

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrINTUNIV XR^{®*}

Comprimés de chlorhydrate de guanfacine à libération prolongée

1mg, 2mg, 3mg et 4mg
guanfacine (sous forme de chlorhydrate de guanfacine)

Agoniste sélectif des récepteurs alpha_{2A}-adrénergiques

Shire Pharma Canada ULC
22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
Toronto, Ontario M5H 4E3

Date de préparation:
5 juillet 2013

Date de révision:
23 janvier 2019

Numéro de contrôle: 221634

* INTUNIV XR est une marque de commerce déposée de Shire LLC, une filiale de Shire plc.

Table des matières

| | |
|--|-----------|
| PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ..... | 3 |
| RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT | 3 |
| INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE..... | 3 |
| CONTRE-INDICATIONS | 5 |
| MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS | 5 |
| EFFETS INDÉSIRABLES | 11 |
| INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES | 19 |
| POSOLOGIE ET ADMINISTRATION..... | 22 |
| SURDOSAGE | 25 |
| MODE D’ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE..... | 26 |
| ENTREPOSAGE ET STABILITÉ..... | 29 |
| FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT | 29 |
| | |
| PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES..... | 31 |
| RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES | 31 |
| ESSAIS CLINIQUES | 32 |
| PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE | 37 |
| TOXICOLOGIE | 39 |
| REFERENCES | 40 |
| | |
| PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR..... | 41 |

PrINTUNIV XR®

Comprimés de chlorhydrate de guanfacine à libération prolongée

PARTIE I: RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

| Voie d'administration | Forme posologique et concentration | Ingrédients non médicamenteux |
|-----------------------|---|--|
| orale | Comprimés/ 1mg, 2mg, 3mg et 4mg de guanfacine sous forme de chlorhydrate de guanfacine | Acide fumarique, bécénylate de glycérol, cellulose microcristalline copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, hypromellose, lactose, povidone et vert PB-1763 (comprimés de 3 et 4mg seulement). |

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Enfants (6-17 ans)

INTUNIV XR (comprimés de chlorhydrate de guanfacine à libération prolongée) est indiqué en monothérapie pour le traitement du trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez les enfants et les adolescents de 6 à 17 ans.

INTUNIV XR est également indiqué comme traitement d'appoint aux psychostimulants pour le traitement du TDAH chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans dont la réponse aux psychostimulants est sous-optimale.

Un diagnostic de TDAH (DSM-IV-TR®) signifie que les symptômes d'hyperactivité-impulsivité et [ou] d'inattention entraînent un dysfonctionnement et qu'ils sont apparus avant l'âge de 7 ans. Les symptômes doivent être persistants, doivent être plus graves que ceux que l'on observe généralement chez des personnes arrivées à un stade de développement similaire, doivent causer des troubles fonctionnels importants sur le plan clinique (p. ex., difficultés sociales, scolaires ou professionnelles), et doivent être présents dans au moins 2 contextes (p. ex., à l'école ou au travail et à la maison). Aucun autre trouble mental ne doit être une cause plus probable des symptômes. Dans le cas du type inattention, au moins 6 des symptômes suivants doivent être présents depuis au moins six mois : manque d'attention aux détails/erreurs d'inattention, manque d'attention soutenue, piètre capacité d'écoute, incapacité de mener une tâche à bien, difficulté à organiser ses activités ainsi que tendance à éviter les tâches exigeant un effort mental soutenu, à égarer des objets, à se laisser facilement distraire ou à oublier. Dans le cas du type

hyperactivité-impulsivité, au moins six des symptômes suivants doivent être présents depuis au moins 6 mois: tendance à remuer/se tortiller, à se lever de son siège, à courir et à grimper lorsqu'un tel comportement est inapproprié, difficulté à s'adonner à des activités calmes, tendance à être constamment en mouvement, à parler de façon excessive et à couper la parole aux autres, incapacité d'attendre son tour et tendance à s'imposer. Dans le cas du type mixte, le diagnostic doit reposer sur les critères combinés d'inattention et d'hyperactivité-impulsivité.

Considérations diagnostiques particulières

Les causes précises du TDAH sont inconnues et aucun examen ne permet à lui seul de diagnostiquer ce trouble. Un diagnostic approprié nécessite non seulement une expertise médicale, mais aussi le recours à des ressources psychologiques, pédagogiques et sociales. Le TDAH peut s'accompagner ou non de difficultés d'apprentissage. Le diagnostic doit être fondé sur les antécédents complets et l'évaluation globale du patient, et non sur la seule présence du nombre de caractéristiques défini dans le DSM-IV.

Nécessité d'un programme thérapeutique global

INTUNIV XR est indiqué comme partie intégrante d'un programme thérapeutique global du TDAH, qui peut comprendre d'autres mesures (soutien psychologique, pédagogique et social) chez les patients touchés par ce syndrome. Le traitement médicamenteux n'est pas recommandé chez tous les patients atteints de TDAH, et n'est pas indiqué chez le patient qui présente des symptômes consécutifs à des facteurs environnementaux et [ou] à d'autres troubles psychiatriques primaires, dont la psychose. Le placement dans un milieu scolaire approprié est essentiel après le diagnostic de TDAH, et une intervention psychosociale se révèle souvent utile. Lorsque les mesures correctives employées seules sont insuffisantes, la décision de prescrire un traitement médicamenteux dépend de l'évaluation par le médecin de la chronicité et de la gravité des symptômes de l'enfant et du degré de dysfonctionnement.

Emploi prolongé

L'efficacité d'INTUNIV XR employé lors d'un traitement en monothérapie de longue durée, c'est-à-dire de plus de 9 semaines chez les enfants âgés de 6 à 12 ans et de plus de 15 semaines chez les adolescents de 13 à 17 ans, n'a pas été évaluée de façon rigoureuse au cours d'essais contrôlés, elle n'a pas non plus été évaluée de façon rigoureuse dans le cadre d'essais contrôlés portant sur le traitement d'appoint d'une durée de plus de 9 semaines chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans. Par conséquent, les médecins qui choisissent d'utiliser INTUNIV XR durant une période prolongée devraient réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez chaque patient.

Pédiatrie (< 6 ans)

L'efficacité et l'innocuité d'INTUNIV XR n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 6 ans.

Adultes (≥ 18ans)

INTUNIV XR n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez l'adulte de 18 ans et plus; il n'est donc pas indiqué dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

Hypersensibilité

INTUNIV XR est contre-indiqué chez les patients ayant des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament, à l'un des ingrédients qui entrent dans sa composition ou dans celle de son contenant, ou à tout autre produit contenant de la guanfacine (voir la rubrique **Formes posologiques, composition et conditionnement**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

Somnolence et sédation

La sédation, particulièrement au cours de l'emploi initial, est un effet indésirable qui a été fréquemment rapporté au cours des essais cliniques. Dans le cadre de deux essais portant sur l'emploi du médicament en monothérapie d'une durée de 8 et de 9 semaines, respectivement (études 1 et 2), menés chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans, la fréquence des cas de sédation signalés à titre d'effets indésirables a été de 38% avec INTUNIV XR vs 12% avec le placebo, comparativement à 54% avec INTUNIV XR vs 23% avec le placebo au cours d'un essai distinct sur l'emploi du médicament en monothérapie chez des adolescents (étude 3). Au cours d'un essai sur le traitement d'appoint (étude 4) mené chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans, la fréquence des cas de sédation signalés à titre d'effets indésirables a été de 18% pour INTUNIV XR vs 7% pour le placebo. La posologie d'INTUNIV XR doit reposer sur la réponse et la tolérance au traitement. Il faut informer les patients de la possibilité qu'INTUNIV XR ait un effet sédatif, surtout au début du traitement ou suite à une augmentation de la dose. Il faut envisager une réduction de la dose ou l'interruption du traitement si l'effet sédatif perdure ou est jugé inquiétant sur le plan clinique. Avant d'administrer INTUNIV XR avec d'autres dépresseurs du système nerveux central, comme les phénothiazines, les barbituriques ou les benzodiazépines, il faut évaluer la possibilité que les effets sédatifs s'additionnent. Les patients devraient s'abstenir d'entreprendre des activités exigeant de la vigilance, comme faire de la bicyclette, conduire/faire fonctionner des machines ou pratiquer d'autres activités dangereuses tant qu'ils ne seront pas raisonnablement certains que le traitement par INTUNIV XR n'a pas d'effets négatifs sur leur vigilance. Les patients devraient éviter de consommer de l'alcool durant leur traitement (voir les rubriques **Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament – Dépresseurs du SNC et Posologie et administration, considérations posologiques**).

Cardiovasculaire

Hypotension, bradycardie et syncope

INTUNIV XR peut être une cause de syncope et de baisses de la fréquence cardiaque et de la tension artérielle (systolique et diastolique) liées à la dose (voir les rubriques **Effets indésirables, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais**

cliniques – Effets sur la tension artérielle et sur la fréquence cardiaque et Mode d'action et Pharmacologie Clinique, Innocuité cardiovasculaire). Dans le cadre d'études comparatives de courte durée (8 ou 9 semaines) portant sur l'emploi d'INTUNIV XR en monothérapie chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 6 à 17 ans) (études 1 et 2), les variations moyennes maximales observées par rapport aux valeurs initiales ont été des baisses de la tension artérielle systolique, de la tension artérielle diastolique et de la fréquence cardiaque s'établissant respectivement à 5 mmHg, à 3 mmHg et à 6 bpm, dans l'ensemble des groupes traités (observées généralement une semaine après l'atteinte des doses cibles de 1, de 2, de 3 ou de 4mg/jour). Dans le cadre de l'essai comparatif sur l'emploi du médicament en monothérapie chez des adolescents (étude 3), les variations moyennes maximales observées par rapport aux valeurs initiales ont été des baisses de la tension artérielle systolique, de la tension artérielle diastolique et de la fréquence cardiaque s'établissant respectivement à 5 mmHg, à 4 mmHg et à 6 bpm, dans l'ensemble des groupes traités. Les baisses de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque étaient généralement asymptomatiques; toutefois, l'hypotension et la bradycardie restent possibles. Durant des études ouvertes de longue durée (durée moyenne de l'exposition d'environ 10 mois), les plus importantes baisses de la tension artérielle systolique et diastolique sont survenues au cours du premier mois de traitement. Leur importance a diminué au fil du temps. La majorité des cas de syncope se sont produits durant les études ouvertes de longue durée.

Au cours d'une étude comparative de 9 semaines sur l'administration d'INTUNIV XR comme traitement d'appoint, les variations moyennes maximales observées par rapport aux valeurs initiales ont été des baisses de la tension artérielle systolique, de la tension artérielle diastolique et de la fréquence cardiaque s'établissant respectivement à 4 mmHg, à 3 mmHg et à 9 bpm; elles ont été enregistrées entre les troisième et cinquième semaines de l'étude. Les baisses de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque étaient généralement asymptomatiques; toutefois, l'hypotension et la bradycardie restent possibles.

Il faut prendre la fréquence cardiaque et la tension artérielle des patients avant d'amorcer le traitement, après les ajustements posologiques, à intervalles réguliers durant le traitement et une fois le traitement interrompu. L'utilisation d'INTUNIV XR chez des patients ayant des antécédents d'hypotension, de bloc cardiaque, de bradycardie ou d'autres maladies cardiovasculaires (p. ex., arythmie, maladie du sinus, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive ou syndrome du QT long congénital) impose la prudence, puisque ce médicament peut abaisser la tension artérielle et ralentir la fréquence cardiaque. INTUNIV XR doit être employé avec prudence en présence d'antécédents de syncope ou de tout état pouvant entraîner une tendance aux syncopes, comme l'hypotension, l'hypotension orthostatique, la bradycardie ou la déshydratation. Compte tenu de l'effet d'INTUNIV XR sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque, ce médicament doit être employé avec précaution chez les patients qui prennent déjà des antihypertenseurs ou d'autres médicaments entraînant une baisse de la tension artérielle ou de la fréquence cardiaque, un allongement de l'intervalle QT ou une hausse du risque de syncope (voir les rubriques **Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament – Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque; Médicaments allongeant l'intervalle QT; Effets indésirables, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT**). Les patients et les personnes qui les soignent doivent être avisés qu'il est

important d'éviter la déshydratation ou toute exposition à une chaleur excessive pendant la prise d'INTUNIV XR.

Hausse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque à l'interruption du traitement

Il convient d'informer les patients et les personnes qui en prennent soin de ne pas mettre fin au traitement par INTUNIV XV sans en avoir d'abord parlé au médecin, étant donné qu'une tension artérielle et une fréquence cardiaque plus élevées que celles enregistrées au début du traitement (c.-à-d., effet rebond) ont été signalées chez des patients qui avaient interrompu leur traitement par INTUNIV XR. De très rares cas d'encéphalopathie hypertensive ont été signalés après l'interruption abrupte du traitement par INTUNIV XR depuis que ce médicament est offert sur le marché.

Pour réduire au minimum le risque de hausse de la tension artérielle, il faut diminuer progressivement la dose quotidienne totale d'INTUNIV XR (par paliers ne dépassant pas 1mg tous les 3 à 7 jours). Il convient de surveiller les patients durant la diminution graduelle de la dose et à l'interruption du traitement, jusqu'à ce que leur tension artérielle et leur fréquence cardiaque reviennent aux valeurs initiales (voir les rubriques **Surveillance et épreuves de laboratoire** et **Posologie et administration, Interruption du traitement**). Il faut informer les patients et les personnes qui les soignent qu'il existe un risque d'hypertension persistante après l'interruption du traitement, leur apprendre à reconnaître les signes et les symptômes d'hypertension (p. ex., céphalées, état de confusion, nervosité, agitation et tremblements) et leur conseiller de consulter immédiatement un médecin.

