ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Intuniv 1 mg, comprimés à libération prolongée
Intuniv 2 mg, comprimés à libération prolongée
Intuniv 3 mg, comprimés à libération prolongée
Intuniv 4 mg, comprimés à libération prolongée

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Comprimé à libération prolongée de 1 mg d'Intuniv

Chaque comprimé contient du chlorhydrate de guanfacine équivalant à 1 mg de guanfacine.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 22,41 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Comprimé à libération prolongée de 2 mg d'Intuniv

Chaque comprimé contient du chlorhydrate de guanfacine équivalant à 2 mg de guanfacine.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 44,82 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Comprimé à libération prolongée de 3 mg d'Intuniv

Chaque comprimé contient du chlorhydrate de guanfacine équivalant à 3 mg de guanfacine.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé contient 37,81 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Comprimé à libération prolongée de 4 mg d'Intuniv

Chaque comprimé contient du chlorhydrate de guanfacine équivalant à 4 mg de guanfacine.

Excipient à effet notoire :
Chaque comprimé de 4 mg contient 50,42 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

Comprimé à libération prolongée de 1 mg d'Intuniv

Comprimés ronds blancs à blanc cassé mesurant 7,14 mm, portant l'inscription « 1MG » gravée sur une face et « 503 » sur l'autre face.

Comprimé à libération prolongée de 2 mg d'Intuniv

Comprimés ovales blancs à blanc cassé mesurant 12,34 mm x 6,10 mm, portant l'inscription « 2MG » gravée sur une face et « 503 » sur l'autre face.

Comprimé à libération prolongée de 3 mg d'Intuniv

Comprimés ronds verts mesurant 7,94 mm portant l'inscription « 3MG » gravée sur une face et « 503 » sur l'autre face.

Comprimé à libération prolongée de 4 mg d'Intuniv

Comprimés ovales verts mesurant 12,34 mm x 6,10 mm, portant l'inscription « 4MG » gravée sur une face et « 503 » sur l'autre face.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Intuniv est indiqué dans le traitement du trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH) des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans inclus chez qui les médicaments psychostimulants ne sont pas adaptés, n'ont pas été tolérés et/ou efficaces.

Intuniv doit être utilisé dans le cadre d'une prise en charge globale du TDAH comprenant typiquement des mesures psychologiques, éducatives et sociales.

4.2 Posologie et mode d'administration

Le traitement doit être instauré sous la surveillance d'un médecin spécialiste des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Dépistage avant le traitement

Avant de prescrire le médicament, une évaluation initiale doit être réalisée afin d'identifier les patients présentant un risque accru de somnolence et de sédation, d'hypotension et de bradycardie, d'allongement de l'intervalle QT ou d'arythmies, de prise de poids ou d'obésité. Cette évaluation doit comprendre l'état cardiovasculaire du patient, incluant la pression artérielle et la fréquence cardiaque, une anamnèse complète documentant les traitements concomitants, les troubles ou symptômes médicaux et psychiatriques associés passés et présents, les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué. Une mesure précise du poids et de la taille avant le traitement doit être réalisée et inscrite sur une courbe de croissance (voir rubrique 4.4).

Posologie

Une titration prudente de la dose et une surveillance s'imposent au début du traitement car l'amélioration clinique et les risques de plusieurs effets indésirables cliniquement importants (syncope, hypotension, bradycardie, somnolence et sédation) sont liés à la dose et à l'exposition. Les patients doivent être avertis qu'une somnolence et une sédation peuvent survenir, en particulier en début de traitement ou lors des augmentations de la dose. Si la somnolence et la sédation sont jugées cliniquement préoccupantes ou sont persistantes, une diminution de la dose ou l'arrêt du traitement doivent être envisagés.

Chez tous les patients, la dose initiale recommandée est de 1 mg de guanfacine par voie orale une fois par jour.

La dose peut être ajustée par paliers de 1 mg au maximum par semaine. La dose doit être ajustée au cas par cas en fonction de la réponse et de la tolérance du patient.

En fonction de la réponse du patient et sa tolérance à la guanfacine, la dose d'entretien recommandée est de 0,05 à 0,12 mg/kg par jour. Le schéma de titration de la dose recommandé chez les enfants et adolescents est présenté ci-dessous (voir tableaux 1 et 2). Après la dose initiale, la dose peut être ajustée (augmentée ou diminuée) à tout moment à l'intervalle d'une semaine jusqu'à la dose maximale tolérée dans la fourchette des doses optimales recommandées par rapport au poids, en fonction du jugement clinique de la réponse et de la tolérance.

Surveillance pendant la titration

Pendant la période de titration de la dose, des contrôles doivent être effectués une fois par semaine afin de détecter des signes et symptômes de somnolence et de sédation, d'hypotension et de bradycardie.

Surveillance continue

Pendant la première année de traitement, le patient doit être évalué au moins tous les trois mois afin de détecter :

- des signes et symptômes de :
  - somnolence et sédation,
  - hypotension,
  - bradycardie,
- une prise de poids/un risque d'obésité.

Il est recommandé de mettre en place un suivi clinique pendant cette période. Par la suite, des contrôles doivent être effectués tous les six mois, avec une surveillance plus fréquente en cas d'ajustement de la dose (voir rubrique 4.4).

