 mmHg 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 de la recapture 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.

Santé reproductive: Potentiel des femmes et des hommes

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. Voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS / Populations particulières](#); [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#) pour un résumé des études réalisées chez la souris, le rat et le lapin.

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

- **Fertilité**

Dans des études chez le rat, la flibansérine n'a eu aucun effet indésirable sur la fertilité ou le développement embryonnaire précoce à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg/jour (~20 fois l'exposition humaine à la dose clinique recommandée). Voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE / Reproduction et altération de la fertilité](#).

- **Fonction sexuelle**

Des études ont été réalisées chez l'homme. Voir [INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE; ESSAIS CLINIQUES](#).

- **Risque tératogène**

Dans les études sur des rates gravides, le niveau d'exposition sans effet indésirable sur la toxicité embryofœtale et la tératogénicité était de 20 mg/kg/jour (trois fois l'exposition clinique basée sur l'ASC). La flibansérine à des doses de 80 et 400 mg/kg/jour (15 et 41 fois les expositions cliniques à la dose humaine recommandée sur la base de l'ASC) a été associée à une toxicité maternelle significative, comme en témoignent des signes cliniques sévères et des réductions marquées de la prise de poids pendant l'administration (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 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 les animaux, une toxicité fœtale a été rapportée en présence d'une toxicité maternelle significative. Les effets indésirables sur la reproduction et le développement comprenaient une augmentation de la perte du fœtus, une diminution du poids fœtal et des anomalies structurales à des expositions supérieures à trois fois les expositions obtenues avec la dose recommandée chez l'homme (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

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

7.1.2 Allaitement

On ignore si la flibansérine est excrétée dans le lait maternel chez l'humain.

Chez les animaux, la flibansérine est excrétée dans le lait après administration orale chez le rat. Les femelles recevant de la flibansérine pendant la lactation ont présenté une toxicité maternelle, une réduction du gain de poids corporel du fœtus et une réduction de la viabilité du fœtus à des expositions supérieures à trois fois les expositions obtenues avec la dose recommandée chez l'homme (voir [TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

En raison du risque d'effets indésirables graves, y compris la sédation chez un nourrisson allaité, ADDYI est contre-indiqué chez les femmes qui allaitent (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

ADDYI n'est pas indiqué chez les patients pédiatriques. L'innocuité et l'efficacité chez les patients pédiatriques n'ont pas été établis.

7.1.4 Personnes âgées (> 60 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'ADDYI n'ont pas été établies chez les patientes de plus de 60 ans (voir [ESSAIS CLINIQUES](#)).

7.1.5 Race/ethnicité

L'innocuité et l'efficacité d'ADDYI n'ont pas été établies chez les femmes ménopausées noires ou asiatiques. Se référer à la section 10.3 ([Pharmacocinétique / Élimination / Populations et états pathologiques particuliers / Origine ethnique](#)) pour plus d'information.

7.1.6 BMI

L'innocuité et l'efficacité d'ADDYI n'ont pas été établies chez les femmes ménopausées en insuffisance pondérale présentant un IMC inférieur à 18,5 kg/m². La survenue de certains effets indésirables tels que la dépression du SNC et l'hypotension/syncope peut être augmentée chez les femmes de moins de 50 kg en raison d'une exposition à la flibansérine potentiellement accrue (voir [PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les essais cliniques menés chez des femmes atteintes du trouble généralisé et acquis lié à la baisse du désir sexuel, les patientes ont été traitées avec 100 mg d'ADDYI en une seule dose avant le coucher. Chez les femmes non ménopausées, les effets indésirables les plus fréquents étaient 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 5,0%). La majorité de ces effets indésirables étaient d'intensité faible à modérée et sont apparus au cours des 14 premiers jours de traitement. Chez les patientes ménopausées, les effets indésirables les plus fréquents étaient les étourdissements (flibansérine 8,4%; placebo 3,3%), la somnolence (flibansérine 7,9%; placebo 1,8%), les nausées (flibansérine 6,5%; placebo 3,8%), l'insomnie (flibansérine 6,4%; placebo 3,3%) et les maux de tête (flibansérine 5,7%; placebo 5,5%). La majorité de ces effets indésirables étaient d'intensité faible à modérée et sont apparus au cours des quatre premières semaines de traitement.

Dans cinq études randomisées en double aveugle contrôlées par placebo de 24 semaines chez des femmes non ménopausées atteintes du trouble généralisé et acquis lié à la baisse du désir sexuel (y compris les trois études présentées dans la section [ESSAIS CLINIQUES](#)), le taux d'abandon en raison d'événements indésirables chez les patientes traitées avec ADDYI (n = 1543) était de 12,8% contre 5,9% chez les patientes traitées avec le placebo (n = 1905). Les événements indésirables provoquant le plus souvent l'arrêt de l'ADDYI étaient 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 chez 0,8% des patientes traitées avec ADDYI et 0,5% des patientes traitées avec le placebo.

Chez les patientes ménopausées atteintes du trouble généralisé et acquis lié à la baisse du désir sexuel, deux études randomisées en double aveugle contrôlées par placebo ont rapporté que le taux d'abandon en raison d'événements indésirables chez les patientes traitées avec ADDYI (n = 843) était de 9,1% contre 5,2% chez les patientes sous placebo (n = 849). Les événements indésirables provoquant le plus souvent l'arrêt de l'ADDYI étaient l'insomnie (1,5%) et l'anxiété (1,2%).