Au cours d'essais cliniques comparatifs portant sur la monothérapie menés avec répartition aléatoire, des hausses de la tension artérielle allant jusqu'à 10 mmHg ont persisté chez quelques patients une trentaine de jours après l'administration de la dernière dose; ces hausses n'ont pas été jugées graves. Dans le cadre d'une étude d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire de longue durée de 26 semaines chez des enfants et des adolescents, une hausse des tensions systolique et diastolique moyennes d'environ 3 et 1mmHg, respectivement, a été observée à la suite de l'arrêt du traitement par INTUNIV XR. Des hausses pouvant atteindre 36mmHg au-dessus des valeurs normales mesurées au début du traitement sont survenues chez quelques patients dans les 3 à 26 semaines suivant l'administration de la dose, à la suite de l'abandon du traitement par INTUNIV XR. Plus de 90% des mesures de la tension artérielle obtenues chez les patients sont demeurées dans les limites de la normale (c'est-à-dire inférieures au 95^e percentile selon l'âge, le sexe et la taille). Des hausses moyennes de la fréquence cardiaque d'environ 1,5bpm ont été observées quelque 2 semaines après l'administration de la dernière dose d'INTUNIV XR; la fréquence cardiaque est revenue aux valeurs de départ 4 semaines plus tard. On a observé quelques cas d'hypertension dans le cadre de cette étude, toutefois, en général, les hausses de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque n'ont pas été jugées graves ni associées à aucun effet indésirable. Il y a eu un cas grave d'hypertension de retrait associé à un effet indésirable (en l'occurrence des vomissements) chez un enfant, et ce, malgré une diminution graduelle de la dose qu'il recevait (voir les rubriques **Effets indésirables, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – Effets sur la tension artérielle et sur la fréquence cardiaque** et **Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation**).

Comme les psychostimulants sont susceptibles d'accroître la tension artérielle et la fréquence cardiaque, il y a une augmentation théorique du risque de rebond ou un risque d'augmentation du rebond lors de l'arrêt du traitement par INTUNIV XR chez les patients prenant ce médicament comme traitement d'appoint. La prudence s'impose chez les patients qui interrompent leur traitement par INTUNIV XR, mais qui poursuivent leur traitement psychostimulant. La prudence s'impose également s'il faut prescrire, tout de suite après l'interruption d'un traitement par INTUNIV XR, des agents susceptibles de provoquer une hausse de la tension artérielle et d'accélérer la fréquence cardiaque (voir la rubrique **Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament**).

Intervalle QTc

Un allongement de l'intervalle QTc (variation moyenne d'environ 5 ms après correction pour la valeur témoin, par rapport aux valeurs initiales) a été observé à l'état d'équilibre chez les patients de 6 à 17 ans atteints de TDAH recevant des doses thérapeutiques d'INTUNIV XR. Aucun cas de torsades de pointes n'a été signalé au cours des études cliniques sur INTUNIV XR menées auprès de patients atteints de TDAH. Il faut tenir compte de l'effet d'INTUNIV XR sur l'électrophysiologie cardiaque dans la prise de décisions cliniques visant la prescription d'INTUNIV XR aux patients qui ont des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT ou qui présentent des facteurs de risque de torsades de pointes (p. ex., bloc cardiaque, bradycardie, hypokaliémie) ou encore chez les patients qui prennent des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT (voir les rubriques **Effets indésirables, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT; Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament – Médicaments allongeant l'intervalle QT**).

Psychiatrique

Antécédents de psychose

L'administration de médicaments contre le TDAH peut exacerber les symptômes des troubles du comportement et de la pensée chez les patients ayant des antécédents de troubles psychotiques.

Dépistage du trouble bipolaire chez les patients

On doit faire particulièrement attention pour traiter un TDAH chez des patients qui sont atteints d'un trouble bipolaire concomitant en raison du risque d'épisode maniaque ou mixte que pourrait déclencher le traitement chez de tels patients. Avant d'instaurer un traitement par INTUNIV XR chez des patients qui présentent des symptômes dépressifs concomitants, il faut veiller à dépister tout risque de trouble bipolaire, ce qui nécessite une anamnèse psychiatrique détaillée, y compris la recherche d'antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire et de dépression.

Apparition de nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques

L'apparition de symptômes psychotiques ou maniaques pendant le traitement telles les hallucinations, les idées délirantes ou la manie chez les enfants et les adolescents n'ayant pas d'antécédents de trouble psychotique ou de manie peut découler de l'utilisation de guanfacine aux doses usuelles. Si de tels symptômes apparaissent, il faut envisager la possibilité que la

guanfacine administrée joue un rôle, auquel cas il pourrait être approprié de cesser le traitement.

Agressivité

Il est fréquent que les enfants et les adolescents atteints de TDAH présentent un comportement agressif ou hostile, ce qui est corroboré par les données tirées d'essais cliniques et de l'expérience post-commercialisation de certains médicaments indiqués dans le traitement du TDAH. Bien que rien ne prouve de manière systématique que la guanfacine soit à l'origine d'un comportement agressif ou hostile, on doit surveiller l'apparition ou l'aggravation d'un tel comportement chez les patients qui amorcent un traitement contre le TDAH.

Comportement et idées suicidaires

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire, notamment des cas d'idées suicidaires, de tentative de suicide et, très rarement, de suicide, chez des patients traités par des médicaments contre le TDAH. Le mécanisme par lequel le risque de ces manifestations aurait pu se produire est inconnu. Le TDAH et les maladies concomitantes qui y sont liées peuvent être associés à un risque accru d'idées ou de comportements suicidaires. Par conséquent, il est recommandé que les aides-soignants et les médecins surveillent l'apparition de signes de comportement suicidaire chez les patients traités pour un TDAH, notamment lors de l'amorce du traitement, de l'optimisation de la dose et de l'arrêt du traitement. On doit encourager les patients à signaler à leur professionnel de la santé toute pensée ou émotion troublante, à n'importe quel moment. Les patients qui présentent des idées ou un comportement suicidaires durant le traitement pour un TDAH doivent faire l'objet d'une évaluation immédiate. Le médecin doit instaurer le traitement approprié de l'état psychiatrique sous-jacent et envisager de changer de schéma thérapeutique contre le TDAH.

Dépendance/tolérance

INTUNIV XR n'est pas un médicament contrôlé ni un agent stimulant. Le potentiel dépendogène et le potentiel d'abus d'INTUNIV XR n'ont pas été étudiés.

Effets sur la croissance

La courbe de croissance des patients âgés de 6 à 17 ans qui reçoivent INTUNIV XR se compare à la courbe normale. Au cours d'une période de traitement comparatif, les patients ayant utilisé INTUNIV XR ont pris 0,5kg (1 livre) comparativement à ceux ayant reçu le placebo. Les patients traités par INTUNIV XR durant au moins 12 mois dans le cadre d'études ouvertes ont pris 8kg (17 livres) et ont grandi de 8cm (3 pouces) en moyenne. Au 12^e mois des études de longue durée, les percentiles calculés pour la taille, le poids et l'IMC des patients traités par INTUNIV XR étaient demeurés stables comparativement aux valeurs enregistrées au début de leur traitement. Néanmoins, on doit surveiller systématiquement la taille, le poids et l'IMC.

Populations particulières

Femmes enceintes

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a porté sur l'administration d'INTUNIV XR à des

femmes enceintes. Des études non cliniques ont permis d'observer des effets toxiques chez les fœtus et les mères (voir la rubrique **Toxicologie**). INTUNIV XR ne doit être employé pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

Femmes qui allaitent

On ne dispose d'aucune donnée clinique sur l'emploi d'INTUNIV XR chez la mère qui allaite. Durant les études non cliniques, la guanfacine est excrétée dans le lait des rates. On ignore si la guanfacine est excrétée dans le lait humain. Il faut donc employer INTUNIV XR avec prudence chez la mère qui allaite.

Pédiatrie (<6 ans)

L'innocuité et l'efficacité d'INTUNIV XR n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 6 ans.

Adultes (18 ans et plus)

L'efficacité et l'innocuité d'INTUNIV XR n'ont pas été étudiées chez les adultes (18 ans et plus).

Patients atteints d'insuffisance rénale

L'effet d'une atteinte rénale sur le comportement pharmacocinétique de la guanfacine n'a pas été évalué chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 6 à 17 ans). Chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale, l'excrétion urinaire cumulée et la clairance rénale de la guanfacine à libération immédiate diminuent à mesure que la fonction rénale se détériore. Chez le patient traité par hémodialyse, environ 15% de la clairance totale de la guanfacine est attribuable à la dialyse. Ce pourcentage peu élevé porte à croire que l'élimination de la guanfacine par le foie (métabolisme) augmente au fur et à mesure que la fonction rénale s'affaiblit. Chez l'adulte, la guanfacine est éliminée par le foie et le rein, et environ 50% de la clairance de la guanfacine s'effectue par voie hépatique. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont la fonction rénale est considérablement affaiblie (voir la rubrique **Posologie et administration, Ajustement posologique chez des populations particulières**).

Patients atteints d'insuffisance hépatique

L'effet d'une atteinte hépatique sur le comportement pharmacocinétique de la guanfacine n'a pas été évalué chez l'enfant et l'adolescent (âgés de 6 à 17 ans). Comme la guanfacine est principalement métabolisée par l'intermédiaire de l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), on s'attend à ce qu'une diminution de l'activité de cette dernière secondaire à une insuffisance hépatique fasse augmenter l'exposition à la guanfacine. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont la fonction hépatique est considérablement affaiblie (voir la rubrique **Posologie et administration, Ajustement posologique chez des populations particulières**).

Surveillance et essais de laboratoire

Les analyses de laboratoire usuelles ne sont pas nécessaires. Il faut mesurer la fréquence cardiaque et la tension artérielle au début du traitement, après les ajustements posologiques, à intervalles réguliers durant le traitement et après l'interruption de ce dernier. Une hypertension de retrait peut se déclarer quelques jours après l'interruption du traitement par INTUNIV XR; il est à noter cependant que les symptômes de cette hypertension peuvent se manifester jusqu'à 1 à 2 semaines après la fin du traitement (voir les rubriques **Mises en garde et Précautions, Cardiovasculaire; Posologie et administration, Considérations posologiques; Interruption du traitement**). Il faut porter une attention particulière aux patients qui ont des antécédents d'hypertension ou d'hypotension, de bradycardie, de bloc cardiaque ou d'autres maladies cardiovasculaires (p. ex., arythmie, maladie du sinus, cardiopathie ischémique, insuffisance cardiaque congestive ou syndrome du QT long congénital) ou de syncope (voir la rubrique **Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament**). Les patients et les personnes qui les soignent doivent être avisés qu'il est important d'éviter la déshydratation ou toute exposition à une chaleur excessive pendant la prise d'INTUNIV XR. Il faut informer les patients de la possibilité qu'INTUNIV XR ait un effet sédatif, surtout au début du traitement ou suite à une augmentation de la dose. Il faut envisager une réduction de la dose ou l'interruption du traitement si l'effet sédatif perdure ou est jugé inquiétant sur le plan clinique.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

Dans le cadre du programme de développement clinique, INTUNIV XR a été administré à 2411 participants (1718 enfants âgés de 6 à 12 ans et 693 adolescents de 13 à 17 ans).

Les données exposées dans la présente section sont tirées de deux essais cliniques portant sur l'emploi d'INTUNIV XR en monothérapie suivant un schéma d'augmentation obligatoire de la dose chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans (études 1 et 2), d'un essai portant sur l'administration d'une dose optimisée chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans (étude 3), ainsi que d'un essai portant sur l'administration d'une dose optimisée en traitement d'appoint chez des enfants et des adolescents ayant entre 6 et 17 ans (étude 4).

Effets indésirables s'étant soldés par l'abandon du traitement

Dans les deux études de monothérapie menées chez des enfants et des adolescents, les effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 12% des patients (âgés de 6 à 17 ans) ayant pris INTUNIV XR comparativement à 4% des patients sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon d'INTUNIV XR durant les études ont été la somnolence/sédation (6%) et la fatigue (2%). D'autres effets indésirables moins fréquents ont également entraîné l'abandon du traitement (chez environ 1% des patients), dont l'hypotension/baisse de la tension artérielle, les céphalées et les étourdissements.

Six pour cent (5,7%) des patients (âgés de 13 à 17 ans) recevant INTUNIV XR ont abandonné l'essai clinique en monothérapie mené chez des adolescents (étude 3) en raison d'effets indésirables, comparativement à 1,9% des patients du groupe placebo. L'effet indésirable le plus fréquent ayant entraîné l'abandon du traitement par INTUNIV XR a été la fatigue (1,3%). Durant l'étude portant sur l'emploi d'INTUNIV XR en association avec d'autres agents (étude 4), 3% des patients recevant INTUNIV XR et 1% le placebo ont mis un terme à leur traitement en raison d'effets indésirables. Aucun effet indésirable lié à l'emploi d'INTUNIV XR et ayant entraîné l'abandon du traitement n'a été rapporté plus d'une fois.

Effets indésirables à un médicament déterminés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables à un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des événements indésirables liés aux médicaments et pour l'approximation des taux.

Les fréquences indiquées des effets indésirables correspondent à la proportion de sujets ayant éprouvé un effet du type mentionné au moins une fois pendant la prise d'INTUNIV XR.