Tableau 1

Schéma de titration de la dose chez les enfants âgés de 6 à 12 ans				
Intervalle de poids	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4
≥ 25 kg Dose maximale = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tableau 2

Schéma de titration de la dose chez les adolescents (âgés de 13 à 17 ans)							
Intervalle de poids[a]	Semaine 1	Semaine 2	Semaine 3	Semaine 4	Semaine 5	Semaine 6	Semaine 7
34 à 41,4 kg Dose maximale = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5 à 49,4 kg Dose maximale = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5 à 58,4 kg Dose maximale = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
≥ 58,5 kg Dose maximale = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg[b]

[a] Les adolescents doivent peser au moins 34 kg.
[b] Chez les adolescents pesant 58,5 kg et plus, la dose peut être augmentée à 7 mg/jour lorsque le patient a terminé au moins une semaine de traitement à la dose de 6 mg/jour et après une évaluation approfondie par le médecin de l'efficacité et de la tolérance du traitement.

En cas d'administration de guanfacine pendant de longues périodes (plus de 12 mois), l'utilité du traitement par la guanfacine devra être réévaluée tous les trois mois pendant la première année, puis au moins une fois par an selon l'appréciation clinique du médecin (voir rubrique 4.4), et des périodes sans traitement devront être envisagées afin d'évaluer le fonctionnement du patient en l'absence de celui-ci, de préférence pendant les vacances scolaires.

Diminution de la dose et arrêt du traitement

Les patients ou personnes en charge doivent être informés que le traitement par la guanfacine ne doit pas être arrêté sans l'avis de leur médecin.

En cas d'arrêt du traitement, la dose doit être diminuée progressivement par paliers de 1 mg au maximum tous les 3 à 7 jours et la pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées afin de minimiser d'éventuels effets de sevrage, en particulier des augmentations de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque (voir rubrique 4.4).

Dans une étude du maintien de l'efficacité, après le relais de la guanfacine par le placebo, 7/158 patients (4,4 %) ont présenté des augmentations de la pression artérielle supérieures à 5 mmHg et supérieures au 95e centile pour l'âge, le sexe et la stature (voir rubriques 4.8 et 5.1).

Oubli d'une dose

En cas d'oubli d'une dose, prenez la dose habituelle le lendemain. En cas d'oubli de deux doses consécutives ou plus, une nouvelle titration est recommandée en fonction de la tolérance du patient à la guanfacine.

Relais d'autres formulations de guanfacine

Le relais par des comprimés de guanfacine à libération immédiate ne doit pas être effectué sur une base mg/mg du fait des profils pharmacocinétiques différents.

Populations particulières

Adultes et sujets âgés

La sécurité et l'efficacité de la guanfacine chez les adultes et les sujets âgés atteints de TDAH n'ont pas été établies. La guanfacine ne doit donc pas

être utilisée dans ces populations.

Insuffisance hépatique

Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique (voir rubrique 5.2).
L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la guanfacine dans la population pédiatrique (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans) n'a pas été évalué.

Insuffisance rénale

Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG compris entre 29 et 15 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min) ou chez les patients dialysés.
L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la guanfacine dans la population pédiatrique (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans) n'a pas été évalué (voir rubrique 5.2).

Enfants âgés de moins de 6 ans

La sécurité et l'efficacité de la guanfacine chez les enfants âgés de moins de 6 ans n'ont pas encore été établies. Aucune donnée n'est disponible.

Patients traités par des inhibiteurs ou des inducteurs du CYP3A4 et du CYP3A5

Un effet significatif des inhibiteurs des CYP3A4/5 sur la pharmacocinétique de la guanfacine a été observé en cas d'administration concomitante avec de tels produits. Un ajustement de la dose est recommandé en cas d'association avec des inhibiteurs modérés ou puissants des CYP3A4/5 (par exemple kétoconazole, jus de pamplemousse) ou avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple carbamazépine) (voir rubrique 4.5).

En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A, une réduction de 50 % de la dose de guanfacine est recommandée. Compte tenu de la variabilité de l'effet de l'interaction, une titration supplémentaire de la dose peut être nécessaire (voir ci-dessus).

En cas d'association de la guanfacine avec des inducteurs enzymatiques puissants, une nouvelle titration jusqu'à une dose quotidienne maximale de 7 mg peut être envisagée si nécessaire. En cas d'arrêt du traitement inducteur enzymatique, une nouvelle titration est recommandée au cours des semaines suivantes, afin de réduire la dose de guanfacine (voir rubrique 4.5).

Mode d'administration

Voie orale.

La guanfacine doit être prise une fois par jour, le matin ou le soir. Les comprimés ne doivent pas être écrasés, croqués ou fractionnés avant l'administration car la vitesse de libération de la guanfacine serait augmentée.

Le traitement n'est recommandé que chez les enfants qui peuvent avaler les comprimés entiers sans difficultés.

La guanfacine peut être prise au cours ou en dehors des repas, mais ne doit pas être administrée avec des repas à haute teneur en graisses en raison de l'augmentation de l'exposition (voir rubriques 4.5 et 5.2).

La guanfacine ne doit pas être administrée avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hypotension, bradycardie et syncope
La guanfacine peut provoquer une syncope, une hypotension et une bradycardie. Une syncope peut comporter des risques de chute ou d'accident susceptible d'entraîner de graves blessures (voir rubriques 4.7 et 4.8).