Des événements indésirables graves ont été rapportés chez 1,4% des patientes traitées avec ADDYI et 0,8% des patientes traitées avec placebo. Les rapports d'événements indésirables graves chez les femmes ménopausées, quelle que soit leur causalité, sont énumérés ci-dessous. La causalité a été établie pour (test de la fonction hépatique anormal, 0,1%).

- Problèmes cardiaques: infarctus du myocarde
- Problèmes gastro-intestinaux: pancréatite, duodénite, hématomèse, hémorragie gastro-intestinale haute
- Infections et infestations: dengue, gastro-entérite virale
- Blessures, intoxications et complications liées aux procédures: intoxication alcoolique, lésion du ménisque, accident de la route, fracture du tibia
- Investigations: augmentation des enzymes hépatiques, test hépatique anormal
- Néoplasmes bénins, malins et non précisés (y compris kystes et polypes): cancer du sein in situ, leucémie lymphoïde chronique
- Problèmes du système nerveux: hémorragie intraventriculaire

La syncope et l'hypotension sont des effets indésirables plus fréquents chez les patientes présentant une exposition élevée à la flibansérine en raison de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (voir [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#); [CONTRE-INDICATIONS](#)).

8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

La dose de 100 mg d'ADDYI au coucher a été administrée à 3 641 femmes atteintes du trouble généralisé et acquis lié à la baisse du désir sexuel dans les essais cliniques. Sur les 2 798 patientes non ménopausées, 2 141 ont reçu un traitement pendant au moins 6 mois, 1 327 ont reçu un traitement

pendant au moins 12 mois et 603 ont reçu un traitement pendant au moins 18 mois. Sur les 843 patientes ménopausées, 506 ont reçu un traitement pendant au moins 6 mois.

Les effets indésirables survenus chez au moins 1% des femmes traitées avec 100 mg d'ADDYI q.h.s. dans les essais cliniques pivots en double aveugle contrôlés par placebo sont présentés dans le [Tableau 2](#).

Tableau 2 Effets indésirables survenus pendant le traitement* dans des études à double insu et contrôlées par placebo chez des femmes

	Pré-ménopause Étude pivot		Pré-ménopause Études de corroboration		Ménopause Étude pivot	
	Placebo N = 545 (%)	Flibansérine 100 mg q.h.s. N = 542 (%)	Placebo N = 693 (%)	Flibansérine 100 mg q.h.s. N = 685 (%)	Placebo N = 480 (%)	Flibansérine 100 mg q.h.s. N = 467 (%)
Affections cardiaques						
Palpitations	0,2	0,6	0,8	1,7	0,2	1,5
Affections de l'oreille et du labyrinthe						
Vertige	0,4	1,1	1,0	1,5	0,4	1,5
Affections gastro-intestinales						
Nausées	2,2	7,6	8,1	23,3	3,5	7,5
Diarrhée	1,8	3,1	4,4	2,2	1,9	1,5
Bouche sèche	1,5	2,6	1,8	5,1	0,6	1,9
Vomissements	0,4	1,7	3,0	3,9	1,0	1,5
Constipation	0,9	1,5	0,3	3,8	2,3	1,9
Troubles généraux et anomalies au site d'administration						
Fatigue	3,3	5,7	9,5	15,8	3,5	3,0
Irritabilité	0,6	2,4	3,7	5,2	0,4	1,1
Œdème périphérique	0,4	0,9	0,3	1,3	0,4	1,5
Infections et infestations						
Infection des voies respiratoires supérieures	2,4	5,2	10,1	10,8	4,2	2,4
Infection urinaire	3,1	3,0	5,0	4,9	3,5	4,3
Sinusite	4,0	1,8	5,9	9,7	3,1	3,6
Bronchite	1,5	0,7	2,5	3,5	0,8	1,3
Affections du système nerveux						
Somnolence	3,5	14,4	6,6	22,9	1,5	8,8

	Pré-ménopause Étude pivot		Pré-ménopause Études de corroboration		Ménopause Étude pivot	
	Placebo N = 545 (%)	Flibansérine 100 mg q.h.s. N = 542 (%)	Placebo N = 693 (%)	Flibansérine 100 mg q.h.s. N = 685 (%)	Placebo N = 480 (%)	Flibansérine 100 mg q.h.s. N = 467 (%)
Étourdissements	1,1	10,3	3,7	21,2	3,1	9,9
Céphalées	3,1	4,6	18,5	19,0	4,8	6,0
Affections psychiatriques						
Insomnie	2,6	4,6	7,7	12,0	3,1	4,7
Rêves anormaux	0,7	1,7	2,7	2,7	0,8	1,1
Anxiété	1,5	1,5	1,6	4,4	1,5	1,7
Troubles du sommeil	0,4	0,4	0,0	1,4	0,2	1,7
Affections de la peau et du tissu sous-cutané						
Éruption cutanée	0,7	1,8	2,2	2,7	1,5	1,3
* 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. q.h.s. = une fois par jour au coucher						

8.2.1 Effets indésirables observées au cours des essais cliniques – Enfants

Non applicable.