Essais cliniques de courte durée en monothérapie (enfants/adolescents âgés de 6 à 17 ans)

Les deux études cliniques portant sur l'emploi d'INTUNIV XR en monothérapie suivant un schéma d'augmentation obligatoire de la dose (études 1 et 2), d'une durée respective de 8 et de 9 semaines, étaient des études multicentriques à double insu, avec répartition aléatoire et groupes parallèles, comportant une comparaison avec un placebo chez 664 enfants ou adolescents atteints de TDAH et ayant entre 6 et 17 ans. Les effets indésirables le plus souvent observés pendant le traitement dans l'ensemble des groupes recevant INTUNIV XR ont été les suivants : fatigue (14%), céphalées (23,8%) et somnolence/sédation (38%).

| Tableau 1: Effets indésirables survenus durant le traitement rapportés chez au moins 1% des enfants ou adolescents (ayant entre 6 et 17 ans) et à une fréquence plus élevée que chez les patients sous placebo au cours d'une étude comparative sur l'emploi d'INTUNIV XR en monothérapie à raison d'une dose pouvant atteindre 4mg pendant 8 ou 9 semaines (études 1 et 2) | | | |
|--|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Système, appareil ou organe | Terme privilégié | INTUNIV XR n = 513 (%) | Placebo n = 149 (%) |
| Troubles gastro-intestinaux | Douleurs abdominales hautes | 9,9 | 7,4 |
| | Nausées | 5,7 | 2,0 |
| | Sécheresse buccale | 4,1 | 1,3 |
| | Constipation | 2,7 | 0,7 |
| | Dyspepsie | 1,2 | 0,7 |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | Fatigue | 14,0 | 3,4 |

| Tableau 1: Effets indésirables survenus durant le traitement rapportés chez au moins 1% des enfants ou adolescents (ayant entre 6 et 17 ans) et à une fréquence plus élevée que chez les patients sous placebo au cours d'une étude comparative sur l'emploi d'INTUNIV XR en monothérapie à raison d'une dose pouvant atteindre 4mg pendant 8 ou 9 semaines (études 1 et 2) | | | |
|--|---------------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Système, appareil ou organe | Terme privilégié | INTUNIV XR n = 513 (%) | Placebo n = 149 (%) |
| Épreuves | Baisse de la tension artérielle | 1,9 | 0 |
| | Gain de poids | 1,4 | 0 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Diminution de l'appétit | 6,0 | 4,0 |
| Troubles du système nerveux | Somnolence | 29,2 | 6,7 |
| | Céphalées | 23,8 | 19,5 |
| | Sédation | 9,9 | 4,7 |
| | Étourdissements | 6,4 | 4,0 |
| | Léthargie | 5,7 | 2,7 |
| Troubles psychiatriques | Irritabilité | 5,8 | 4,0 |
| | Cauchemars | 1,6 | 0 |
| | Labilité émotionnelle | 1,4 | 0,7 |
| Troubles rénaux et urinaires | Énurésie | 1,4 | 0,7 |
| Troubles vasculaires | Hypotension | 2,5 | 0,7 |
| | Hypotension orthostatique | 1,0 | 0 |

Les autres effets indésirables fréquemment observés durant le traitement (chez de 1 à 5% des patients) comprenaient la diarrhée, les vomissements et l'insomnie.

Les effets indésirables peu fréquents (chez au moins 0,1%, mais moins de 1% des enfants et des adolescents qui recevaient INTUNIV XR) survenus durant le traitement lors des études cliniques comparatives ont été les suivants:

Troubles cardiaques: arythmie sinusale, bloc auriculo-ventriculaire du premier degré
Troubles généraux et réactions au point d'administration: asthénie, douleurs thoraciques
Troubles immunitaires: hypersensibilité
Épreuves: baisse de la fréquence cardiaque, hausse du taux d'alanine aminotransférase
Troubles du système nerveux: convulsions, étourdissements posturaux, hypersomnie
Troubles psychiatriques: agitation
Troubles rénaux et urinaires: pollakiurie
Troubles vasculaires: hypertension, pâleur

Les effets indésirables survenus durant le traitement (chez au moins 1% des enfants et des adolescents recevant INTUNIV XR) lors des autres essais cliniques de phase 2/3 sont les suivants:

Troubles cardiaques: bradycardie
Troubles gastro-intestinaux: douleurs abdominales, malaise gastrique
Épreuves: hausse de la tension artérielle
Troubles du système nerveux: syncope/ syncope vasovagale/ évanouissements
Troubles psychiatriques: anxiété, dépression, insomnie de maintien
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux: asthme

Deux études de prolongation de longue durée (jusqu'à 24 mois) des essais mentionnés ci-dessus ont été réalisés. De façon générale, INTUNIV XR s'est révélé sûr et bien toléré.

Essai clinique de courte durée en monothérapie (adolescents âgés de 13 à 17 ans)

Cet essai clinique (étude 3) contrôlé par placebo a été mené durant 15 semaines, à double insu, chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans atteints de TDAH. Les effets indésirables survenus durant le traitement et rapportés le plus fréquemment dans le groupe de traitement par INTUNIV XR étaient la diminution de l'appétit (14,6%), les étourdissements (15,9%), la fatigue (22,3%), les céphalées (26,8%), la sédation (11,5%) et la somnolence (43,9%).

| Tableau 2 : Effets indésirables rapportés chez au moins 1% des adolescents (ayant entre 13 et 17 ans) et à une fréquence plus élevée que chez les patients sous placebo au cours d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 15 semaines sur l'emploi d'INTUNIV XR en monothérapie à raison d'une dose pouvant atteindre 7mg (étude 3) | | | |
|---|---|---------------------------------------|------------------------------------|
| Système, appareil ou organe | Terme privilégié | INTUNIV XR n = 157 (%) | Placebo n = 155 (%) |
| Troubles cardiaques | Bradycardie | 4,5 | 0 |
| Troubles gastro-intestinaux | Sécheresse buccale | 7,6 | 0 |
| | Douleurs abdominales hautes | 6,4 | 4,5 |
| | Douleurs abdominales | 5,7 | 3,9 |
| | Constipation | 3,2 | 0 |
| | Malaise abdominal | 1,9 | 1,3 |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | Fatigue | 22,3 | 12,3 |
| | Asthénie | 1,3 | 0 |
| Épreuves | Baisse de la tension artérielle diastolique | 3,2 | 0 |
| | Gain de poids | 2,5 | 1,9 |
| | Baisse de la tension artérielle | 1,9 | 0 |
| | | | |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Diminution de l'appétit | 14,6 | 13,5 |
| Troubles du système nerveux | Somnolence | 43,9 | 21,3 |
| | Céphalées | 26,8 | 18,1 |
| | Étourdissements | 15,9 | 10,3 |
| | Sédation | 11,5 | 1,9 |
| | Insomnie | 8,9 | 3,9 |
| | Étourdissements posturaux | 5,1 | 1,9 |
| | Insomnie initiale | 2,5 | 1,3 |
| | Insomnie de maintien | 2,5 | 0 |
| Troubles psychiatriques | Irritabilité | 7,0 | 3,9 |
| | Nervosité | 3,2 | 1,3 |
| | Anxiété | 2,5 | 1,9 |
| | Humeur dépressive | 1,9 | 0 |
| Troubles rénaux et urinaires | Énurésie | 1,3 | 0,6 |
| Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés | Éruption cutanée | 3,2 | 0,6 |
| | Prurit | 1,9 | 1,3 |
| Troubles vasculaires | Hypotension orthostatique | 3,8 | 1,9 |

Les effets indésirables peu fréquents (chez au moins 0,1%, mais moins de 1% des enfants et des adolescents qui recevaient INTUNIV XR) survenus durant le traitement lors des études cliniques comparatives ont été les suivants :

Troubles cardiaques: tachycardie

Troubles oculaires: vision trouble

Troubles gastro-intestinaux: dyspepsie

Épreuves: baisse de la fréquence cardiaque, hausse de la fréquence cardiaque

Troubles du système nerveux: léthargie, syncope/évanouissements, tremblements

Troubles psychiatriques: labilité émotionnelle, dysphorie, cauchemars, troubles du sommeil

Troubles rénaux et urinaires: pollakiurie

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés: alopecie

Troubles vasculaires: hypotension, hypertension de retrait

Essais cliniques de courte durée comme traitement d'appoint (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans)

Au cours de cet essai clinique à double insu de 9 semaines (étude 4), INTUNIV XR a été comparé à un placebo auprès d'enfants et d'adolescents âgés de 6 à 17 ans dont la réponse aux psychostimulants était sous-optimale. INTUNIV XR a été évalué en tant que traitement d'appoint à ces agents. Les effets indésirables survenus durant le traitement et rapportés le plus fréquemment étaient les céphalées et la somnolence.

| Tableau 3: Effets indésirables rapportés chez au moins 1% des enfants ou adolescents (ayant entre 6 et 17 ans) et à une fréquence plus élevée que chez les patients sous placebo au cours d'une étude comparative sur l'emploi d'INTUNIV XR à raison d'une dose pouvant atteindre 4mg comme traitement d'appoint à une dose stable de psychostimulant (étude 4) | | | |
|--|-----------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Système, appareil ou organe | Terme privilégié | INTUNIV XR n = 302 (%) | Placebo n = 153 (%) |
| Troubles cardiaques | Bradycardie | 1,7 | 0 |
| Troubles gastro-intestinaux | Douleurs abdominales hautes | 8,3 | 2,0 |
| | Nausées | 5,0 | 3,3 |
| | Diarrhée | 3,6 | 0,7 |
| | Constipation | 2,3 | 0 |
| | Sécheresse buccale | 2,0 | 0 |
| | Douleurs abdominales | 1,7 | 0,7 |
| Troubles généraux et réactions au point d'administration | Fatigue | 9,6 | 2,6 |
| Troubles du métabolisme et de la nutrition | Diminution de l'appétit | 6,6 | 3,9 |

| Tableau 3: Effets indésirables rapportés chez au moins 1% des enfants ou adolescents (ayant entre 6 et 17 ans) et à une fréquence plus élevée que chez les patients sous placebo au cours d'une étude comparative sur l'emploi d'INTUNIV XR à raison d'une dose pouvant atteindre 4mg comme traitement d'appoint à une dose stable de psychostimulant (étude 4) | | | |
|--|---------------------------|---------------------------------------|------------------------------------|
| Système, appareil ou organe | Terme privilégié | INTUNIV XR n = 302 (%) | Placebo n = 153 (%) |
| Troubles du système nerveux | Céphalées | 21,2 | 13,1 |
| | Somnolence | 13,6 | 4,6 |
| | Étourdissements | 7,6 | 3,9 |
| | Sédation | 4,3 | 2,0 |
| | Étourdissements posturaux | 1,7 | 0 |
| | Léthargie | 1,3 | 0 |
| Troubles psychiatriques | Insomnie | 8,6 | 3,9 |
| | Insomnie de maintien | 2,3 | 0 |
| | Labilité émotionnelle | 2,3 | 0,7 |
| | Cauchemars | 1,3 | 0,7 |
| Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux | Asthme | 1,3 | 0,7 |
| Troubles vasculaires | Hypotension orthostatique | 2,3 | 0 |

Les autres effets indésirables fréquemment observés durant le traitement (chez de 1 à 5% des patients) comprenaient les vomissements, les malaises gastriques, l'irritabilité et l'énurésie.

Voici les effets indésirables peu fréquents survenus (chez au moins 0,1%, mais moins de 1% des enfants et des adolescents qui recevaient INTUNIV XR avec un psychostimulant) durant une étude clinique comparative:

Troubles généraux et réactions au point d'administration: asthénie

Épreuves: baisse de la fréquence cardiaque, gain de poids

Troubles du système nerveux: hypersomnie, syncope/ syncope vasovagale/ évanouissements

Troubles psychiatriques: anxiété, dépression

Troubles rénaux et urinaires: pollakiurie

Troubles vasculaires: hypotension, pâleur

Une étude de 9 semaines menée en mode ouvert visait à évaluer l'innocuité d'INTUNIV XR chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans dont les symptômes de TDAH n'étaient pas maîtrisés de manière satisfaisante par les psychostimulants utilisés seuls. Durant cette étude, 75 patients recevant une amphétamine ou du méthylphénidate en dose d'entretien (et ayant une réponse sous-optimale) ont reçu INTUNIV XR en dose d'appoint maximale tolérée (pouvant atteindre 4mg/jour) durant 9 semaines. Rien n'indique que l'association INTUNIV XR - psychostimulant ait entraîné plus d'effets indésirables ou d'autres effets indésirables que l'emploi de l'un ou l'autre de ces produits seuls. Aucun effet indésirable grave n'a été rapporté. Des effets indésirables ont entraîné l'abandon du traitement chez 5 des 75 patients (7%). On n'a pas observé de tendance manifeste ayant une portée clinique en ce qui a trait aux paramètres hématologiques ou biochimiques, ni aux résultats des analyses d'urine ou des examens physiques.

Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT

Au cours de cinq essais cliniques, menés à double insu, par comparaison avec un placebo et avec répartition aléatoire de sujets âgés de 6 à 17 ans, les effets suivants ont été observés sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QTc:

| Étude* | Journée d'évaluation | n | Variation moyenne de la fréquence cardiaque, après correction pour la valeur témoin, par rapport aux valeurs initiales | Variation moyenne de l'intervalle QTc, après correction pour la valeur témoin, par rapport aux valeurs initiales |
|--------|----------------------|-----|--|--|
| 1** | 21 ^e jour | 217 | -11,4 bpm (IC à 90%: de -13,9 à -8,9) | 4,3 ms (IC à 90%: de 0,9 à 7,7) |
| 2** | 42 ^e jour | 176 | -4,2 bpm (IC à 90%: de -7,3 à -1,1) | 5,9 ms (IC à 90%: de 2,0 à 9,9) |
| 3** | 91 ^e jour | 109 | -6,1 bpm (IC à 90%: de -8,1 à -4,0) | 4,0 ms (IC à 90%: de 1,0 à 7,0) |
| 4*** | 28 ^e jour | 116 | -11,2 bpm (IC à 90%: de -13,8 à -8,6) | 5,3 ms (IC à 90%: de 1,8 à 8,7) |
| 5*** | 56 ^e jour | 107 | -10,4 bpm (IC à 90%: de -13,6 à -7,2) | 4,7 ms (IC à 90%: de 0,4 à 9,1) |

* Correction de Fridericia de la fréquence cardiaque ($QTcF = QT/RR^{0,33}$) pour les études 1, 2 et 4, et correction de la fréquence cardiaque en fonction de la population ($QTcP = QT/RR^{0,31}$) pour l'étude 5; **études pivots; ***autres études cliniques

Effets sur la tension artérielle et sur la fréquence cardiaque

Lors d'études pivots de courte durée (8 ou 9 semaines) (études 1 et 2) sur l'emploi d'INTUNIV XR en monothérapie, une hypotension, y compris la forme orthostatique, a été signalée comme effet indésirable chez 7% des sujets du groupe traité par INTUNIV XR et chez 3% des sujets du groupe ayant reçu le placebo. Dans le cadre de l'essai comparatif sur l'emploi du médicament en monothérapie chez des adolescents (étude 3), la fréquence des cas d'hypotension, y compris l'hypotension orthostatique, signalés à titre d'effets indésirables a été de 8,9% dans le groupe INTUNIV XR et de 3,2% dans le groupe placebo. La fréquence des cas d'hypotension orthostatique signalés à titre d'effets indésirables a été de 3,8% dans le groupe INTUNIV XR et de 1,9% dans le groupe placebo. Par ailleurs, 1% des sujets du groupe traité par INTUNIV XR a présenté une hypotension orthostatique, mais aucun des sujets du groupe placebo. Au cours de l'essai sur l'emploi d'INTUNIV XR à titre de traitement d'appoint (étude 4), l'hypotension a été signalée comme effet indésirable chez 0,7% des patients du groupe INTUNIV XR, mais chez aucun des sujets du groupe placebo. Aucun sujet du groupe placebo n'a manifesté d'hypotension orthostatique comparativement à 2,3% des sujets traités par INTUNIV XR.