Avant l'instauration du traitement, une évaluation de l'état cardiovasculaire du patient, incluant les paramètres de fréquence cardiaque et de pression artérielle et les antécédents familiaux de mort subite d'origine cardiaque ou de décès inexpliqué doit être réalisée afin d'identifier les patients présentant un risque accru d'hypotension, de bradycardie et d'allongement de l'intervalle QT ou un risque d'arythmies. Les mesures de la fréquence cardiaque et de la pression artérielle doivent être poursuivies une fois par semaine pendant les périodes de titration et de stabilisation de la dose, puis au moins tous les trois mois pendant la première année, selon l'appréciation clinique du médecin. Par la suite, des contrôles doivent être effectués tous les six mois, avec une surveillance plus fréquente après tout ajustement de la dose.

La prudence est recommandée lors du traitement par guanfacine chez des patients ayant des antécédents d'hypotension, de bloc cardiaque, de bradycardie ou de maladie cardiovasculaire ou chez les patients ayant des antécédents de syncope ou présentant un état susceptible de les prédisposer aux syncopes, par exemple hypotension, hypotension orthostatique, bradycardie ou déshydratation. La prudence est également recommandée en cas d'administration chez des patients recevant un traitement concomitant par des antihypertenseurs ou par d'autres médicaments

pouvant entraîner une diminution de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque ou majorer le risque de syncope (voir rubrique 4.5). Il doit être recommandé aux patients de boire abondamment.

Augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque après l'arrêt du traitement

La pression artérielle et la fréquence cardiaque peuvent augmenter après l'arrêt du traitement par guanfacine. Depuis la commercialisation, de très rares cas d'encéphalopathie hypertensive ont été rapportés après l'arrêt brutal du traitement (voir rubrique 4.8). Pour minimiser le risque d'augmentation de la pression artérielle après l'arrêt du traitement, la dose quotidienne totale doit être diminuée progressivement par paliers de 1 mg au maximum tous les 3 à 7 jours (voir rubrique 4.2). La pression artérielle et la fréquence cardiaque doivent être surveillées lors d'une réduction de la dose ou de l'arrêt du traitement.

Intervalle QTc

Dans les études de phases II et III randomisées en double aveugle en monothérapie, des augmentations de l'intervalle QTc corrigé selon les formules de Fridericia et de Bazett représentant une variation > 60 ms par rapport à la valeur initiale ont été observées chez respectivement 0 (0 %) et 2 (0,3%) des patients recevant le placebo et 1 (0,1 %) et 1 (0,1 %) des patients traités par la guanfacine.

Depuis la commercialisation, des cas de prolongation de l'intervalle QT/QTc ont été rapportés (voir rubrique 4.8). En cas de prolongation de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme, il peut être envisagé, en fonction du jugement clinique, de réduire la dose ou d'arrêter le traitement (voir rubrique 4.2).

La guanfacine doit être prescrite avec précaution chez les patients ayant des antécédents connus d'allongement de l'intervalle QT, des facteurs de risque de torsades de pointe (par exemple bloc cardiaque, bradycardie, hypokaliémie) ou chez les patients recevant des médicaments connus pour entraîner un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5). Un bilan cardiaque supplémentaire doit être réalisé chez ces patients selon l'appréciation clinique du médecin (voir rubrique 4.8).

Sédation et somnolence

La guanfacine peut provoquer une somnolence et une sédation, principalement en début de traitement, qui peuvent généralement durer deux à trois semaines, et plus longtemps dans certains cas. Il est donc recommandé de surveiller étroitement les patients, avec des contrôles hebdomadaires pendant les périodes de titration et de stabilisation de la dose (voir rubrique 4.2), puis tous les trois mois durant la première année, selon l'appréciation clinique du médecin. Avant d'administrer la guanfacine avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (tels que l'alcool, les sédatifs, les phénothiazines, les barbituriques ou les benzodiazépines), il convient de tenir compte de la possibilité d'effets sédatifs additifs (voir rubrique 4.5). Les patients ne doivent pas boire d'alcool pendant le traitement par guanfacine.

Les patients doivent être informés du risque lié à l'utilisation de machines, de conduite automobile ou de bicyclette jusqu'à ce qu'ils appréhendent leur réaction au traitement par guanfacine (voir rubrique 4.7).

Idées suicidaires

Des comportements de type suicidaire (notamment des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides) ont été rapportés depuis la commercialisation chez les patients traités par guanfacine. Dans la plupart des cas, les patients présentaient des affections psychiatriques sous-jacentes. Il est donc recommandé aux aidants et aux médecins de surveiller les signes de comportements suicidaires chez les patients, notamment lors de l'instauration/l'optimisation et l'arrêt du médicament. Les patients et les aidants doivent être invités à signaler à tout moment à leur professionnel de santé toutes pensées ou sentiments angoissants.

Agressivité

Un comportement agressif ou hostile ont été rapportés dans les essais cliniques et depuis la commercialisation de la guanfacine. Les patients traités par guanfacine doivent être surveillés pour l'apparition d'un comportement agressif ou hostile.