8.3 Effets indésirables peu courants observés au cours des essais cliniques

Les effets indésirables suivants sont survenus chez moins de 1% des patients traités avec 100 mg de flibansérine q.h.s. et à une incidence deux fois plus élevée qu'avec le placebo.

- Affections hématologiques et du système lymphatique: lymphadénopathie
- Affections cardiovasculaires: tachycardie, syncope, hypotension, varices, 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: douleurs abdominales, inconfort abdominal, sensibilité abdominale, ulcère gastrique, gingivite, distension abdominale, dyspepsie
- Troubles généraux: gêne thoracique, sensation d'état anormal, sensation d'ébriété, pyrexie
- Affections du système immunitaire: hypersensibilité médicamenteuse
- Troubles du métabolisme et de la nutrition: anorexie
- Troubles musculo-squelettiques: faiblesse musculaire, sensation de lourdeur, spasmes musculaires

- Affections du système nerveux: sédation, paresthésie, sommeil de mauvaise qualité, troubles cognitifs, atteinte de la mémoire, sensation de nervosité, tremblements, dysgueusie, troubles de l'attention, léthargie, céphalées de tension
- Affections psychiatriques: cauchemars, humeur dépressive, sautes d'humeur, agitation, colère, nervosité, éveil anticipé, crise de panique, hallucinations, dissociation, humeur euphorique, tachyphrénie, anorgasmie
- Affections rénales et urinaires: pollakiurie
- Affections de la peau et du tissu sous-cutané: acné, prurit, urticaire, peau sèche, sueurs nocturnes, gonflement du visage

Blessure accidentelle

Les blessures accidentelles survenues en concomitance (dans les 3 jours) avec les événements indésirables liés à la sédation tels que des étourdissements, de la fatigue et de la somnolence pour tous les essais en double aveugle contrôlés par placebo chez des femmes atteintes de HSDD se sont présentées chez 7 des 2792 (0,25%) patientes sous placebo et chez 12 patientes des 2459 (0,49%) prenant 100 mg q.h.s de flibansérine.

Empoisonnement à l'alcool

Un décès est survenu chez une femme ménopausée de 54 ans traitée avec 100 mg d'ADDYI. Cette patiente avait des antécédents d'hypertension et d'hypercholestérolémie et une consommation d'alcool d'un à trois verres par jour. Elle est décédée suite à une intoxication alcoolique aiguë 14 jours après le début du traitement avec ADDYI. La concentration d'alcool dans le sang à l'autopsie était de 0,289 g/dl. Le rapport d'autopsie a également noté une maladie coronarienne. La relation entre le décès de cette patiente et la prise d'ADDYI est inconnue.

8.3.1 Réactions indésirables peu courantes observées au cours des essais cliniques – Enfants

Non applicable.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux: hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

Conclusions de l'essai clinique

Une diminution du poids et une augmentation de l'aspartate aminotransférase ont été rapportées chez moins de 1% des patientes traitées avec 100 mg q.h.s.de flibansérine et à une incidence deux fois plus élevée qu'avec le placebo.

8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché

Les événements suivants ont été signalés spontanément au cours de la surveillance post-commercialisation: asthénie; malaise; gonflement; troubles de la marche; douleur; fréquence cardiaque accélérée; poids diminué; migraine; inconfort à la tête; présyncope; hypoesthésie; dyspnée; manie, pensées suicidaires; réaction anaphylactique; capacité de conduite réduite; colite; diverticule; serrement de gorge, blessure à la tête; laceration cutanée; et hémorragie vaginale. Les informations contenues dans les rapports n'ont pas été suffisantes pour établir une causalité et la plupart des cas n'ont pas été confirmés médicalement.

L'exposition accidentelle d'un enfant a également été rapportée dans la littérature.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante d'ADDYI avec des 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'utilisation concomitante d'ADDYI avec des inhibiteurs modérés ou puissants du CYP3A4 (p. ex. kétoconazole, itraconazole, fluconazole, ritonavir ou clarithromycine) est contre-indiquée (voir [CONTRE-INDICATIONS](#); [Interactions médicament-médicament](#)).

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

La flibansérine est principalement métabolisée par le CYP3A4 et, dans une moindre mesure, par le CYP2C19. D'après des données *in vitro* et/ou *in vivo*, le CYP1A2, le CYP2B6, le CYP2C8, le CYP2C9 et le CYP2D6 contribuent minimalement 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](#); [INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

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

9.3 Interactions médicament-comportement

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 mmHg, ou dont la tension artérielle diastolique est inférieure à 60 mmHg (voir [CONTRE-INDICATIONS](#)).

L'administration concomitante d'ADDYI et d'alcool n'a pas été étudiée chez les femmes ménopausées (voir [MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS / Neurologique / Utilisation avec de l'alcool](#)).

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 ou participer à des activités nécessitant une vigilance accrue après avoir pris ADDYI jusqu'à ce qu'elles sachent comment ADDYI les affecte à cause des risques d'effets indésirables comme l'hypotension, une syncope et une dépression du SNC.