Interruption du traitement

Des hausses de la tension artérielle (allant jusqu'à 10mmHg) et de la fréquence cardiaque par rapport aux valeurs de départ observées après l'interruption du traitement par INTUNIV XR ont persisté une trentaine de jours après l'administration de la dernière dose chez quelques patients

-(voir la rubrique **Mises en garde et précautions, Hausse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque à l'interruption du traitement**). Dans le cadre d'une étude d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire de longue durée de 26 semaines chez des enfants et des adolescents, une hausse des tensions systolique et diastolique moyennes d'environ 3 et 1mmHg, respectivement, a été observée à la suite de l'arrêt du traitement par INTUNIV XR. Des hausses pouvant atteindre 36mmHg au-dessus des valeurs normales mesurées au début du traitement sont survenues chez quelques patients dans les 3 à 26 semaines suivant l'administration de la dose, à la suite de l'abandon du traitement par INTUNIV XR. Plus de 90% des mesures de la tension artérielle obtenues chez les patients sont demeurées dans les limites de la normale (c'est-à-dire inférieures au 95^e percentile selon l'âge, le sexe et la taille). Des hausses moyennes de la fréquence cardiaque d'environ 1,5bpm ont été observées quelque 2 semaines après l'administration de la dernière dose d'INTUNIV XR; la fréquence cardiaque est revenue aux valeurs de départ 4 semaines plus tard.

Dans le cadre de cette étude, les hausses de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque n'ont pas été jugées graves ni associées à aucun effet indésirable. Il y a eu un cas grave d'hypertension de retrait associé à un effet indésirable (en l'occurrence des vomissements) chez un enfant, et ce, malgré une diminution graduelle de la dose qu'il recevait.

Effets indésirables du médicament déterminés à la suite de la surveillance après commercialisation

Les effets indésirables suivants ont été relevés après la commercialisation de la guanfacine. Comme ces effets sont rapportés spontanément par une population indéterminée de patients, il n'est pas possible d'estimer avec précision leur fréquence ni d'établir un lien de causalité avec l'exposition au médicament.

Une étude de pharmacovigilance en mode ouvert a été réalisée auprès de 21 718 patients afin d'évaluer l'innocuité de la guanfacine à libération immédiate administrée à raison de 1mg/jour au coucher pendant 28 jours. La guanfacine a été administrée en concomitance ou non avec d'autres agents antihypertenseurs. Les effets indésirables signalés à une fréquence supérieure à 1% au cours de l'étude de pharmacovigilance comprenaient sécheresse buccale, étourdissements, somnolence, fatigue, céphalées et nausées. Les effets indésirables le plus fréquemment signalés dans l'étude étaient les mêmes que ceux observés dans les essais cliniques comparatifs.

Les effets indésirables possiblement liés à la guanfacine observés moins fréquemment au cours de l'étude de pharmacovigilance ou connues à la suite de déclarations spontanées ne figurant pas à la liste des effets indésirables survenus au cours des essais cliniques sur INTUNIV XR (voir la rubrique **Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**) comprennent :

Troubles généraux et réactions au point d'administration: œdème, malaise, tremblements

Troubles cardiaques: palpitations, tachycardie

Troubles oculaires: vision trouble

Troubles du système nerveux : paresthésie, vertige

Troubles locomoteurs: arthralgie, crampes aux jambes, douleur aux jambes, myalgie

Troubles psychiatriques: confusion, hallucination

Troubles de l'appareil reproducteur masculin: dysfonction érectile

Troubles respiratoires: dyspnée

Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés: alopecie, dermatite, dermatite exfoliative, éruption cutanée, prurit

Troubles touchant les organes des sens: altération du goût

Troubles vasculaires: encéphalopathie hypertensive, phénomène de Raynaud

Comportement et idées suicidaires

Il y a eu des rapports de pharmacovigilance concernant des manifestations de type suicidaire, notamment des suicides, des tentatives de suicide et des idées suicidaires chez des patients traités par des médicaments contre le TDAH. Dans certains cas, des maladies concomitantes peuvent avoir contribué à ces manifestations (voir la rubrique **Mises en garde et précautions, Comportement et idées suicidaires**).

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicament-médicament

Inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5

Il faut employer INTUNIV XR avec prudence chez le patient qui reçoit du kétoconazole ou d'autres inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 modérés ou puissants (voir la rubrique **Posologie et administration, Ajustement posologique chez des populations particulières**), car l'élévation de la concentration plasmatique en guanfacine entraîne une hausse du risque d'effet indésirable tel que l'hypotension, la bradycardie et la sédation. L'exposition à la guanfacine augmente considérablement et survient plus rapidement quand cet agent est administré avec du kétoconazole, comme l'indique l'ASC trois fois plus grande de la guanfacine.

Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4

Si INTUNIV XR doit être administré avec un inducteur de l'isoenzyme CYP3A4, on peut envisager d'augmenter la dose d'INTUNIV XR sans toutefois dépasser la limite supérieure de la plage de doses recommandée (voir la rubrique **Posologie et administration, Ajustement posologique chez des populations particulières**). L'exposition à la guanfacine est retardée et diminue significativement quand cet agent est administré avec de la rifampine (un inducteur de la CYP3A4), comme l'indique la réduction de 70% de l'ASC de la guanfacine.

Transporteurs

La guanfacine est un inhibiteur in vitro de la protéine d'expulsion de nombreux médicaments et toxines (MATE) 1 et la pertinence clinique d'une inhibition de MATE1 ne peut être exclue. L'administration concomitante de guanfacine et de substrats de MATE1 pourrait faire augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments. De plus, à la lumière d'études in vitro, la guanfacine pourrait être un inhibiteur du transporteur de cations organiques (OCT) 1 aux concentrations maximales dans la veine porte. L'administration concomitante de guanfacine et

de substrats de l'OCT1 ayant un délai d'obtention (T_{max}) similaire de leur concentration plasmatique maximale (C_{max}) (p. ex., metformine) pourrait faire augmenter la C_{max} de ces médicaments.

Acide valproïque

L'administration concomitante d'INTUNIV XR et d'acide valproïque peut se traduire par une hausse de la concentration plasmatique d'acide valproïque. On ne sait quel processus sous-tend cette interaction, mais comme la guanfacine et l'acide valproïque sont tous deux métabolisés par glucuronidation, une inhibition concurrentielle est possible. Si INTUNIV XR doit être administré avec de l'acide valproïque, il faut surveiller l'éventuelle apparition d'effets additifs sur le SNC, et envisager de mesurer la concentration sérique d'acide valproïque. Il peut être indiqué de modifier les doses d'acide valproïque et d'INTUNIV XR quand ces agents sont pris ensemble.

Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque

INTUNIV XR ralentit la fréquence cardiaque (voir les rubriques **Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire; Effets indésirables, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT**). Il n'est pas recommandé d'utiliser INTUNIV XR en concomitance avec d'autres médicaments exerçant pareil effet, tels que les antiarythmiques, les bêta-bloquants, les inhibiteurs calciques n'appartenant pas à la classe des dihydropyridines, les inhibiteurs de la cholinestérase et les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

Un allongement de l'intervalle QTc (variation moyenne d'environ 5 ms après correction pour la valeur témoin, par rapport aux valeurs initiales) a été observé à l'état d'équilibre chez les patients de 6 à 17 ans atteints de TDAH recevant des doses thérapeutiques d'INTUNIV XR (voir les rubriques **Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire – Intervalle QTc; Effets indésirables, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques – Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT**).

INTUNIV XR cause un ralentissement de la fréquence cardiaque (voir les rubriques **Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire; Effets indésirables, Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT**). Compte tenu de l'effet d'INTUNIV sur la fréquence cardiaque, il est généralement déconseillé d'utiliser cet agent en concomitance avec des médicaments allongeant l'intervalle QT.

Les médicaments qui ont été associés à des cas (parfois mortels) d'allongement de l'intervalle QTc ou de torsades de pointes (une forme de tachyarythmie ventriculaire polymorphe) comprennent, sans s'y limiter, ceux de la liste ci-dessous. Les classes chimiques ou pharmacologiques des médicaments qui ont été associés à de tels effets sont énumérées, même si tous les agents de chaque classe n'ont pas nécessairement été incriminés.

Antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide); antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone); antiarythmiques de classe IC (p. ex., flécaïnide, propafénone); antipsychotiques (p. ex., chlorpromazine, pimozide,

halopéridol, dropéridol, ziprasidone, olanzapine, rispéridone); antidépresseurs (p. ex., fluoxétine, citalopram, venlafaxine, antidépresseurs tricycliques/tétracycliques [amitriptyline, imipramine, maprotiline]); opioïdes (p. ex., méthadone); antibiotiques de la famille des macrolides et analogues (p. ex., érythromycine, clarithromycine, tacrolimus); antibiotiques de la famille des quinolones (p. ex., moxifloxacine, lévofloxacine, ciprofloxacine); antipaludéens (p. ex., quinine, chloroquine); antifongiques azolés (p. ex., kétoconazole, fluconazole, voriconazole); dompéridone; antagonistes du récepteur de la 5-hydroxytryptamine (5-HT)₃ (p. ex., ondansétron); inhibiteurs de la tyrosine kinase (p. ex., sunitinib, nilotinib, lapatinib, vandétanib); trioxyde d'arsenic; inhibiteurs de l'histone déacétylase (p. ex., vorinostat); agonistes des récepteurs bêta₂-adrénergiques (p. ex., salmétérol, formotérol).

Cette liste de médicaments pouvant interagir n'est pas exhaustive. On doit consulter les sources d'information courante afin de se renseigner sur les médicaments récemment homologués qui réduisent la fréquence cardiaque, allongent l'intervalle QTc ou inhibent les isoenzymes du CYP3A4 et du CYP3A5, de même que sur la découverte récente de tels effets dans des médicaments plus anciens.

Antihypertenseurs

L'administration d'INTUNIV XR avec des antihypertenseurs commande la prudence en raison du risque d'effet additif de l'activité pharmacodynamique pouvant donner lieu à l'hypotension et aux syncopes (voir la rubrique **Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire**).

Dépresseurs du SNC

L'administration d'INTUNIV XR avec des dépresseurs du SNC (p. ex., alcool, sédatifs, somnifères, benzodiazépines, barbituriques et antipsychotiques) commande la prudence en raison du risque d'effet additif de l'activité pharmacodynamique pouvant donner lieu à la sédation et à la somnolence (voir la rubrique **Mises en garde et précautions, Généralités**).

Méthylphénidate à prise orale

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'administration simultanée d'INTUNIV XR (4mg) et de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (36mg) à des volontaires sains adultes n'a pas eu d'effet sur le comportement pharmacocinétique de l'un ni de l'autre de ces agents. L'effet du chlorhydrate de méthylphénidate administré à la dose de 54mg en concomitance avec INTUNIV XR n'a pas été étudié.

Dimésylate de lisdexamfétamine

Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'administration simultanée d'INTUNIV XR (4mg) et de dimésylate de lisdexamfétamine (50mg) à des volontaires sains adultes s'est traduite par une hausse de 19% de la C_{max} de la guanfacine et de 7% de l'exposition à cet agent (aire sous la courbe des concentrations [ASC]). Ces variations modestes ne devraient pas avoir de portée clinique appréciable. Durant cette même étude, l'administration simultanée d'INTUNIV XR et de dimésylate de lisdexamfétamine n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la *d*-amphétamine. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec des doses plus élevées de dimésylate de lisdexamfétamine.

Médicaments agonistes du récepteur 5-HT_{2B}

Les médicaments qui sont des agonistes puissants des récepteurs 5-HT_{2B} ne doivent pas être utilisés au cours du traitement par INTUNIV XR, car le risque de complications fibreuses associées au médicament n'a pas fait l'objet d'études spécifiques (voir la rubrique **Pharmacologie détaillée, Pharmacodynamique**).

Interactions médicament-aliment

INTUNIV XR ne doit pas être administré avec un repas à forte teneur en matières grasses en raison de la hausse de l'exposition au médicament qui s'ensuivrait (voir la rubrique **Mode d'action et pharmacologie clinique – Pharmacocinétique**).

Il faut s'abstenir de consommer du pamplemousse, du jus de pamplemousse ou des produits renfermant des extraits de ce fruit durant un traitement par INTUNIV XR, étant donné qu'aucune étude n'a été effectuée pour évaluer le risque d'inhibition de la CYP3A4 qui s'ensuivrait.

Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction entre INTUNIV XR et des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

Effets du médicament sur les essais de laboratoire

Aucune preuve qu'INTUNIV XR nuirait aux essais de laboratoire n'a été mise au jour.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

Les comprimés INTUNIV XR à libération prolongée s'administrent une fois par jour. Il ne faut pas écraser, croquer ou briser les comprimés avant de les avaler, sinon la libération de la guanfacine sera plus rapide.