Effets sur la taille, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC)

Les enfants et adolescents traités par guanfacine peuvent présenter une augmentation de l'IMC. Par conséquent, la taille, le poids et l'IMC doivent être contrôlés avant l'instauration du traitement puis tous les trois mois durant la première année, selon l'appréciation clinique du médecin. Par la suite, des contrôles doivent être effectués tous les six mois, avec une surveillance plus fréquente après tout ajustement de la dose.

Excipients

Intuniv contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit total en lactase ou de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Lorsque la guanfacine est administrée en association avec des inhibiteurs ou des inducteurs des CYP3A4/5, les concentrations plasmatiques de guanfacine peuvent être augmentées ou diminuées, ce qui peut modifier l'efficacité et la sécurité de la guanfacine. La guanfacine peut augmenter les concentrations plasmatiques des médicaments co-administrés métabolisés par les CYP3A4/5 (voir rubriques 4.2, 4.4 et 5.2).

La guanfacine est un inhibiteur *in vitro* du MATE1 et la pertinence clinique de l'inhibition du MATE1 ne peut être exclue. L'administration de la guanfacine en association avec des substrats du MATE1 pourrait provoquer une augmentation des concentrations plasmatiques de ces médicaments. De plus, d'après les études *in vitro*, la guanfacine pourrait être un inhibiteur d'OCT1 à des concentrations maximales dans la veine porte. L'administration concomitante de guanfacine et de substrats d'OCT1 présentant un T_{max} similaire (par exemple la metformine) pourrait provoquer des augmentations de la C_{max} de ces médicaments.

L'effet pharmacodynamique de la guanfacine peut être additif en cas d'association avec d'autres médicaments connus pour entraîner une sédation, une hypotension ou un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.4).

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte. Cependant, les résultats devraient être similaires chez les enfants et adolescents de la tranche d'âge dans laquelle le médicament est indiqué.

Médicaments allongeant l'intervalle QT

La guanfacine entraîne une diminution de la fréquence cardiaque. Compte tenu de l'effet de la guanfacine sur la fréquence cardiaque, son association avec des médicaments entraînant un allongement de l'intervalle QT n'est généralement pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP3A5

Des précautions s'imposent en cas d'administration de guanfacine chez des patients recevant le kétoconazole et d'autres inhibiteurs modérés et puissants des CYP3A4/5 ; une réduction de la dose de guanfacine dans l'intervalle posologique recommandé est conseillée (voir rubrique 4.2). L'administration concomitante de la guanfacine et d'inhibiteurs modérés et puissants des CYP3A4/5 augmente les concentrations plasmatiques de la guanfacine et majore le risque d'effets indésirables tels qu'hypotension, bradycardie et sédation. Une augmentation substantielle de la vitesse d'absorption et de l'exposition de la guanfacine a été observée en cas d'administration avec le kétoconazole ; la concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition (ASC) de la guanfacine étaient augmentées de 2 et 3 fois respectivement. D'autres inhibiteurs des CYP3A4/5 peuvent avoir un effet comparable ; se reporter au tableau 3 pour une liste d'exemples d'inhibiteurs modérés et puissants des CYP3A4/5 ; cette liste n'est pas exhaustive.

Inducteurs du CYP3A4

Chez les patients traités par guanfacine en association avec un inducteur du CYP3A4, une augmentation de la dose de guanfacine dans l'intervalle posologique recommandé est conseillée (voir rubrique 4.2). Une diminution significative de la vitesse d'absorption et de l'exposition de la guanfacine a été observée en cas d'administration concomitante avec la rifampicine, un inducteur du CYP3A4. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'exposition (ASC) de la guanfacine étaient diminuées de 54 % et 70 % respectivement. D'autres inducteurs du CYP3A4 peuvent avoir un effet comparable ; se reporter au tableau 3 pour une liste d'exemples d'inducteurs des CYP3A4/5 ; cette liste n'est pas exhaustive.

Tableau 3

Inhibiteurs modérés des CYP3A4/5	**Inhibiteurs puissants des CYP3A4/5**	**Inducteurs du CYP3A4**
Aprépitant	Bocéprévir	Bosentan
Atazanavir	Chloramphénicol	Carbamazépine
Ciprofloxacine	Clarithromycine	Éfavirenz
Crizotinib	Indinavir	Étravirine
Diltiazem	Itraconazole	Modafinil
Érythromycine	Kétoconazole	Névirapine
Fluconazole	Posaconazole	Oxcarbazépine
Fosamprénavir	Ritonavir	Phénobarbital
Imatinib	Saquinavir	Phénytoïne
Vérapamil	Suboxone	Primidone
Jus de pamplemousse	Telaprévir	Rifabutine
	Télithromycine	Rifampicine
		Millepertuis
Voir la rubrique 4.2 pour des recommandations posologiques supplémentaires.		

Acide valproïque

Les concentrations d'acide valproïque peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec la guanfacine. Le mécanisme de cette interaction n'est pas connu, mais la guanfacine et l'acide valproïque étant tous deux métabolisés par glucuroconjugaison, une inhibition compétitive est possible. En cas d'association de guanfacine et d'acide valproïque, les patients doivent être surveillés pour détecter de possibles effets additifs sur le système nerveux central (SNC) et une surveillance des concentrations sériques d'acide valproïque doit être envisagée. Des ajustements de la dose d'acide valproïque et de guanfacine peuvent être indiqués en cas d'administration concomitante.