9.4 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 3 Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Flibansérine	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*, télithromycine*)</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 deux 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 cinq jours, a augmenté de sept 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</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>

Flibansérine	Source des données	Effet	Commentaire clinique
		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.	
Inhibiteurs faibles du CYP3A4 (p. ex. contraceptifs oraux, cimétidine, fluoxétine, ginkgo, resvératrol, ranitidine)	T	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.	L'utilisation concomitante d'ADDYI et de multiples inhibiteurs faibles du CYP3A4 peut augmenter le risque d'effets indésirables. Discuter avec la patiente de l'utilisation de multiples inhibiteurs faibles du CYP3A4 au moment de prescrire ADDYI.
Inducteurs du CYP3A4 (p. ex. carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne, rifabutine*, rifampine, millepertuis, étravirine) * non offert au Canada	EC	L'utilisation concomitante de flibansérine et de 600 mg de rifampine une fois par jour pendant huit 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%.	L'utilisation concomitante d'ADDYI et d'inducteurs du CYP3A4 diminue considérablement l'exposition à la flibansérine, comparativement à l'utilisation d'ADDYI seul. L'utilisation concomitante d'ADDYI et d'inducteurs du CYP3A4 n'est pas recommandée.
Inhibiteurs puissants du CYP2C19 (p. ex. inhibiteurs de la pompe à protons, inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine, benzodiazépines, antifongiques)	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 un des neuf 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.	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; PHARMACOLOGIE CLINIQUE / Mode d'action). Discuter avec la patiente de l'utilisation d'inhibiteurs puissants du CYP2C19 au moment de prescrire ADDYI.

Flibansérine	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs du CYP2D6 (p. ex. paroxétine)	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 sept jours.	Aucune action requise
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 cinq 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

Flibansérine	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments métabolisés par le CYP3A4 (p. ex. simvastatine)	EC	L'utilisation de flibansérine à 50 mg deux fois par jour pendant quatre 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

9.5 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 100 mg de flibansérine 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.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les patientes doivent être avisées d'éviter l'utilisation d'inhibiteurs du CYP3A4 en vente libre, comme le ginkgo 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.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuit aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Le mode d'action de la flibansérine dans le traitement des femmes non ménopausées présentant un

trouble du désir sexuel hypoactif est inconnu. *In vitro*, la flibansérine a démontré une forte affinité pour les récepteurs sérotoninergiques (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) suivants: activité agoniste à 5-HT_{1A} et activité antagoniste à 5-HT_{2A}. La flibansérine a également des activités antagonistes modérées au niveau des récepteurs 5-HT_{2B}, 5-HT_{2C} et dopamine D₄.

10.2 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 avec 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.

Toutefois, dans des études à double insu de phase III, des taux plus élevés d'effets indésirables liés à la sérotonine, comme la tachycardie (0,3% vs < 0,1%), la pyrexie (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 de 100 mg d'ADDYI trois fois par jour, comparativement au placebo. De plus, une incidence accrue de palpitations a été observée chez les patients recevant 100 mg ADDYI trois fois par jour, comparativement au placebo (3 vs 0, respectivement).

10.3 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 4 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) (médiane)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{0-\infty}$	CL	Vd
Dose unique 100 mg	336 ng/ml	1,00	9,3	1630 ng*h/ml 	1020 ml/min	827 l
	$C_{max, ss}$	T_{max} (h) (médiane)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{t, ss}$	CL	Vd
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 médian (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%.

La nourriture augmente 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' $ASC_{0-\infty}$ de la flibansérine de 1,02, 1,43 et 1,56 fois, respectivement. La nourriture n'a 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 minimalement 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 pour lesquels les concentrations plasmatiques étaient comparables à celles de la flibansérine ont été caractérisés: 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 ^{14}C , 44% de la radioactivité totale liée à la flibansérine a été éliminée dans l'urine et 51% dans les selles.

Populations et états pathologiques particuliers

- **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 a été 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).

- **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.

Une méta-analyse incluant 155 sujets femelles en bonne santé avec un poids moyen de 65,4 kg (intervalle de 49,0 à 91,0 kg) a comparé les paramètres pharmacocinétiques individuels en fonction du poids. L'analyse indique qu'il n'y a pas de relation évidente entre la C_{max} ou l'ASC et le poids corporel pour les individus pesant entre 50 kg et 85 kg. Un poids corporel inférieur à 50 kg peut être associé à des expositions supérieures à la moyenne, tandis qu'un poids corporel supérieur à 85 kg peut être associé à des expositions inférieures à la moyenne.

- **Insuffisance hépatique:** L'exposition systémique à la flibansérine ($ASC_{0-\infty}$) 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 est impossible 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.
- **Femmes ménopausées:** La pharmacocinétique à des doses uniques et à l'état d'équilibre de la flibansérine et de ses métabolites (6-hydroxyflibansérine, 6-hydroxy-flibansérine-sulfate et trifluorométhyl-phénylpipérazine) a été examinée dans une étude ouverte chez des femmes ménopausées naturellement atteintes du trouble lié à la baisse du désir sexuel ([Tableau 5](#)).