Pour le traitement d'appoint à un psychostimulant, la posologie initiale recommandée d'INTUNIV XR est de 1mg à prendre par voie orale 1 fois par jour; une administration en soirée peut être envisagée.

Les comprimés ne doivent pas être administrés avec un repas à forte teneur en matières grasses en raison de la hausse de l'exposition au médicament qui s'ensuivrait (voir la rubrique **Mode d'action et pharmacologie clinique, Pharmacocinétique**).

La guanfacine n'a pas le même comportement pharmacocinétique lorsqu'elle est administrée sous forme de comprimés à libération immédiate et de comprimés à libération prolongée; ces produits ne peuvent donc pas être substitués l'un à l'autre milligramme pour milligramme. À doses égales, INTUNIV XR a un T_{max} plus long, de même qu'une C_{max} et une biodisponibilité plus faibles, que la guanfacine à libération immédiate.

L'innocuité et l'efficacité d'INTUNIV XR n'ont pas été établies chez l'enfant pesant moins de 25kg (55lb).

Il faut prendre le pouls et la tension artérielle des patients avant d'amorcer le traitement, après les ajustements posologiques, à intervalles réguliers durant le traitement et une fois le traitement interrompu (voir les rubriques **Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire; Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Il faut informer les patients de la possibilité qu'INTUNIV XR ait un effet sédatif, surtout au début du traitement ou consécutivement à une augmentation de la dose. Il faut envisager une réduction de la dose ou l'interruption du traitement si l'effet sédatif perdure ou est jugé inquiétant sur le plan clinique (voir les rubriques **Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire; Posologie et administration, Interruption du traitement**).

Posologie recommandée et ajustement posologique chez l'enfant (6-17 ans)

La posologie initiale recommandée est de 1mg d'INTUNIV XR à prendre par voie orale une fois par jour, en monothérapie ou en traitement d'appoint à un psychostimulant (le matin ou en soirée).

Il faut ajuster la dose d'INTUNIV XR selon la réponse et la tolérance du patient, et ne pas l'augmenter de plus de 1mg par semaine, la dose quotidienne maximale étant fixée à 4mg (6-12 ans) ou 7mg (13-17 ans) dans le cas de l'emploi de ce médicament en monothérapie et à 4mg en traitement d'appoint à un psychostimulant.

Au cours des essais cliniques en monothérapie, on a observé un risque de survenue de plusieurs effets indésirables cliniquement significatifs (hypotension, bradycardie, sédation) liés à la dose administrée et à l'exposition au médicament. Afin d'équilibrer les bienfaits et les risques liés à l'exposition au médicament, la plage de doses recommandée d'INTUNIV XR en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité est de 0,05 à 0,12mg/kg/jour (dose quotidienne totale de 1 à 7mg).

| |
|--|
| Plage de doses cibles recommandée du traitement par INTUNIV XR* en monothérapie |
|--|

| (en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité) | |
|--|---|
| Poids | Plage de doses cibles (0,05 – 0,12mg/kg/jour) |
| 25,0 - 33,9kg | 2 - 3mg/jour |
| 34,0 - 41,4kg | 2 - 4mg/jour |
| 41,5 - 49,4kg | 3 - 5mg/jour |
| 49,5 - 58,4kg | 3 - 6mg/jour |
| ≥58,5 | 4 - 7mg/jour |

* L'emploi de doses supérieures à 4mg/jour n'a pas été étudié chez les enfants (âgés de 6 à 12 ans) ni les doses supérieures à 7mg/jour chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans).

Suivant l'examen des données de l'essai clinique sur le traitement d'appoint qui visait à évaluer l'ajout d'INTUNIV XR à des psychostimulants, chez la majorité des sujets, les doses optimales se situaient entre 0,05 et 0,12mg/kg/jour. L'emploi de doses supérieures à 4mg/jour n'a pas été étudié dans le cadre d'essais cliniques portant sur le traitement d'appoint.

Dose oubliée

Si deux doses successives d'INTUNIV XR ou plus sont oubliées, il est recommandé de reprendre le traitement à la plus faible dose en tenant compte de la tolérance du patient (voir la rubrique **Posologie et administration, Interruption du traitement**).

Interruption du traitement

Il convient d'informer les patients et les personnes qui en prennent soin de ne pas mettre fin au traitement par INTUNIV XR sans en avoir d'abord parlé au médecin. Il faut diminuer progressivement la dose quotidienne totale d'INTUNIV XR (par paliers ne dépassant pas 1mg tous les 3 à 7 jours) afin de réduire au minimum le risque de hausse de la tension artérielle lors de l'interruption du traitement (voir les rubriques **Mises en garde et précautions, Hausse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque à l'interruption du traitement et Surveillance et épreuves de laboratoire**).

Une tension artérielle et une fréquence cardiaque plus élevées que celles enregistrées au début du traitement (c.-à-d., effet rebond) ont été signalées chez des patients qui avaient interrompu leur traitement par INTUNIV XR. Il convient de surveiller les patients durant la diminution graduelle de la dose et à l'interruption du traitement jusqu'à ce que leur tension artérielle et leur fréquence cardiaque reviennent aux valeurs enregistrées au départ (voir la rubrique **Mises en garde et précautions, Surveillance et épreuves de laboratoire**). La prudence est de mise lorsque le traitement par INTUNIV XR est interrompu chez des patients qui prennent ce médicament comme traitement d'appoint à un psychostimulant, mais qui poursuivent leur traitement psychostimulant. La prudence s'impose s'il faut prescrire, tout de suite après l'interruption d'un traitement par INTUNIV XR, des agents susceptibles de provoquer une hausse de la tension

artérielle et d'accélérer la fréquence cardiaque (voir la rubrique **Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament**).

Ajustement posologique chez des populations particulières

Insuffisance rénale

L'effet d'une atteinte rénale sur le comportement pharmacocinétique de la guanfacine n'a pas été évalué chez l'enfant ni chez l'adolescent (âgés de 6 à 17 ans). Chez l'adulte atteint d'insuffisance rénale, l'excrétion urinaire cumulée et la clairance rénale de la guanfacine diminuent à mesure que la fonction rénale se détériore. Chez le patient traité par hémodialyse, environ 15% de la clairance totale de la guanfacine est attribuable à la dialyse. Ce pourcentage peu élevé porte à croire que l'élimination de la guanfacine par le foie (métabolisme) augmente au fur et à mesure que la fonction rénale s'affaiblit. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont la fonction rénale est considérablement affaiblie (voir la rubrique **Mises en garde et précautions, Populations particulières – Patients atteints d'insuffisance rénale**).

Insuffisance hépatique

L'effet d'une atteinte hépatique sur le comportement pharmacocinétique de la guanfacine n'a pas été évalué chez l'enfant ni chez l'adolescent (âgés de 6 à 17 ans). Chez l'adulte, la guanfacine est éliminée par le foie et le rein, et environ 50% de la clairance de la guanfacine s'effectue par voie hépatique. Il peut être nécessaire d'ajuster la dose chez les patients dont la fonction hépatique est considérablement affaiblie (voir la rubrique **Mises en garde et précautions, Populations particulières – Patients atteints d'insuffisance hépatique**).

Patients traités par des inhibiteurs ou des inducteurs des isoenzymes CYP3A4/5

On a observé que les inhibiteurs et les inducteurs des isoenzymes CYP3A4/5 avaient un effet significatif sur la pharmacocinétique de la guanfacine lorsqu'ils étaient administrés en concomitance avec ce produit (voir la rubrique **Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament**). On recommande d'ajuster la dose lors de l'emploi concomitant d'inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4/5 modérés ou puissants (p. ex., kétoconazole, jus de pamplemousse), ou d'inducteurs puissants de la CYP3A4 (p. ex., carbamazépine). En cas d'emploi concomitant avec des inhibiteurs de la CYP3A modérés ou puissants, on recommande de réduire initialement la dose de guanfacine de 50%. D'autres ajustements individuels de la dose peuvent être nécessaires. Si la guanfacine est associée à de puissants inducteurs enzymatiques, on peut au besoin envisager une augmentation de la dose quotidienne jusqu'à concurrence de 7mg. En cas d'abandon du traitement inducteur, on recommande de réduire la dose de guanfacine au cours des semaines suivantes.

SURDOSAGE

Les signes et les symptômes de surdosage peuvent comprendre hypotension, bradycardie, léthargie et dépression respiratoire. Une hypertension initiale peut apparaître au début du traitement et être suivie d'une hypotension. En cas de surdosage d'INTUNIV XR, il faut surveiller l'apparition de ces signes et symptômes, et traiter ceux-ci. Une surveillance électrocardiographique est recommandée. Si l'enfant ou l'adolescent devient léthargique, il faut

le mettre en observation durant une période allant jusqu'à 24 heures afin de dépister l'apparition de manifestations de toxicité plus graves comme le coma, la bradycardie et l'hypotension, car ces symptômes peuvent mettre du temps à s'installer.

Le traitement du surdosage peut comporter un lavage gastrique si l'ingestion du produit est assez récente. Le charbon activé peut contribuer à limiter l'absorption du produit. L'élimination de la guanfacine par dialyse est négligeable sur le plan clinique (2,4%).

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

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La guanfacine est un agoniste sélectif des récepteurs α_{2A} -adrénergiques. La guanfacine n'est pas un psychostimulant du SNC. Le mode d'action de ce médicament en présence de TDAH n'est pas connu.

Pharmacodynamique

La guanfacine est un agoniste sélectif des récepteurs α_{2A} -adrénergiques qui a de 15 à 20 fois plus d'affinité pour ce sous-type de récepteur que pour les sous-types α_{2B} ou α_{2C} .

Les propriétés hypotensives de la guanfacine sont connues. En stimulant les récepteurs α_{2A} -adrénergiques, la guanfacine s'oppose aux influx sympathiques émis par le centre vasomoteur en direction du cœur et des vaisseaux sanguins. Il s'ensuit une baisse de la résistance vasculaire périphérique et de la fréquence cardiaque.

Autres études cliniques

Une étude de 9 semaines menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo visait à comparer INTUNIV XR pris en dose optimisée et un placebo chez des enfants de 6 à 12 ans atteints de TDAH et présentant des symptômes oppositionnels (n=217). L'évaluation des symptômes oppositionnels reposait sur la variation des scores attribués par les parents entre le début et la fin de l'étude, sur la sous-échelle de comportements oppositionnels de l'échelle intégrale et révisée de Conners (CPRS-R:L). À la fin de l'étude, INTUNIV XR s'est révélé significativement supérieur au placebo pour ce qui est de la réduction moyenne de ce score. Les résultats obtenus sur les sous-échelles ADHD-RS-IV d'hyperactivité-impulsivité et d'inattention sont venus appuyer les résultats enregistrés pour les principaux paramètres évalués lors de l'étude pivot. Il en est de même pour les résultats obtenus sur les échelles CGI-I et CGI-S, et à l'évaluation en 40 points des troubles des conduites sur l'échelle de New York d'évaluation par les parents (NYPRS-S) quant au traitement des symptômes oppositionnels et des troubles des conduites chez les enfants atteints de TDAH confirmé.

Une étude de 9 semaines menée à double insu avec répartition aléatoire des sujets visait à comparer l'efficacité d'INTUNIV XR pris en dose optimisée une fois par jour, le matin ou en soirée, à celle d'un placebo chez des enfants de 6 à 12 ans. Les symptômes du TDAH ont été évalués d'après la variation des scores totaux attribués sur l'échelle ADHD-RS-IV entre le début et la fin de l'étude. L'amélioration obtenue avec INTUNIV XR pour ce qui est des scores enregistrés sur l'échelle ADHD-RS-IV entre le début et la fin de l'étude s'est révélée significativement supérieure à celle observée avec le placebo ($p < 0,001$), quel que soit le moment de son administration (le matin ou en soirée). Les résultats enregistrés sur l'échelle révisée et abrégée de Conners (CPRS-R:S) sont venus confirmer les résultats obtenus à l'analyse du paramètre principal d'évaluation. Les scores totaux enregistrés sur l'échelle CPRS, de même que le score global obtenu sur l'échelle WFIRS-P (Weiss Functional Impairment Rating Scale – Parent) et les sous-échelles WFIRS-P consacrées aux domaines Famille, Apprentissage et école, Rendement scolaire, Comportement à l'école, Vie sociale et Prise de risques appuient également les résultats obtenus à l'analyse du paramètre principal d'évaluation.

Une étude d'innocuité et de tolérabilité de 15 semaines menée à double insu visait à comparer les effets d'INTUNIV XR pris en dose optimisée et à ceux d'un placebo sur le temps de réaction de choix, dans le cadre d'un test tiré de la batterie CANTAB (Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery), chez des patients âgés de 6 à 17 ans ($n=182$). Les patients ont vu leur dose augmenter jusqu'à l'obtention d'une dose optimale située entre 1 et 3mg. Rien n'indique qu'INTUNIV XR ait ralenti le temps de réaction plus que le placebo. L'échelle illustrée de somnolence à 5 points (PSS), conçue pour évaluer l'envie de dormir chez les enfants d'âge scolaire et les adolescents, a servi à évaluer la somnolence toute la journée, tout au long de l'étude. Les résultats consignés par les patients et un observateur (professionnel de la santé) sur l'échelle PSS étaient comparables entre les groupes traité et témoin pour ce qui est de la somnolence diurne en classe. Cependant, les résultats consignés par les patients et un observateur (parent) incitent à penser que les sujets recevant INTUNIV XR étaient plus somnolents que les sujets témoins durant les heures précédant le coucher. Ces tendances ont été observées tout au long de l'étude. La fréquence et l'intensité de l'effet sédatif observé durant cette étude se comparaient à celles notées durant les études pivots.

Innocuité cardiovasculaire

Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT (voir les rubriques **Mises en garde et précautions, Cardiovasculaire – Hypotension, bradycardie et syncope; Intervalle QTc et Effets indésirables, Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques**).