Médicaments antihypertenseurs

La prudence doit être exercée en cas d'association de la guanfacine avec des médicaments antihypertenseurs en raison de la possibilité d'effets pharmacodynamiques additifs tels qu'hypotension et syncope (voir rubrique 4.4).

Produits dépresseurs du SNC

La prudence doit être exercée en cas d'administration de la guanfacine avec des produits dépresseurs du SNC (par exemple alcool, sédatifs, hypnotiques, benzodiazépines, barbituriques et antipsychotiques) en raison de la possibilité d'effets pharmacodynamiques additifs tels que sédation et somnolence (voir rubrique 4.4).

Méthylphénidate par voie orale

Dans une étude d'interactions, il n'a pas été observé d'effet sur les pharmacocinétiques de la guanfacine et du chlorhydrate de méthylphénidate-OROS (système de libération par phénomène osmotique) à libération prolongée, lorsqu'ils étaient administrés en association.

Dimésylate de lisdexamphétamine

Dans une étude d'interactions, l'administration concomitante de guanfacine et de dimésylate de lisdexamphétamine a entraîné une augmentation de 19 % de la concentration plasmatique maximale de guanfacine, tandis que l'exposition (ASC) était augmentée de 7 %. Il n'est pas attendu que ces petites variations soient cliniquement significatives. Dans cette étude, aucun effet sur l'exposition à la D-amphétamine n'a été observé après l'administration concomitante de guanfacine et de dimésylate de lisdexamphétamine.

Interactions avec les aliments

La guanfacine ne doit pas être administrée avec des repas à haute teneur en graisses en raison de l'augmentation de l'exposition, car ceux-ci ont un effet significatif sur l'absorption de la guanfacine (voir rubrique 4.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'utilisation de la guanfacine chez la femme enceinte.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

La guanfacine n'est pas recommandée pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Allaitement

On ne sait pas si la guanfacine et ses métabolites sont excrétés dans le lait maternel.

Les données pharmacodynamiques et toxicologiques disponibles chez l'animal ont mis en évidence l'excrétion de la guanfacine et de ses métabolites dans le lait (voir rubrique 5.3). Par conséquent, un risque pour les nourrissons allaités ne peut être exclu.

Une décision doit être prise soit d'interrompre l'allaitement soit d'interrompre/de s'abstenir du traitement avec la guanfacine en prenant en compte le bénéfice de l'allaitement pour l'enfant au regard du bénéfice du traitement pour la femme.

Fertilité

Il n'existe pas de données ou il existe des données limitées sur l'effet de la guanfacine sur la fertilité humaine.

Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence un effet sur la fertilité mâle (voir rubrique 5.3).

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

La guanfacine peut avoir une influence modérée à importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.
La guanfacine peut provoquer des sensations vertigineuses et une somnolence. Ces effets surviennent essentiellement en début de traitement et peuvent être moins fréquents avec la poursuite du traitement. Des syncopes ont également été observées.
Les patients doivent être informés de ces effets possibles et avertis que s'ils surviennent, ils doivent éviter ces activités (voir rubrique 4.4).

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés sont : somnolence (40,6 %), céphalées (27,4 %), fatigue (18,1 %), douleur abdominale haute (12,0 %) et sédation (10,2 %). Les effets indésirables les plus graves fréquemment rapportés sont : hypotension (3,2 %), prise de poids (2,9 %), bradycardie (1,5 %) et syncope (0,7 %). Les effets indésirables de somnolence et de sédation sont survenus principalement en début de traitement ; ils peuvent généralement durer deux à trois semaines, et plus longtemps dans certains cas.

Liste tabulée des effets indésirables

Le tableau ci-dessous présente tous les effets indésirables observés dans les études cliniques et rapportés dans le cadre de notifications spontanées. Tous les effets indésirables rapportés après la commercialisation sont présentés en *italique.*

Les fréquences sont définies comme suit :
très fréquent (≥ 1/10) ;
fréquent (≥ 1/100, < 1/10) ;
peu fréquent (≥ 1/1 000, < 1/100) ;
rare (≥ 1/10 000, < 1/1 000) ;
très rare (< 1/10 000) et
fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 4. Effets indésirables	
Classe de systèmes d'organes Effet indésirable	**Catégorie de fréquence**
Affections du système immunitaire	
Hypersensibilité	Peu fréquent
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Diminution de l'appétit	Fréquent
Affections psychiatriques	
Dépression	Fréquent
Anxiété	Fréquent
Labilité émotionnelle	Fréquent
Insomnie	Fréquent
Insomnie de milieu de nuit	Fréquent
Cauchemars	Fréquent
Agitation	Peu fréquent
Agressivité	Peu fréquent
Hallucinations	Peu fréquent
Affections du système nerveux	
Somnolence	Très fréquent
Céphalées	Très fréquent
Sédation	Fréquent