L'impact de l'âge a été examiné, puisque 16 sujets étaient âgés de moins de 65 ans et huit sujets étaient âgées de plus de 65 ans. L'étude a montré que la pharmacocinétique de la flibansérine et de ses métabolites chez les femmes ménopausées est similaire aux résultats pharmacocinétiques rapportés chez des patientes non ménopausées naturellement atteintes du trouble lié à la baisse du désir sexuel et des volontaires sains. L'exposition plasmatique à la flibansérine et à ses métabolites était largement comparable selon le groupe d'âge.

Tableau 5 Résumé des paramètres pharmacocinétiques de 100 mg de flibansérine chez des femmes ménopausées présentant un trouble du désir sexuel hypoactif

	C_{max}	T_{max} (h) (médiane)	$t_{1/2}$ (h)	ASC_{0-24}	CL	Vd
Dose unique, 100 mg						
Tout âge	298	1.43	11.2	1980	649	627
< 65 ans, Dose unique 100 mg	314	1.51	11.5	2250	554	551
≥ 65 ans, Dose unique 100 mg	272	1.32	10.6	1580	856	784
	$C_{max, ss}$	T_{max} (h) (médiane)	$t_{1/2}$ (h)	$ASC_{\tau, ss}$	CL	Vd
État d'équilibre, 100 mg						
Tout âge	406	1.31	14.5	3000	555	699
< 65 ans, Dose unique 100 mg	437	1.38	15.0	3480	479	624
≥ 65 ans, Dose unique 100 mg	350	1.18	13.6	2230	747	879

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

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

Aucune exigence particulière pour la disposition.

Tout produit non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

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

PARTIE II: INFORMATION SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

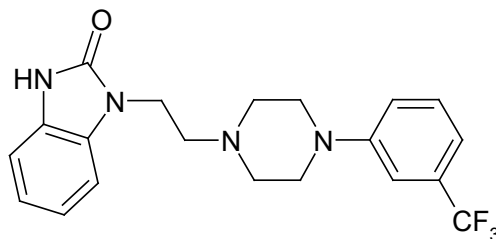
Substance pharmaceutique

Nom propre: flibansérine

Nom chimique: 2H-benzimidazol-2-one,1,3-dihydro-1-[2-[4-[3-(trifluorométhyl)phényl]-1-pipérazinyl]éthyl]

Formule moléculaire et masse moléculaire: C₂₀H₂₁F₃N₄O 390,41

Formule de structure:



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.

Caractéristiques du produit:

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).

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

Femmes non ménopausées

Tableau 6 Résumé des données démographiques des essais cliniques sur le trouble lié à la baisse du désir sexuel chez des femmes non ménopausées

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

q.h.s. = une fois par jour au coucher

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 d'évaluation de l'efficacité, l'un concernant les événements sexuels satisfaisants (ÉSS), et l'autre, le désir sexuel. Les études de corroboration ont utilisé 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 Desire, pour *Desire domain of the Female Sexual Function Index*]). Les changements obtenus pour chacun des principaux paramètres d'évaluation entre le début de l'étude et la semaine 24 ont été évalués.
- 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 sept jours précédant l'évaluation et ont répondu au moyen d'une échelle de 0 (jamais) à 4 (constamment).

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 quatre 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.

Femmes ménopausées

Tableau 7 Résumé des données démographiques des essais cliniques sur le trouble lié à la baisse du désir sexuel chez des femmes ménopausées

N° d'étude	Conception de l'étude	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n)	Âge moyen (tranche)	Sexe
Étude pivot	Randomisée, double insu, contrôlée par placebo	Comprimés de flibansérine à 100 mg par voie orale q.h.s. Placebo q.h.s. x 24 semaines	467 480	55,5 (39-80)	Femmes (ménopausées)

q.h.s : une fois par jour au coucher

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

L'étude regroupait des femmes ménopausées présentant un trouble généralisé et acquis lié à la baisse du désir sexuel depuis au moins six mois.

- L'étude présentait deux principaux paramètres d'évaluation de l'efficacité, l'un concernant les événements sexuels satisfaisants (ÉSS), et l'autre, le désir sexuel.
- 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 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.

L'étude comportait 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 sept jours précédant l'évaluation et ont répondu au moyen d'une échelle de 0 (jamais) à 4 (constamment).

L'étude pivot a été menée en mode parallèle, à double insu, avec répartition aléatoire, et contrôlée par placebo, pendant 6 mois, en Amérique du Nord. Elle regroupait 947 femmes ménopausées présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel (blanches: 91,8%, noires: 6,5%, asiatiques: 0,8%). L'âge moyen était de 56 ans (plage de 39 à 80 ans). 83% des patientes étaient âgées de moins de 60 ans et 17% étaient âgées de plus de 60 ans. L'IMC moyen des patientes était de 27,7 kg/m² avec 35,9% des

patientes au poids normal, 63,2% en surpoids et 1,0% en insuffisance pondérale¹. La durée moyenne du trouble lié à la baisse du désir sexuel chez les participantes à ces études était d'environ quatre ans. La durée moyenne des relations monogames hétérosexuelles était de 21 ans. Les taux de participantes ayant pris part à ces études jusqu'à leur fin ont été de 78% et de 83% dans les groupes ADDYI et placebo, respectivement. Au total, 467 patientes ont reçu ADDYI (100 mg de flibansérine) une fois par jour au coucher, et 480 un placebo.