Une étude croisée menée à double insu, avec répartition aléatoire et comparaison avec un placebo et un agent de comparaison actif (moxifloxacine à 400mg) a servi à évaluer l'effet de la guanfacine à libération immédiate prise à raison de 4mg et de 8mg par jour sur l'intervalle QT de 83 adultes en bonne santé. Un enregistrement électrocardiographique numérique en continu à 12 dérivations, commencé 30 minutes avant l'administration de la dose, a été obtenu le 1^{er} jour (4mg/jour) et le 6^e jour (8mg/jour). Les tracés ont été extraits dans les 10 à 30 minutes précédant l'administration de la dose et dans les 10 minutes précédant chacun des points d'évaluation soit

1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 12 et 24 heures après l'administration de la dose. Un ralentissement de la fréquence cardiaque proportionnel à la dose a été observé. La variation moyenne maximale de la fréquence cardiaque corrigée en fonction du placebo était de -13 bpm 8 heures après l'administration de la dose de 4mg/jour le 1^{er} jour et de -22 bpm 8 heures après l'administration de la dose suprathérapeutique de 8mg/jour le 6^e jour. La variation moyenne maximale de l'intervalle QTcF corrigée en fonction du placebo s'établissait à 5 ms 12 heures après l'administration de la dose de 4mg/jour le 1^{er} jour et à 8 ms 12 heures après l'administration de la dose suprathérapeutique de 8mg/jour le 6^e jour. Les effets maximaux sur l'intervalle QTcF ont été observés au moins 7 heures après l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la guanfacine. La guanfacine n'a pas démontré d'inhibition des canaux potassiques hERG.

Pharmacocinétique

Absorption

Après l'administration d'INTUNIV XR par voie orale à des enfants ou des adolescents, la guanfacine est bien absorbée et la C_{max} est atteinte au bout d'environ 5 heures. Chez l'adulte, l'exposition moyenne à la guanfacine est plus grande (hausse d'environ 75% de la C_{max} et d'environ 40% de l'ASC) quand INTUNIV XR est pris avec un repas à forte teneur en matières grasses plutôt qu'à jeun.

La guanfacine à libération immédiate et INTUNIV XR ayant un comportement pharmacocinétique différent, ces produits ne peuvent pas être substitués l'un à l'autre milligramme pour milligramme. À doses égales, INTUNIV XR a un délai d'obtention de la C_{max} (T_{max}), de même qu'une C_{max} et une biodisponibilité plus faibles, que la guanfacine à libération immédiate.

Distribution

La guanfacine se lie aux protéines plasmatiques dans une proportion modérée (environ 70% de la dose administrée), peu importe sa concentration plasmatique.

Biotransformation

Le métabolisme de la guanfacine repose sur l'oxydation et la glucuronidation. La guanfacine est métabolisée surtout par l'intermédiaire de l'isoenzyme CYP3A4. La guanfacine n'inhibe pas l'activité des autres isoenzymes principales du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ou CYP3A5) dans les microsomes hépatiques humains; la guanfacine ne devrait pas non plus être un inducteur des isoenzymes CYP3A, CYP1A2 et CYP2B6. La guanfacine est un substrat des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5, et les inducteurs ou les inhibiteurs de ces isoenzymes en modifient l'exposition (voir la rubrique **Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament – Inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5; Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4**).

Transporteurs³

À la lumière d'études in vitro, la guanfacine est un substrat de l'OCT1 et de l'OCT2, mais pas de la protéine de résistance du cancer du sein (BCRP), des polypeptides transporteurs d'anions organiques (OATP) 1B1 et 1B3, des transporteurs d'anions organiques (OAT) 1 et 3 ni de

MATE1 ou de MATE2. La guanfacine n'est pas un inhibiteur de la pompe d'efflux de sels biliaires (BSEP), de la protéine de résistance multiple aux médicaments (MRP) 2, de l'OATP1B1, de l'OATP1B3, de l'OAT1, de l'OAT3, de l'OCT2 ni de MATE2K, mais est un inhibiteur de MATE1 et pourrait être un inhibiteur de l'OCT1 aux concentrations maximales dans la veine porte.

Excrétion

La guanfacine est éliminée par le rein et le foie. La guanfacine est éliminée principalement par voie hépatique. La demi-vie d'élimination de la guanfacine est d'environ 18 heures.

Populations particulières et états pathologiques

Pédiatrie

L'exposition à la guanfacine est plus importante chez l'enfant (de 6 à 12 ans) que chez l'adolescent (de 13 à 17 ans) ou l'adulte. Après la prise orale d'INTUNIV XR en doses multiples de 4mg, la C_{max} s'est établie à 10 et 7ng/mL, et l'ASC, à 162 et 116ng-h/mL, respectivement chez des enfants (de 6 à 12 ans) et des adolescents (de 13 à 17 ans). Ces différences sont probablement attribuables au plus faible poids corporel des enfants.

Insuffisance hépatique

L'effet d'une atteinte hépatique sur le comportement pharmacocinétique de la guanfacine n'a pas été évalué chez l'enfant ni chez l'adolescent (âgés de 6 à 17 ans). Le foie assure l'élimination d'environ 50% de la guanfacine chez l'adulte (voir la rubrique **Mises en garde et précautions, Populations particulières – Patients atteints d'insuffisance hépatique**).

Insuffisance rénale

L'effet d'une atteinte rénale sur le comportement pharmacocinétique de la guanfacine n'a pas été évalué chez l'enfant ni chez l'adolescent (âgés de 6 à 17 ans). Chez le patient traité par hémodialyse, environ 15% de la clairance totale de la guanfacine est attribuable à la dialyse (voir la rubrique **Mises en garde et précautions, Populations particulières – Patients atteints d'insuffisance rénale**).

ENTREPOSAGE ET STABILITÉ

Conserver à une température de 25°C (77°F). Écarts permis entre 15 et 30°C (de 59 à 86°F).

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

INTUNIV XR (comprimés de chlorhydrate de guanfacine à libération prolongée) est offert sous forme de comprimés pour administration par voie orale quotidienne.

Chaque comprimé INTUNIV XR contient une quantité de chlorhydrate de guanfacine équivalant à 1, 2, 3 ou 4mg de guanfacine base, ainsi que les ingrédients inactifs suivants: acide fumarique,

béhenate de glycérol, cellulose microcristalline et povidone, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, hypromellose, lactose. De plus, les comprimés dosés à 3 et 4mg contiennent du vert PB-1763.

Comprimé INTUNIV XR à 1mg: blanc ou blanchâtre, rond (portant les empreintes « 503 » d'un côté et « 1mg » de l'autre), flacons de 100.

Comprimé INTUNIV XR à 2mg: blanc ou blanchâtre, oblong (portant les empreintes « 503 » d'un côté et « 2mg » de l'autre), flacons de 100.

Comprimé INTUNIV XR à 3mg: vert, rond (portant les empreintes « 503 » d'un côté et « 3mg » de l'autre), flacons de 100.

Comprimé INTUNIV XR à 4mg: vert, oblong (portant les empreintes « 503 » d'un côté et « 4mg » de l'autre), flacons de 100.

PARTIE II: RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

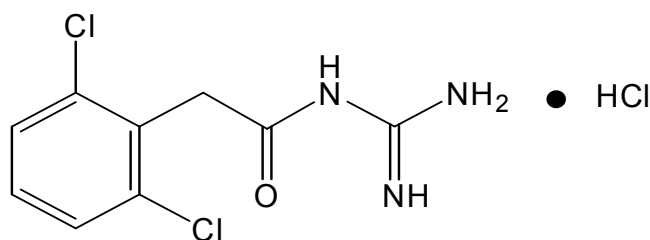
Substance médicamenteuse

Dénomination commune: chlorhydrate de guanfacine

Dénomination chimique: monochlorhydrate de N-amidino-2-(2,6-dichlorophényle) acétamide

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_9H_9Cl_2N_3O \cdot HCl$ 282,56

Formule développée:



Propriétés physicochimiques:

Le chlorhydrate de guanfacine est une poudre cristalline blanche à blanchâtre, très peu soluble dans l'eau (environ 1mg/mL). Relativement soluble dans un seul solvant organique, le méthanol (≥ 30 mg/mL).

ESSAIS CLINIQUES

Études de l'efficacité

Caractéristiques démographiques et plan de l'essai

| Tableau 4: Résumé des caractéristiques démographiques des participants aux essais cliniques portant sur le TDAH | | | | | |
|--|---|--|---|-----------------------------|---------------|
| Étude | Méthodologie de l'essai | Posologie, voie d'administration et durée | Sujets à l'étude (n = nombre) | Âge moyen (extrêmes) | Sexe |
| 1 | Étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupes parallèles comportant un schéma d'augmentation obligatoire de la dose chez des enfants et des adolescents ayant entre 6 et 17 ans et atteints de TDAH | Voie orale, 2, 3 et 4mg, 1 f.p.j., 8 semaines | 345 (6-12 ans: 265) (13-17 ans: 80) | 10,5 ans (6-17) | 257M, 88F |
| 2* | Étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire comportant un schéma d'augmentation obligatoire de la dose chez des enfants et des adolescents ayant entre 6 et 17 ans et atteints de TDAH | Voie orale, 1, 2, 3 et 4mg, 1 f.p.j., 9 semaines | 322 (6-12 ans: 241) (13-17 ans: 81) | 10,5 ans (6-17) | 233M, 89F |
| 3 | Étude à double insu contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, comportant l'emploi d'INTUNIV XR en dose optimisée chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans et atteints de TDAH ayant pour objet de confirmer l'efficacité, l'innocuité et la tolérabilité du médicament | Voie orale, 1, 2, 3, 4, 5, 6 et 7mg, 1 f.p.j., 15 semaines | 312 | 14,5 ans (13-17) | 202M, 110F |

| | | | | | |
|---|---|--|---|--------------------|---------------|
| 4 | Étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, comportant l'emploi d'INTUNIV XR en dose optimisée comme traitement d'appoint à un psychostimulant, chez des enfants et des adolescents ayant entre 6 et 17 ans et atteints de TDAH | Voie orale, 1, 2, 3 ou 4mg, 1 f.p.j. durant 9 semaines, comme traitement d'appoint à la dose stable de psychostimulant que les sujets prenaient déjà | 455 (6-12 ans: 361) (13-17 ans: 94) | 10,8 ans (6-17) | 326M, 129F |
|---|---|--|---|--------------------|---------------|

* Seuls les patients pesant moins de 110lb pouvaient recevoir la dose de 1mg par répartition aléatoire.

L'efficacité d'INTUNIV XR dans le traitement du TDAH a été établie dans le cadre de deux études au cours desquelles l'emploi de cet agent en monothérapie chez des enfants et des adolescents âgés de 6 à 17 ans, inclusivement, a été comparé à celui d'un placebo (études 1 et 2) et d'une autre étude en monothérapie contrôlée par placebo chez des adolescents (âgés de 13 à 17 ans). L'évaluation des signes et des symptômes du TDAH a porté sur la variation des scores attribués sur l'échelle IV du TDAH (échelle ADHD-RS-IV) entre le début et la fin des études. Les doses administrées durant ces études allaient de 1 à 4mg par jour chez les enfants et de 1 à 7mg chez les adolescents.

L'étude 4 visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité d'INTUNIV XR administré en association avec des psychostimulants (préparations à plus longue durée d'action de sels mixtes dont le seul ingrédient actif est l'amphétamine, le dimésylate de lisdexamfétamine, le chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée, le chlorhydrate de méthylphénidate et le chlorhydrate de dexméthylphénidate). Cette étude portait sur des enfants et des adolescents ayant entre 6 et 17 ans, atteints de TDAH confirmé et dont la réponse aux psychostimulants était sous-optimale. Les patients ont continué de prendre le psychostimulant le matin et une dose d'INTUNIV XR ou un placebo pris le matin ou en soirée. L'évaluation des symptômes de TDAH a porté sur la variation des scores attribués sur l'échelle ADHD-RS-IV entre le début et la fin de l'étude. Les parents ont réalisé une évaluation hebdomadaire séparée des symptômes de TDAH observés chez leur enfant le matin (avant d'aller à l'école) et en soirée (avant le coucher), sur l'échelle indiciaire globale de Conners-parents (CGI-P).

Résultats des études

Études de courte durée en monothérapie

| Tableau 5: Résultats des études 1, 2 et 3 portant sur le TDAH (enfants et adolescents de 6 à 17 ans) | | | |
|---|---|---|--|
| Études | Paramètre d'évaluation principal | Valeur et signification statistique suivant les doses administrées | Valeur et signification statistique – placebo |
| 1* | Variation du score total à l'échelle ADHD-RS-IV par rapport au score initial dans la population en intention de traiter | <p>Moyenne (é.-t.)</p> <p>2mg : -15,40 (12,82)</p> <p>3mg : -15,79 (13,00)</p> <p>4mg : -18,96 (13,71)</p> <p>Comparaison (écart corrigé en fonction du placebo)***</p> <p>Variation moyenne (moindres carrés; IC à 95%)</p> <p>-7,42 (de -12,07 à -2,77) <i>p</i> = 0,0006</p> <p>-7,52 (de -12,19 à -2,85) <i>p</i> = 0,0005</p> <p>-9,99 (de -14,67 à -5,32) <i>p</i> < 0,0001</p> | <p>Moyenne (é.-t.)</p> <p>-8,86 (12,90)</p> |
| 2** | Variation du score total à l'échelle ADHD-RS-IV par rapport au score initial dans la population en intention de traiter | <p>Moyenne (é.-t.)</p> <p>1mg : -20,4 (14,00)</p> <p>2mg : -18,0 (14,88)</p> <p>3mg : -19,4 (14,62)</p> <p>4mg : -20,9 (11,89)</p> <p>Comparaison (écart corrigé en fonction du placebo)***</p> <p>Variation moyenne (moindres carrés; IC à 95%)</p> <p>-6,75 (de -11,3 à -2,2) <i>p</i> = 0,0041</p> <p>-5,41 (de -9,9 à -0,9) <i>p</i> = 0,0176</p> <p>-7,31 (de -11,8 à -2,8) <i>p</i> = 0,0016</p> <p>-7,88 (de -12,3 à -3,4) <i>p</i> = 0,0006</p> | <p>Moyenne (é.-t.)</p> <p>-12,2 (12,96)</p> |

| Tableau 5: Résultats des études 1, 2 et 3 portant sur le TDAH (enfants et adolescents de 6 à 17 ans) | | | |
|---|---|--|----------------------------------|
| 3 | Variation du score total à l'échelle ADHD-RS-IV par rapport au score initial dans l'ensemble d'analyse intégral | Moyenne (é.-t.) -25,7 (10,09) Comparaison (écart corrigé en fonction du placebo) Variation moyenne (moindres carrés; IC à 95%) -6,026 (-8,865, -3,187) $p < 0,001$ | Moyenne (é.-t.) -19,5 (12,63) |

* Valeurs de p et intervalle de confiance (IC) à 95% obtenus grâce au test de Dunnett de comparaison multiple des moyennes

** Seuls les patients pesant moins de 110 lb pouvaient recevoir la dose de 1mg par répartition aléatoire.

*** L'analyse des sous-groupes d'âge a révélé une efficacité statistiquement significative seulement chez les enfants de 6 à 12 ans.