Sensations vertigineuses	Fréquent
Léthargie	Fréquent
Convulsions	Peu fréquent
Syncope/perte de conscience	Peu fréquent
Vertiges orthostatiques	Peu fréquent
Hypersomnie	Rare
Affections cardiaques	
Bradycardie	Fréquent
Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré	Peu fréquent
Tachycardie	*Peu fréquent*
Arythmie sinusale	Peu fréquent
Affections vasculaires	
Hypotension	Fréquent
Hypotension orthostatique	Fréquent
Pâleur	Peu fréquent
Hypertension artérielle	Rare
Encéphalopathie hypertensive	*Très rare*
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Asthme	Peu fréquent
Affections gastro-intestinales	
Douleurs abdominales	Très fréquent
Vomissements	Fréquent
Diarrhée	Fréquent
Nausées	Fréquent
Constipation	Fréquent
Gêne abdominale/gastrique	Fréquent
Sécheresse buccale	Fréquent
Dyspepsie	Peu fréquent
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Éruption cutanée	*Fréquent*

Prurit	*Peu fréquent*
Affections du rein et des voies urinaires	
Énurésie	Fréquent
Pollakiurie	Peu fréquent
Affections des organes de reproduction et du sein	
Dysérection	*Fréquence indéterminée*
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	
Fatigue	Très fréquent
Irritabilité	Fréquent
Asthénie	Peu fréquent
Douleur thoracique	Peu fréquent
Malaise	Rare
Investigations	
Diminution de la pression artérielle	Fréquent
Prise de poids	Fréquent
Intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme	Peu fréquent
Augmentation de la pression artérielle	Peu fréquent
Diminution de la fréquence cardiaque	Peu fréquent
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent

Description de certains effets indésirables

Somnolence/sédation, hypotension, bradycardie et syncope

Chez l'ensemble des patients traités par la guanfacine, une somnolence a été rapportée chez 40,6 % et une sédation chez 10,2 % des patients. Une bradycardie est survenue chez 1,5 % de tous les patients traités par la guanfacine, une hypotension chez 3,2 % et une syncope chez 0,7 % des patients. L'incidence de somnolence/sédation et d'hypotension a été plus élevée au cours des premières semaines de traitement et a diminué progressivement ensuite.

Effets sur la taille, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC)

Le suivi attentif de la taille semble indiquer que les enfants et adolescents traités par guanfacine dans l'étude (traitement pendant 7 jours par semaine pendant toute l'année) ont présenté sur un an une variation moyenne de 4,3 du percentile de l'IMC normalisé pour l'âge et le sexe par rapport à la valeur initiale (les percentiles moyens lors de l'inclusion et au 12ème mois étaient de respectivement 68,3 et 73,1). Par conséquent, dans le cadre de la surveillance de routine, la taille, le poids et l'IMC doivent être contrôlés au début du traitement et tous les trois mois durant la première année, puis tous les six mois, selon l'appréciation clinique du médecin et en tenant à jour une courbe de croissance.

Prolongation de l'intervalle QT/QTc

L'effet de deux doses de guanfacine à libération immédiate (4 mg et 8 mg) sur l'intervalle QT a été évalué dans une étude croisée randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo et comparateur actif, menée chez des volontaires sains adultes. Il a été observé une augmentation de l'intervalle QTc moyen avec les deux doses. La pertinence clinique de cette observation n'est pas connue.

Dans les études de phases II et III randomisées en double aveugle en monothérapie, des augmentations de l'intervalle QTc corrigé selon les formules de Fridericia et de Bazett représentant une variation > 60 ms par rapport à la valeur initiale ont été observées chez respectivement 0 (0 %)

et 2 (0,3%) des patients recevant le placebo et 1 (0,1 %) et 1 (0,1 %) des patients traités par guanfacine.

Depuis la commercialisation, des cas de prolongation de l'intervalle QT/QTc ont été rapportés, qui se sont normalisés après la réduction de la dose ou l'arrêt du traitement par guanfacine (voir rubrique 4.4).

Augmentation de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque après l'arrêt du traitement

La pression artérielle et la fréquence cardiaque peuvent augmenter après l'arrêt du traitement par guanfacine. Depuis la commercialisation, de très rares cas d'encéphalopathie hypertensive ont été rapportés après l'arrêt brutal de la guanfacine (voir rubrique 4.4).

Dans une étude du maintien de l'efficacité menée chez des enfants et adolescents, des augmentations de la pression artérielle systolique et diastolique d'environ 3 mmHg et 1 mmHg respectivement par rapport aux valeurs initiales ont été observées après l'arrêt de la guanfacine. Cependant, les patients peuvent présenter des augmentations plus importantes que celles qui sont reflétées par les variations moyennes. Les augmentations de la pression artérielle ont été observées chez certains patients à la fin de la période de suivi, qui allait de 3 à 26 semaines après la dernière dose (voir rubriques 4.2 et 5.1).

Patients adultes

La guanfacine n'a pas été étudiée chez les patients adultes atteints de TDAH.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via :

Belgique
Agence fédérale des médicaments et des produits de santé
www.afmps.be
Division Vigilance:
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg
Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé
Site internet : www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Les signes et symptômes d'un surdosage peuvent comprendre une hypotension, une hypertension initiale, une bradycardie, une léthargie, un intervalle QT prolongé à l'électrocardiogramme et une dépression respiratoire. Une instabilité hémodynamique a également été associée à un surdosage de guanfacine équivalent à trois fois la dose quotidienne recommandée. La prise en charge d'un surdosage de guanfacine doit reposer sur la surveillance et le traitement de ces signes et symptômes.

Les patients pédiatriques (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans inclus) qui présentent une léthargie doivent être surveillés pendant une durée allant jusqu'à 24 heures afin d'éliminer le développement de toxicités plus graves telles que coma, bradycardie et hypotension en raison d'une possible apparition retardée de ces symptômes.