14.2 Résultats de l'étude

Femmes non ménopausées

Les résultats d'efficacité des études chez les femmes non ménopausées sont résumés ci-dessous dans le [Tableau 8](#).

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

¹Insuffisance pondérale: < 18,5 kg/m²; Poids normal: 18,5 - 24,9 kg/m²; Surpoids: ≥ 25,0 kg/m²

	Étude pivot		Étude de corroboration 1		Étude de corroboration 2	
	ADDYI 100 mg q.h.s.	Placebo	ADDYI 100 mg q.h.s.	Placebo	ADDYI 100 mg q.h.s.	Placebo
Départ	3,4	3,4	3,2	3,2	3,3	3,2
Semaine 24	2,4	2,7	2,4	2,7	2,5	2,7
Modification par rapport au départ ¹	-1,0	-0,7	-0,8	-0,5	-0,7	-0,5
Valeur p vs placebo	<i>p=0,0001</i>		<i>p=0,0001</i>		<i>p=0,0006</i>	
<p>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.</p> <p>Les valeurs de départ sont exprimées sous forme de moyennes non corrigées.</p> <p>q.h.s. = une fois par jour au coucher; N/A = non applicable, NS = non significatif.</p> <p>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.</p>						

Dans l'étude pivot, les femmes non ménopausées présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel traitées par 100 mg d'ADDYI 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 huit 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 9](#)).

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

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.

Femmes ménopausées

Les résultats d'efficacité des études chez les femmes non ménopausées sont résumés ci-dessous dans le [Tableau 10](#).

Tableau 10 Résultats quant à l'efficacité d'ADDYI chez les femmes ménopausées présentant un trouble lié à la baisse du désir sexuel (valeurs moyennes au départ et modifications par rapport au départ)

	Étude pivot	
	100 mg q.h.s.	Placebo
Nombre total de participantes traitées	N=467	N=480
Nombre d'ÉSS (pendant une période standardisée de 28 jours)		
Départ	2,1	2,0
Semaine 24	3,2	2,8
Modification par rapport au départ	1,1	0,8
Valeur p vs placebo	$p=0,0194$	
FSFI-D		

	Étude pivot	
	100 mg q.h.s.	Placebo
Nombre total de participantes traitées	N=467	N=480
Départ	1,8	1,8
Semaine 24	2,5	2,2
Modification par rapport au départ	0,7	0,4
Valeur p vs placebo	<i>p</i> <0,0001	
FSDS-R Question 13		
Départ	3,3	3,3
Semaine 24	2,5	2,7
Modification par rapport au départ	-0,8	-0,6
Valeur p vs placebo	<i>p</i> =0,0083	
<p>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.</p> <p>Les valeurs de départ sont exprimées sous forme de moyennes non corrigées.</p> <p>q.h.s. = une fois par jour au coucher</p> <p>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.</p> <p>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.</p>		

Dans l'étude pivot, les femmes 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 quatre ou huit semaines de traitement et se sont maintenues pendant les 24 semaines de la période de traitement.

L'effet cliniquement significatif de l'ADDYI q.h.s. a été établi avec des analyses de répondants. La variation du score du patient par rapport à la valeur de départ pour FSFI-D et FSDS-R Q13 a été évaluée et l'ancrage PGI-I des principaux paramètres d'efficacité a été effectué. Pour le score de FSFI-D, un répondant a obtenu une amélioration de plus de 1,2 point pendant le traitement (par rapport à la valeur de départ). Pour le score de FSDS-R Q13, un répondant a obtenu une diminution de plus de 1 point au cours du traitement (par rapport à la valeur de départ). Pour l'ancrage PGI-I, les patientes déclarant « aucun changement » (scores PGI-I de 4) ont été définies comme non répondants, les patientes signalant une « amélioration minimale » (scores PGI-I de 3) et une « amélioration considérable » (scores PGI-I sur 2) ont été définis comme répondants. Les patientes avec des valeurs supérieures au critère de répondant ont été considérées comme répondants pour ce critère.

Les analyses des répondeurs sont résumées dans le [Tableau 11](#), le [Tableau 12](#) et le [Tableau 13](#).

Tableau 11 Différence absolue entre le pourcentage de répondants parmi les patientes traitées avec ADDYI et le pourcentage de répondants parmi les patientes traitées avec placebo. Une réponse est caractérisée par « au moins un point d'amélioration » dans le FSFI-D ou le FSDDS-R Q13. Résultats par tranche d'âge (%)

Critère de réponse	Différence (%)		
	Tout âge	Âge des patientes ≤ 60 ans	Âge des patientes > 60 ans
Amélioration du score FSFI-D de 1,2 point ou plus (changement par rapport à la valeur initiale)	12,6	14,6	1,4
Diminution du score FSDDS-R Q13 de 1 point ou plus (changement par rapport au départ)	6,1	6,8	2,1

Tableau 12 Différence absolue entre le pourcentage de répondants parmi les patientes traitées avec ADDYI et le pourcentage de répondants parmi les patientes traitées avec placebo. Une réponse est caractérisée par une « amélioration minimale » selon l'ancrage PGI-I. Résultats par tranche d'âge (%)