À la fin de l'étude 1, l'amélioration des scores ADHD-RS-IV totaux était significativement plus grande dans chacun des groupes affectés à INTUNIV XR (administré aux doses de 2, de 3 et de 4mg) que dans les groupes placebo ($p < 0,001$). Chez les patients qui prenaient INTUNIV XR, les scores ADHD-RS-IV ont commencé à s'améliorer de 2 à 3 semaines après le début du traitement.

Lorsque les données ont été examinées en fonction des sous-groupes d'âge, il a été constaté que seuls les enfants de 6 à 12 ans ont présenté des améliorations pertinentes sur le plan clinique.

L'amélioration du score ADHD-RS-IV total, observée au terme de l'analyse du principal paramètre d'efficacité, est appuyée par les résultats de l'examen des scores attribués sur les sous-échelles ADHD-RS-IV d'hyperactivité-impulsivité et d'inattention, sur l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression of Improvement*), sur l'échelle d'évaluation Conners pour les parents, version révisée abrégée (CPRS-R:S) et sur l'échelle d'évaluation Conners pour les enseignants.

À la fin de l'étude 2, l'amélioration des scores ADHD-RS-IV totaux était significativement plus grande dans chacun des groupes affectés à INTUNIV XR (administré aux doses de 2, de 3 et de 4mg), ainsi que dans le groupe ayant reçu la dose de 1mg (patients pesant entre 24,95 et 49,89kg [de 55 à 110lb]), que dans les groupes placebo ($p < 0,02$).

Lorsque les données ont été examinées en fonction des sous-groupes d'âge, il a été constaté que seuls les enfants de 6 à 12 ans ont présenté des améliorations pertinentes sur le plan clinique.

L'amélioration du score ADHD-RS-IV total, observée au terme de l'analyse du principal paramètre d'efficacité, est appuyée par les résultats de l'examen des scores attribués sur les sous-échelles ADHD-RS-IV d'hyperactivité-impulsivité et d'inattention, sur l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression of Improvement*) et sur l'échelle d'évaluation Conners pour les parents, version révisée abrégée (CPRS-R:S).

Entre le début et la fin de l'étude 3, le score total à l'échelle ADHD-RS-IV des sujets du groupe INTUNIV XR s'est amélioré de façon significativement supérieure ($p < 0,001$) à celui des sujets qui ont reçu un placebo.

L'amélioration du score ADHD-RS-IV total, observée au terme de l'analyse du principal paramètre d'efficacité, est appuyée par les résultats de l'examen des scores attribués sur l'échelle CGI-S (*Clinical Global Impression of Severity*), sur les sous-échelles ADHD-RS-IV d'hyperactivité-impulsivité et d'inattention ainsi que sur l'échelle CGI-I (*Clinical Global Impression of Improvement*).

Aucune étude comparative de l'efficacité du traitement de longue durée (plus de 9 semaines) n'a été menée chez les enfants âgés de 6 à 12 ans ni (de plus de 15 semaines) chez les adolescents âgés de 13 à 17 ans.

Étude de courte durée sur l'emploi d'INTUNIV XR comme traitement d'appoint

| Tableau 6: Résultats de l'étude 4 portant sur le TDAH (enfants et adolescents de 6 à 17 ans) | | |
|---|---|---|
| Paramètre d'évaluation principal | Valeur et signification statistique (INTUNIV XR et psychostimulant, toutes doses) | Valeur et signification statistique — placebo |
| Variation du score total à l'échelle ADHD-RS-IV par rapport au score initiale dans l'ensemble d'analyse intégral (<i>Full Analysis Set</i>) | <p>Moyenne (é.-t.)</p> <p>Toutes doses prises le matin: -20,4 (12,77)</p> <p>Toutes doses prises le soir: -21,0 (12,39)</p> <p>Toutes doses confondues: -20,7 (12,56)</p> <p>Comparaison (écart corrigé en fonction du placebo)</p> <p>Moyenne (moindres carrés)¹ (IC à 95%)</p> <p>-4,5 (de -7,5 à -1,4) $p = 0,002^2$</p> <p>-5,3 (de -8,3 à -2,3) $p < 0,001^2$</p> <p>-4,9 (de -7,2 à -2,6) $p < 0,001^3$</p> | <p>Moyenne (é.-t.)</p> <p>-16,0 (11,77)</p> |

¹ Moyenne des moindres carrés et valeur de p fondées sur la somme des carrés de type III, à partir du modèle d'analyse de covariance tenant compte de la variation des valeurs de départ, où le groupe de traitement et le type de psychostimulant sont considérés comme des effets fixes et la valeur de départ, comme une covariable

² Valeur de p pour les doses d'INTUNIV XR prises le matin et en soirée, obtenue grâce au test de Dunnett de comparaison multiple

³ Valeur de p pour toutes les doses d'INTUNIV XR confondues, tirée d'un test t; analyse secondaire de l'efficacité

À la fin de l'étude 4, les baisses moyennes des scores ADHD-RS-IV totaux étaient significativement plus importantes dans les groupes qui avaient reçu INTUNIV XR plutôt qu'un placebo en traitement d'appoint à une dose stable de psychostimulant, qu'INTUNIV XR ait été

pris le matin ou en soirée (respectivement $p=0,002$ et $p<0,001$). L'amélioration des scores attribués sur les sous-échelles ADHD-RS-IV d'hyperactivité-impulsivité et d'inattention était significativement plus grande dans les deux groupes traités que dans le groupe placebo, quel que soit le moment de l'administration.

Le pourcentage de patients ayant montré une réponse au traitement (définie comme une réduction $\geq 25\%$ du score ADHD-RS-IV total par rapport au score de départ) s'établissait à 69,7% dans le groupe placebo, à 79,2% dans le groupe INTUNIV XR administré le matin et à 83,1% dans le groupe INTUNIV XR administré en soirée. Les résultats montrent une différence statistiquement significative par rapport au placebo dans le groupe INTUNIV XR administré en soirée, mais pas dans le groupe INTUNIV XR administré le matin.

Les scores totaux enregistrés par les parents sur l'échelle indicielle globale de Conners (CGI-P) sont venus confirmer les résultats obtenus dans l'analyse du paramètre principal d'évaluation.

Aucune étude comparative de l'efficacité du traitement d'appoint de longue durée (plus de 9 semaines) n'a été menée.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie d'innocuité

La guanfacine fait preuve d'une affinité modérée pour les récepteurs 5-HT_{2B}, qu'on a identifiés comme cible moléculaire probable pour la valvulopathie d'origine médicamenteuse. Une valvulopathie régurgitante, affectant principalement la valvule mitrale ou les valvules sigmoïdes, et d'autres complications fibreuses ont été observées chez des patients traités par des médicaments sérotoninergiques exerçant une activité agoniste sur les récepteurs 5-HT_{2B}. La cause de la valvulopathie régurgitante serait l'activation des récepteurs 5-HT_{2B} se trouvant sur les cellules interstitielles valvulaires.

Bien qu'un très faible nombre d'éventuelles complications fibreuses, y compris un épanchement pleural ou péricardique et une valvulopathie, ait été relevé chez des adultes recevant la guanfacine à libération immédiate (qui est commercialisée aux États-Unis depuis plus de 24 ans et cumule une exposition dépassant les 3 millions d'années-personnes) contre l'hypertension, les données sont insuffisantes pour établir un lien de cause à effet entre la guanfacine et ces complications fibreuses. Cela dit, le rôle du médicament dans la survenue de ces rares cas ne peut être complètement écarté. La guanfacine n'a pas été étudiée en association avec des médicaments qui exercent une activité agoniste puissante sur les récepteurs 5-HT_{2B}.

Mode d'action

La guanfacine est un agoniste sélectif des récepteurs alpha_{2A}-adrénergiques. La guanfacine n'est pas un psychostimulant du SNC. Le mode d'action de ce médicament en présence de TDAH n'est pas connu.

Pharmacodynamique

La guanfacine est un agoniste sélectif des récepteurs α_{2A} -adrénergiques qui a de 15 à 20 fois plus d'affinité pour ce sous-type de récepteur que pour les sous-types α_{2B} ou α_{2C} .

Les propriétés hypotensives de la guanfacine sont connues. En stimulant les récepteurs α_{2A} -adrénergiques, la guanfacine s'oppose aux influx sympathiques émis par le centre vasomoteur en direction du cœur et des vaisseaux sanguins. Il s'ensuit une baisse de la résistance vasculaire périphérique et de la fréquence cardiaque.

Pharmacocinétique

Après son administration orale chez le rat et le chien, la guanfacine est rapidement et bien absorbée. Chez le rat, le médicament absorbé a été largement distribué dans divers tissus (dont ceux du cerveau), dans les fœtus de rates gravides, ainsi que dans le lait de rates en lactation. La liaison du médicament aux protéines plasmatiques était modérée, se chiffrant à environ 71% chez les rats.

Après son absorption, le médicament est rapidement et largement métabolisé par époxydation et hydroxylation du groupement aromatique, puis conjugué à l'acide glucuronique, au sulfate et au glutathion.

Après l'administration par voie orale ou intraveineuse du médicament marqué au ^{14}C , la radioactivité a été excrétée en parts égales dans l'urine et dans les fèces chez le rat, mais l'excrétion urinaire était plus importante que l'excrétion fécale chez le chien. L'excrétion et la recirculation biliaires étaient importantes chez le rat. Une quantité relativement faible de la molécule mère a été décelée sous forme inchangée dans l'urine des rats. Chez le chien, près du quart de la radioactivité excrétée dans l'urine était le médicament sous forme inchangée. Aucune radioactivité n'a été décelée dans l'air expiré par les rats. Le comportement lié au métabolisme et à l'excrétion de la radioactivité n'a pas été modifié par l'administration de doses répétées. Aucun signe d'accumulation du médicament ou de ses métabolites n'a été mis en évidence au cours de ces études chez l'animal.

La guanfacine n'a pas inhibé les isoenzymes du cytochrome P450 suivantes in vitro: CYP1A2, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 et CYP3A5. Elle est par conséquent peu susceptible de modifier la clairance in vivo de médicaments métabolisés par le cytochrome P450 administrés en concomitance. La guanfacine est principalement métabolisée par la CYP3A4 dans les microsomes hépatiques humains; son métabolisme a fait l'objet d'une étude clinique (voir la rubrique **Interactions médicamenteuses, Interactions médicament-médicament – Inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 et Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4**).

TOXICOLOGIE

Carcinogénèse, mutagenèse et altération de la fertilité

La guanfacine n'a pas eu d'effet cancérigène au cours des études d'une durée de 78 semaines menées sur des souris et des études de 102 semaines menées sur des rats et comportant l'emploi de doses jusqu'à 6,8 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (0,12mg/kg/jour, calculés en fonction de la surface corporelle du sujet [mg/m^2]).

La guanfacine n'a pas eu d'effet génotoxique dans divers modèles expérimentaux, notamment dans le cadre du test d'Ames et de la recherche d'aberrations chromosomiques *in vitro*; toutefois, les anomalies du nombre de chromosomes (polyploïdie) se sont révélées légèrement plus nombreuses durant le deuxième test.

Aucun effet indésirable touchant la fertilité n'a été observé chez des rats et des rates qui avaient été exposés à des doses jusqu'à 22 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (en mg/m^2).

Les essais menés sur des rates ont permis de constater que la guanfacine traverse le placenta. Cependant, rien n'indique que la guanfacine ait été nocive pour les fœtus de rates et de lapines qui avaient reçu cet agent en doses respectivement 4 et 2,7 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain (0,12mg/kg/jour, calculés en fonction de la surface corporelle du sujet [mg/m^2]). L'exposition de lapines et de rates à des doses plus fortes encore (13,5 fois plus élevées que la dose maximale recommandée chez l'humain) s'est traduite par la baisse de la survie fœtale et des manifestations de toxicité maternelle.

RÉFÉRENCES

1. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Know J, Lyne A, Scherer N. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *Pediatrics*, 2008; 121:e73-84.
2. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Donahue J, Lyne A. Long-term, open-label extension study of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. *CNS Spectr* 2008;13:1047-55.
3. Connor DF, Findling RL, Kollins SH, *et al.* Effects of guanfacine extended release on oppositional symptoms in children aged 6-12 years with Attention-Deficit Hyperactivity Disorder and oppositional symptoms: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *CNS Drugs* 2010;24:755-68.
4. Kisicki JC, Fiske K, Lyne A. Phase I, double-blind, randomized, placebo-controlled, dose-escalation study of the effects on blood pressure of abrupt cessation versus taper down of guanfacine extended-release tablets in adults aged 19 to 24 years. *Clin Ther* 2007;29:1967-79.
5. Sallee FR, Lyne A, Wigal T, McGough JJ. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:215-26.
6. Sallee FR, McGough J, Wigal T, Donahue J, Lyne A, Biederman J. Guanfacine extended release in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2009; 48:155-65.
7. Spencer TJ, Greenbaum M, Ginsberg LD, Murphy WR. Safety and effectiveness of coadministration of guanfacine extended release and psychostimulants in children and adolescents with Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol* 2009;19:501-10.
8. Wilens TE, Bukstein O, Brams M. A Controlled Trial of Extended-Release Guanfacine and Psychostimulants for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2012; 51:74-85.e2.
9. Wilens TE, Robertson B, Sikirica V, Harper L, Young JL, Bloomfield R, Lyne A, Rynkowski G, Cutler AJ. A randomized, placebo-controlled trial of guanfacine extended release in adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry* 2015; 54:916-25.e2.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

^{Pr}INTUNIV XR®*

Comprimés de chlorhydrate de guanfacine à libération prolongée

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie d'une « monographie de produit » publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada d'INTUNIV XR et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'INTUNIV XR. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament:

- INTUNIV XR peut faire partie du traitement global du TDAH. Le médecin peut également recommander des services de consultation psychologique ou une autre forme de thérapie pour vous/votre enfant.
- INTUNIV XR est un agoniste sélectif des récepteurs α_{2A} -adrénergiques, un médicament vendu sur ordonnance. Il renferme du chlorhydrate de guanfacine, qui est utilisé dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez les enfants âgés de 6 à 17 ans.