Le traitement d'un surdosage peut comporter un lavage gastrique s'il est réalisé peu après l'ingestion. Le charbon activé peut être utile pour limiter l'absorption. La guanfacine n'est pas éliminée en quantités cliniquement significatives par la dialyse (2,4 %).

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Antihypertenseurs, antiadrénergique à action centrale, Code ATC : C02AC02

Mécanisme d'action

La guanfacine est un agoniste sélectif des récepteurs alpha$_{2A}$-adrénergiques, car son affinité pour ce sous-type de récepteurs est 15 à 20 fois plus élevée que pour les sous-types alpha$_{2B}$ ou alpha$_{2C}$. La guanfacine est un médicament non psychostimulant. Le mécanisme d'action de la guanfacine dans le TDAH n'est pas totalement établi. Les études précliniques semblent indiquer que la guanfacine module la signalisation dans le cortex préfrontal et dans les noyaux gris centraux par modification directe de la transmission synaptique de la noradrénaline sur les récepteurs alpha$_{2A}$-adrénergiques.

Effets pharmacodynamiques

La guanfacine est un agent antihypertenseur connu. En stimulant les récepteurs alpha$_{2A}$-adrénergiques, la guanfacine diminue les influx nerveux sympathiques envoyés par le centre vasomoteur vers le cœur et les vaisseaux sanguins, ce qui entraîne une diminution de la résistance vasculaire périphérique, de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque.

Efficacité et sécurité cliniques

Les effets de la guanfacine dans le traitement du TDAH ont été examinés dans cinq études contrôlées menées chez des enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans), trois études contrôlées de courte durée menées chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, une étude contrôlée de courte durée menée chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans et une étude de sevrage randomisée menée chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui répondaient tous aux critères de TDAH du DSM-IV-TR. Une dose optimisée comprise entre 0,05 et 0,12 mg/kg par jour a été atteinte chez la majorité des patients.

Trois cent trente-sept patients âgés de 6 à 17 ans ont été évalués dans l'étude pivot de phase III SPD503-316, qui visait à évaluer la sécurité et l'efficacité du traitement une fois par jour (enfants : 1 à 4 mg par jour, adolescents : 1 à 7 mg par jour). Dans cette étude de titration de dose randomisée en double aveugle, en groupes parallèles, contrôlée contre placebo et contre médicament actif de référence (atomoxétine) d'une durée de 12 semaines (6 à 12 ans) ou de 15 semaines (13 à 17 ans), l'efficacité de la guanfacine a été significativement supérieure à celle du placebo sur les symptômes du TDAH, selon les cotations par les investigateurs sur l'échelle d'évaluation du TDAH *ADHD Rating Scale* (ADHD-RS). L'échelle *ADHD Rating Scale* est une échelle mesurant les principaux symptômes du TDAH. Les résultats pour le critère d'efficacité principal de l'étude sont présentés dans le tableau 5.

Tableau 5. Synthèse des résultats du critère d'efficacité principal dans l'étude SPD503-316 : score ADHD-RS-IV

Groupes de traitement	**N**	**Score ADHD-RS-IV initial (ET)**	**Variation par rapport au score initial (ET)**	**Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)** *Taille d'effet*	**Répondeurs**	**Différence par rapport au placebo (IC à 95 %)**
Guanfacine	114	43,1 (5,5)	-23,9 (12,4)	-8,9 (-11,9 ; -5,8) *0,8*	64,3 %	21,9 % (9,2 ; 34,7)
Atomoxétine	112	43,7 (5,9)	-18,6 (11,9)	-3,8 (-6,8 ; -0,7) *0,3*	55,4 %	13,0 % (0,0 ; 26,0)
Placebo	111	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	S/O	42,3%	S/O

Les résultats des critères secondaires ont concordé avec ceux du critère principal. Les pourcentages de patients répondeurs (diminution ≥ 30 % du score ADHD-RS-IV total par rapport au score initial et score CGI-I de 1 ou 2) étaient de 64,3 % dans le groupe traité par la guanfacine, 55,4 % dans le groupe traité par l'atomoxétine et 42,3 % dans le groupe recevant le placebo. Il a également été observé chez les patients traités par la guanfacine une amélioration significative de l'apprentissage et du fonctionnement scolaire et familial, mesurés par le score de l'échelle d'évaluation WFIRS-P (*Weiss Functional Impairment Rating Scale-Parent Report*).

De plus, une étude d'optimisation de la dose randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo de 15 semaines (SPD503-312), a été menée chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans (n = 314) pour confirmer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de la guanfacine (1 à 7 mg par jour) dans le traitement du TDAH. Les patients traités par la guanfacine ont présenté une amélioration significativement plus importante du score total ADHD-RS-IV que les patients recevant le placebo. Les états fonctionnels, mesurés par l'échelle d'évaluation de la sévérité CGI-S (*Clinical Global Impression of Severity*) à la fin de l'étude, étaient significativement meilleurs chez les patients traités par la guanfacine que chez les patients recevant le placebo. La supériorité (significativité statistique) par rapport au placebo pour les domaines de fonctionnement familial et scolaire et d'apprentissage de l'échelle WFIRS-P n'a pas été établie dans cette étude.