Critère de réponse	Différence (%)		
	Tout âge	Âge des patientes ≤ 60 ans	Âge des patientes > 60 ans
ÉSS (standardisé)	7,0*	6,2	10,6
FSFI-D	12,6 ***	14,6 ***	1,4
FSDDS-R Q13	5,8	6,6	1,3

* p < 0,05; *** p ≤ 0,0001

Tableau 13 Différence absolue entre le pourcentage de répondants parmi les patientes traitées avec ADDYI et le pourcentage de répondants parmi les patientes traitées avec placebo. Une réponse est caractérisée par une « amélioration considérable » selon l'ancrage PGI-I. Résultats par tranche d'âge (%)

Critère de réponse	Différence (%)		
	Tout âge	Âge des patientes ≤ 60 ans	Âge des patientes > 60 ans
ÉSS (standardisé)	7,0*	5,8	12,6
FSFI-D	12,6 ***	14,6 ***	1,4
FSDDS-R Q13	5,8	6,6	1,3

* p < 0,05; *** p ≤ 0,0001

Chez les patientes ménopausées âgées de moins de 60 ans, pour 14,6% plus de patientes sous flibansérine que sous placebo, le score FSFI-D s'est amélioré de plus de 1 point. Pour 6,8% plus de

patientes sous flibansérine que sous placebo, une amélioration de 1 point pour le FSDS-R Q13 a été rapportée. Les analyses des répondants où l'ancrage PGI-I définissait un répondant comme « peu amélioré » ou « beaucoup amélioré » étaient analogues. Chez les patientes ménopausées âgées de 60 ans ou plus, pour environ 6% plus de patientes sous flibansérine étaient répondants, selon l'augmentation des ÉSS. 14,6% plus de patientes traitées à la flibansérine étaient répondants, selon l'amélioration de la FSFI-D, et 6,6% plus de patientes traitées à la flibansérine étaient répondants, selon une diminution du score FSDSR-Q13.

15 MICROBIOLOGIE

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

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Cancérogénicité: 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.

Toxicologie pour la reproduction et le développement: 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 \sim 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.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

Non applicable.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

PrADDYI^{MC}

Comprimés de flibansérine

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre ADDYI et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de ADDYI.

Mises en garde et précautions importantes

- **ADDYI peut causer de l'hypotension grave et des évanouissements.**
- Prenez ADDYI au coucher. Si vous êtes étourdie avoir pris ADDYI, allongez-vous immédiatement. Boire de l'alcool près du moment de la prise d'ADDYI peut augmenter le risque d'hypotension grave et d'évanouissement.
- ADDYI peut causer la sédation et la somnolence. Après avoir pris ADDYI, ne conduisez pas et ne participez pas à des activités nécessitant toute votre vigilance jusqu'à ce que vous sachiez comment le médicament vous affecte. L'utilisation d'ADDYI avec des médicaments dépresseurs peut augmenter le risque de sédation et de somnolence.
- Ne prenez pas ADDYI si vous avez des problèmes de foie.
- ADDYI ne devrait pas être pris en combinaison avec certains médicaments. Avant de prendre ADDYI, informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez afin qu'il vous indique si le traitement par ADDYI est sécuritaire pour vous.

Pourquoi ADDYI est-il utilisé?

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 source de souffrance psychologique ou de problèmes relationnels.

ADDYI est utilisé chez les femmes pré et naturellement ménopausées, âgées de 60 ans ou moins, qui:

- 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 due 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 dans ADDYI?

Ingrédient médicamenteux: flibansérine

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

ADDYI est disponible sous les formes posologiques suivantes:

Comprimés de 100 mg.

Ne prenez pas ADDYI si:

- vous êtes allergique à la flibansérine ou à l'un des autres ingrédients d'ADDYI;
- vous avez des problèmes de foie;
- vous êtes enceinte;
- vous allaitez;
- vous faites de l'hypotension (basse pression) et consommez de l'alcool;
- vous êtes un homme;
- vous avez moins de 18 ans;
- vous avez plus de 60 ans;
- vous prenez un médicament appelé digoxine ou un médicament similaire;
- La prise d'ADDYI en combinaison avec certains médicaments peut augmenter la concentration d'ADDYI dans votre sang, ce qui pourrait provoquer une baisse sévère de la pression sanguine, 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 sécuritaire pour vous.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre ADDYI afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si vous:

- faites de l'hypotension (basse pression);
- avez un problème médical pouvant causer de l'hypotension;
- avez des problèmes cardiaques;
- êtes enceinte ou essayez de devenir enceinte;
- allaitez ou prévoyez allaiter;

- buvez de l'alcool;
- présentez une variante d'une enzyme hépatique appelée CYP2C19 qui nuit au métabolisme de certains médicaments;
- avez eu des réactions allergiques ou des sensibilités à des médicaments.

Autres mises en garde à connaître:

Race / origine ethnique et indice de masse corporelle (IMC) chez les femmes ménopausées:

- Les effets d'ADDYI n'ont pas été étudiés chez les femmes noires ou asiatiques ménopausées ni chez les femmes ménopausées en sous-poids.
- Si vous pesez moins de 50 kg, le risque de certains effets indésirables peut être plus élevé. Ces effets secondaires incluent une dépression du système nerveux central (sédation ou sensation de somnolence), une baisse de pression sanguine et des évanouissements. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous ressentez ces effets.