Les effets de ce médicament:

INTUNIV XR aide à accroître le niveau d'attention (y compris la capacité de suivre des consignes et d'accomplir une tâche) et à réduire le degré d'impulsivité et d'hyperactivité chez les patients atteints de TDAH.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

Vous/votre enfant ne devriez/devrait pas prendre INTUNIV XR dans les circonstances suivantes :

- si vous êtes/s'il est allergique à la guanfacine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition d'INTUNIV XR (voir la rubrique Les ingrédients non médicinaux).
- si votre enfant est âgé de moins de 6 ans.

L'ingrédient médicinal:

Chlorhydrate de guanfacine

Les ingrédients non médicinaux:

Acide fumarique, béténate de glycérol, cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique, crospovidone, hypromellose, lactose, povidone et vert PB-1763 (comprimés de 3 et 4mg seulement).

Les formes posologiques:

Comprimés dosés à 1mg, 2mg, 3mg et 4mg de guanfacine sous forme de chlorhydrate de guanfacine.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Les troubles suivants ont été signalés au cours de l'utilisation de médicaments contre le TDAH, tel qu'INTUNIV XR :

Troubles mentaux (psychiatriques):

- Apparition ou aggravation de pensées ou de sentiments suicidaires (penser à vous tuer ou avoir envie de le faire) et de gestes suicidaires (tentative de suicide, suicide)
- Apparition ou aggravation d'un trouble bipolaire, caractérisé par des sautes d'humeur extrêmes accompagnées de périodes de manie (excitation inhabituelle, hyperactivité ou absence d'inhibition) en alternance avec des périodes de dépression (sentiments de tristesse, de dévalorisation ou de désespoir)
- Apparition ou aggravation d'un comportement agressif ou hostile
- Apparition de symptômes psychotiques (p. ex., entendre des voix, croire à des choses qui n'existent pas, être suspicieux) ou de symptômes de manie (excitation inhabituelle, hyperactivité ou absence d'inhibition).

L'apparition ou l'aggravation de ces troubles mentaux pourrait être plus susceptible de se produire si votre enfant présente des troubles mentaux, connus ou non. Informez le médecin de votre enfant de tout trouble mental dont votre enfant est atteint ou encore de l'existence d'antécédents de suicide, de trouble bipolaire ou de dépression dans votre famille.

Un faible nombre de patients traités par des médicaments contre le TDAH peuvent, contrairement à leur habitude, se sentir agités, hostiles ou anxieux, ou avoir des pensées impulsives ou troublantes, par exemple avoir des idées suicidaires ou vouloir faire du tort à eux-mêmes ou à autrui. Les idées ou comportements suicidaires peuvent survenir à n'importe quel moment *durant* le traitement, en particulier au début de celui-ci ou lors des modifications de la dose, et également *après l'arrêt* du traitement par INTUNIV XR. **Si cela devait arriver à votre enfant, consultez immédiatement le médecin traitant. L'étroite surveillance d'un médecin s'impose en pareil cas.**

Appelez le médecin de votre enfant immédiatement si votre enfant présente de nouveaux symptômes mentaux ou une aggravation de ce type de symptômes pendant le traitement par INTUNIV XR, en particulier s'il s'agit des symptômes suivants : avoir des visions ou entendre des voix, croire à des choses qui n'existent pas ou qui sont étranges.

Consultez votre médecin, le médecin de votre enfant ou le pharmacien AVANT d'utiliser INTUNIV XR si :

- vous avez/votre enfant a un problème cardiaque (p. ex., une très faible fréquence cardiaque [pouls] ou

- un trouble du rythme cardiaque);
- vous vous êtes/votre enfant s'est déjà évanoui dans le passé ou le faites/fait encore;
- votre pression sanguine/celle de votre enfant est élevée ou basse;
- vous souffrez/votre enfant souffre d'une maladie du foie ou d'une maladie rénale;
- vous avez/votre enfant a des troubles mentaux, ou des antécédents familiaux de troubles mentaux tels que psychose, manie, maladie bipolaire, dépression ou suicide
- vous êtes/votre enfant est atteint d'une autre maladie quelconque;
- vous êtes/votre enfant est enceinte;
- vous/votre enfant allaitez/allaité ou prévoyez/prévoit le faire.

Vous devez/votre enfant doit éviter toute déshydratation ou exposition à une chaleur excessive durant votre/son traitement par INTUNIV XR.

Si vous avez un problème de poids pendant que vous ou que votre enfant prenez INTUNIV XR, parlez-en à votre médecin, au médecin de votre enfant ou à votre pharmacien.

Ne conduisez pas, ne faites pas fonctionner de la machinerie lourde et ne pratiquez pas d'activités qui comportent un danger tant que vous ne saurez pas quel effet INTUNIV XR a sur vous. INTUNIV XR peut altérer la pensée ou les habiletés motrices. Lorsqu'il est pris en association avec de l'alcool ou des médicaments qui causent de la somnolence et des étourdissements, INTUNIV XR peut aggraver ces effets.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Vous devez informer votre médecin, le médecin de votre enfant ou le pharmacien de tous les médicaments que vous prenez/votre enfant prend, y compris les médicaments prescrits par d'autres médecins, les médicaments ou les vitamines que vous achetez vous-même sans ordonnance, les produits utilisés en médecine douce et tout produit à base de plantes médicinales. Pendant le traitement par INTUNIV XR, ne prenez/donnez pas à votre enfant de nouveau médicament ni de nouveau produit à base de plantes médicinales avant d'en avoir parlé à votre médecin ou au médecin de votre enfant.

Il est particulièrement important de dire à votre médecin ou au médecin de votre enfant si vous prenez/votre enfant prend l'une ou l'autre des substances suivantes :

- médicaments qui peuvent modifier le métabolisme enzymatique (comme le kétoconazole, la rifampine);
- acide valproïque;
- médicaments qui agissent sur le fonctionnement du cœur (p. ex., allongement de l'intervalle QT, pouls et pression sanguine);
- agents qui donnent envie de dormir (sédatifs);
- médicaments provoquant le sommeil utilisés pour l'anesthésie précédant une chirurgie ou pour le traitement de l'insomnie (hypnotiques);

- médicaments utilisés comme tranquillisants (benzodiazépines);
- médicaments utilisés comme dépresseurs du système nerveux central (barbituriques);
- médicaments utilisés pour le traitement de la psychose (antipsychotiques);
- alcool;
- autres médicaments contre le TDAH;
- tout médicament pouvant porter atteinte aux valvules cardiaques.

Vous devez savoir quels médicaments vous prenez/prend votre enfant. Gardez toujours sur vous une liste de ces médicaments afin de pouvoir la montrer au médecin et au pharmacien à chaque visite.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

- Vous devez/votre enfant doit prendre INTUNIV XR exactement comme votre/son médecin l'a indiqué.
- Vous ne devez/votre enfant ne doit pas cesser de prendre INTUNIV XR sans consulter d'abord votre/son médecin.
- INTUNIV XR doit être pris une fois par jour, seul ou avec le psychostimulant prescrit par votre/son médecin pour traiter le TDAH. Le médecin vous dira quand vous devez/votre enfant doit prendre INTUNIV XR et le psychostimulant.
- INTUNIV XR ne doit pas être pris avec un repas riche en matières grasses.

Dose habituelle:

La dose initiale recommandée est de 1 comprimé à 1mg, 1 fois par jour. INTUNIV XR doit être avalé tel quel avec une petite quantité de liquide. Ne pas écraser, croquer, briser ni couper les comprimés avant de les avaler.

L'augmentation de la dose doit se faire par paliers de 1mg par semaine au maximum. La dose quotidienne totale varie de 1 à 7mg.

Pour que vous profitiez/votre enfant profite pleinement des bienfaits d'INTUNIV XR, il est important que vous preniez/qu'il prenne ce médicament exactement comme votre/son médecin l'a indiqué. Le médecin peut adapter la dose de médicament jusqu'à ce qu'elle soit appropriée pour vous/votre enfant.

Surdose:

En case de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Le surdosage peut se manifester par les symptômes suivants : basse pression sanguine, hausse de la pression sanguine initiale,

ralentissement du rythme cardiaque (bradycardie), somnolence (léthargie) et difficulté à respirer (dépression respiratoire).

Si un enfant ou un adolescent devient léthargique, il faudra le mettre sous observation afin de dépister l'apparition de symptômes plus graves comme le ralentissement du rythme cardiaque et une baisse de la pression, parce que ces symptômes peuvent mettre du temps à apparaître.

Dose oubliée:

Si vous sautez/votre enfant saute au moins deux doses de suite, parlez-en à votre/son médecin. Il est recommandé de reprendre le traitement à la plus faible dose possible sous la supervision du médecin.

Interruption du traitement:

Vous ne devez/votre enfant ne doit pas cesser de prendre INTUNIV XR sans consulter d'abord votre/son médecin pour savoir comment cesser la prise du médicament. L'abandon du traitement par INTUNIV XR du jour au lendemain peut entraîner une hausse marquée de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (pouls). Des symptômes de retrait (hypertension et accélération de la fréquence cardiaque) peuvent se manifester quelques jours ou quelques semaines après une interruption abrupte du traitement par INTUNIV XR. Ces symptômes peuvent être associés à des maux de tête, à un état de confusion, à de la nervosité, à de l'agitation et à des tremblements, et il peut être nécessaire de consulter immédiatement un médecin.

Ces effets sur la tension artérielle et la fréquence cardiaque peuvent être accrus si vous prenez/votre enfant prend un psychostimulant en plus d'INTUNIV XR.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

En plus des effets souhaités, un médicament peut causer certains effets secondaires. Les effets secondaires suivants ne se manifesteront peut-être pas tous. S'ils survenaient, consultez votre médecin ou le médecin de votre enfant.

Voici les effets secondaires les plus fréquents :

- Somnolence, difficultés à dormir
- Fatigue, étourdissements
- Mal de tête
- Nausées, douleur à l'estomac
- Diminution de l'appétit

Vous devez/votre enfant doit s'abstenir d'entreprendre des activités exigeant de la vigilance, comme conduire, faire de la bicyclette, faire fonctionner des machines ou pratiquer d'autres activités dangereuses, tant qu'il n'est pas certain qu'INTUNIV XR n'a pas d'effets négatifs sur votre/sa vigilance.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES: FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

| Symptôme / effet | | Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien | | Consultez un médecin immédiatement |
|--------------------|--|---|-------------------|------------------------------------|
| | | Seulement pour les effets secondaires graves | Dans tous les cas | |
| Fréquent | Basse pression sanguine Somnolence | | √ √ | |
| Peu fréquent | Faible fréquence cardiaque (pouls) Évanouissement Convulsions | | √ √ √ | |
| Fréquence inconnue | Réaction allergique : éruption cutanée, démangeaisons, urticaire, enflure de la face, du nez, des lèvres ou de la langue, difficulté à respirer ou à avaler, étourdissements | | | √ |
| Fréquence inconnue | Nouveaux symptômes psychotiques ou maniaques : -Paranoïa, délire Hallucinations : Voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas -Manie : Sensation d'excitation inhabituelle, hyperactivité, absence d'inhibition (voir la rubrique Mises en garde et Précautions) | | √ √ √ | |
| | Comportement agressif ou hostilité | | √ | |
| | Comportement suicidaire : Pensées ou gestes visant à se faire mal ou à se tuer (voir la rubrique Mises en garde et Précautions) | | | √ |

| Symptôme / effet | Consultez immédiatement votre médecin ou votre pharmacien | | Consultez un médecin immédiatement |
|--|---|--|------------------------------------|
| Hypertension (haute pression) après une interruption abrupte du traitement par INTUNIV XR) : Maux de tête, état de confusion, nervosité, agitation, tremblements | | | √ |

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise d'INTUNIV XR, veuillez communiquer avec votre médecin, le médecin de votre enfant ou le pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver à une température de 25°C (77°F); un écart se situant entre 15 et 30°C (de 59 à 86°F) est acceptable. Garder hors de la vue et de la portée des enfants.

DÉCLARATION DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir :
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au: Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 1908C
Ottawa (Ontario) K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES ENSEIGNEMENTS

Si vous avez besoin de renseignements supplémentaires sur INTUNIV XR :

- Parlez à votre professionnel de la santé
- Obtenez la monographie de produit complète préparée à l'intention des professionnels de la santé et qui comprend les Renseignements pour le consommateur en consultant le site Web de Santé Canada <http://hc-sc.gc.ca>, le site Web du fabricant www.shirecanada.com ou en appelant au 1-800-268-2772.

Shire Pharma Canada ULC a rédigé ce dépliant.
 22, rue Adelaide Ouest, bureau 3800
 Toronto, Ontario M5H 4E3

Dernière révision : 23 janvier 2019

*INTUNIV XR est une marque de commerce déposée de Shire LLC, une filiale de Shire plc.
 © 2018 Shire Pharma Canada ULC. Tous droits réservés.