Alcool:

- Boire de l'alcool près du moment de la prise d'ADDYI peut augmenter le risque d'hypotension grave, d'évanouissement et de dépression du système nerveux central (somnolence). Attendez au moins deux heures après avoir bu une ou deux consommations standard d'alcool avant de prendre ADDYI au coucher. Voici des exemples équivalents à une consommation standard d'alcool:
 - une bière régulière de 350 mL (5% d'alcool).
 - 150 mL de vin (12% d'alcool).
 - 45 mL d'alcool fort ou distillé (40% d'alcool).
- Si vous buvez trois consommations d'alcool ou plus le soir, sautez votre dose d'ADDYI au coucher. Après avoir pris votre ADDYI au coucher, ne buvez pas d'alcool avant le lendemain.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines:

- ADDYI peut provoquer de la basse pression, des évanouissements (perte de conscience) et de la somnolence. L'utilisation d'ADDYI avec d'autres médicaments (comme la diphenhydramine, les opioïdes, les hypnotiques et les benzodiazépines) qui ralentissent votre système nerveux central peut augmenter ce risque. Cela peut affecter votre capacité à conduire ou à utiliser des machines. Ne conduisez pas et ne participez pas à des activités nécessitant de la vigilance jusqu'à ce que vous sachiez comment le médicament vous affecte. Vous devez être très prudente lorsque vous conduisez le matin après avoir pris ADDYI jusqu'à ce que vous sachiez comment le médicament vous affecte.

Basse pression et évanouissement

- Le risque de basse pression 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 avez des vertiges ou des étourdissements après avoir pris ADDYI, allongez-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 évanouissez (si vous perdez connaissance). Informez votre professionnel de la santé dès que possible en cas d'évanouissement.

Réactions allergiques sévères:

- Des réactions anaphylactiques (réactions allergiques sévères) peuvent survenir pendant le traitement par ADDYI. Informez immédiatement votre professionnel de la santé si vous avez de la difficulté à respirer ou une éruption cutanée grave.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec ADDYI:

- la digoxine, un médicament utilisé pour les problèmes cardiaques;
- les médicaments appelés inhibiteurs de la pompe à protons, comme l'ésoméprazole ou l'oméprazole utilisés pour traiter les reflux gastriques;
- la ranitidine, un médicament utilisé pour les ulcères d'estomac, les indigestions 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 les convulsions, comme la carbamazépine, le phénobarbital et la phénytoïne;
- la rifampine et la rifabutine, des médicaments utilisés pour la tuberculose;
- l'étravirine, un médicament utilisé pour 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.

Ne prenez pas ADDYI si vous prenez 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
 - érythromycine
 - télithromycine
 - 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
- certains médicaments utilisés pour traiter la dépression, comme le néfazodone.

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

Comment prendre ADDYI:

- Prenez ADDYI exactement comme vous l'a prescrit votre médecin. Il vous dira comment prendre ce médicament en toute sécurité.
- Ne prenez pas plus que la dose prescrite par votre professionnel de la santé.
- 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 basse pression, un évanouissement (perte de conscience) et une forte somnolence, 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:

Prendre 1 comprimé, une fois par jour au coucher.

Surdosage:

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop d'ADDYI, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, 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:

- étourdissements
- vertiges
- nausées, vomissements
- spasmes musculaires
- enflure des mains et des jambes
- somnolence, fatigue
- sueurs nocturnes
- difficulté à s'endormir ou à rester endormie
- bouche sèche
- anxiété
- diarrhée
- constipation
- indigestion
- douleurs abdominales
- maux de tête
- rêves anormaux
- éruption cutanée
- acné

Votre professionnel de la santé pourrait décider de vous faire passer des tests hépatiques. Il vous dira si les résultats de vos tests sont anormaux et si vous avez besoin d'un traitement.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
COURANT			
Sinusite (inflammation ou gonflement du tissu sinusal):	✓		
Infection des voies urinaires (infection du système urinaire, y compris les reins, les uretères, la vessie et l'urètre): douleur ou sensation de brûlure en urinant, mictions fréquentes, présence de sang dans l'urine, douleur dans le bassin, urine à forte odeur, urine trouble		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
RARE			
Évanouissement (perte de conscience)			✓
Hypersensibilité (réaction allergique sévère): fièvre, éruption cutanée, urticaire, démangeaisons, enflure, essoufflement, respiration sifflante, écoulement nasal, yeux qui coulent ou démangent			✓
Basse pression: vision trouble, étourdissements ou sensation de tête légère, fatigue, nausées		✓	
Changements de santé mentale: dissociation de la réalité, hallucinations, surexcitation, pensées qui défilent			✓
Tachycardie (rythme cardiaque anormalement rapide): douleur thoracique, pouls rapide, étourdissements, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, essoufflement			✓

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE: Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Entreposage:

Conservez ADDYI entre 15 et 30 °C.

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

Demandez à votre professionnel de la santé ou à votre pharmacien comment jeter les comprimés ADDYI en toute sécurité.

Pour en savoir davantage au sujet de ADDYI:

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), le site Web du fabricant (www.addyi.ca) ou en téléphonant au 1 (844) 348-3406 .

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

Dernière révision: Le 25 novembre 2025