L'étude SPD503-315 était une étude de 41 semaines évaluant le maintien de l'efficacité du traitement au long cours qui comportait une phase en ouvert (d'une durée allant jusqu'à 13 semaines) suivie d'une phase de sevrage randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo (d'une durée allant jusqu'à 26 semaines), menée chez des patients pédiatriques (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans inclus). Cette étude, où 526 patients ont été inclus dans la phase en ouvert et 315 patients dans la phase randomisée de retrait en double aveugle, a été conduite afin d'évaluer l'efficacité, la sécurité et la tolérance de la guanfacine administrée une fois par jour (enfants : 1 à 4 mg par jour, adolescents : 1 à 7 mg par jour) dans le traitement du TDAH. La guanfacine a été supérieure au placebo en traitement d'entretien au long cours chez les enfants et adolescents atteints de TDAH, comme l'ont montré les taux d'échecs thérapeutiques cumulés (49,3 % avec la guanfacine et 64,9 % avec le placebo, p = 0,006). L'échec thérapeutique était défini comme une augmentation ≥ 50 % du score ADHD-RS-IV total et une augmentation ≥ 2 points du score CGI-S par rapport aux scores respectifs lors de la visite initiale de la phase en double aveugle. À la fin du traitement en double aveugle, un pourcentage significativement plus élevé de patients du groupe guanfacine par rapport au groupe placebo présentait un état mental normal ou un trouble de la personnalité limite (borderline), mesuré par l'échelle CGI-S qui inclut une évaluation du fonctionnement. La supériorité (significativité statistique) par rapport au placebo pour les domaines de fonctionnement familial et scolaire et d'apprentissage du score WFIRS-P n'a pas été établie dans cette étude.

Des résultats comparables en termes d'efficacité de la guanfacine dans le traitement du TDAH ont été établis dans deux études en monothérapie à dose fixe (dose de 1 à 4 mg par jour) randomisées en double aveugle, contrôlées contre placebo, menées chez des patients pédiatriques (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans inclus). La durée des études SPD503-301 et SPD503-304 était de 8 et 9 semaines respectivement et les deux études ont été menées aux États-Unis. Dans les deux études, il a été observé avec la guanfacine une amélioration significativement supérieure par rapport au placebo pour la variation du score de l'échelle *ADHD Rating Scale* (ADHD-RS-IV) entre l'inclusion et la dernière évaluation sous traitement (diminution de la moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur sous placebo : 5,4 à 10,0, p < 0,02).

L'étude SPD503-314 a été menée chez des enfants âgés de 6 à 12 ans afin d'évaluer l'efficacité de la guanfacine administrée une fois par jour (1 à 4 mg) le matin ou le soir. Cette étude d'optimisation de la dose randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo d'une durée de 9 semaines a été menée aux États-Unis et au Canada. Les symptômes du TDAH ont été évalués comme la variation des scores totaux sur l'échelle *ADHD Rating Scale* (ADHD-RS-IV) entre l'inclusion et la semaine 8 (dernière évaluation sous traitement). Il a été observé avec la guanfacine une amélioration significativement plus importante par rapport au placebo, quel que soit le moment d'administration (matin ou soir) (différence de la

moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur sous placebo de -9,4 et -9,8 pour l'administration le matin et le soir respectivement, $p < 0,001$).

Administration concomitante avec des psychostimulants

L'effet de l'administration concomitante avec des psychostimulants a été examiné dans une étude de traitement adjuvant chez des patients présentant une réponse partielle aux psychostimulants. L'étude était une étude d'optimisation de la dose, multicentrique, randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo d'une durée de 9 semaines. Elle visait à évaluer l'efficacité et la sécurité de la guanfacine (1, 2, 3 et 4 mg par jour) administrée en association avec des psychostimulants à longue durée d'action (amphétamine, lisdexamphétamine, méthylphénidate, dexméthylphénidate) chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de TDAH et présentant une réponse partielle sous-optimale aux psychostimulants. La réponse sous-optimale était définie comme un score ADHD-RS-IV total ≥ 24 et un score CGI-S ≥ 3 lors de la sélection et de l'inclusion. Le critère principal d'évaluation de l'efficacité était le score ADHD-RS-IV total.

Les résultats ont montré que les patients recevant la guanfacine en traitement adjuvant présentaient une amélioration plus importante du score ADHD-RS-IV que les patients recevant le placebo en traitement adjuvant (20,7 [12,6] points *versus* 15,9 [11,8] ; différence 4,9 (IC à 95 % : 2,6 ; 7,2). Il n'a pas été observé de différences en fonction de l'âge en termes de réponse évaluée par le score ADHD-RS-IV.

Étude dans le TDAH avec symptômes de trouble oppositionnel

L'étude SPD503-307 était une étude d'optimisation de la dose randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo d'une durée de 9 semaines du traitement par la guanfacine (1 à 4 mg par jour) chez des enfants âgés de 6 à 12 ans présentant un TDAH et des symptômes de trouble oppositionnel (n = 217). Les symptômes de trouble oppositionnel étaient évalués comme la variation à la fin de l'étude du score de la sous-échelle Trouble oppositionnel du questionnaire de Conners d'évaluation par les parents (*Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form*, CPRS-R:L) par rapport au score initial. Les résultats montrent des diminutions moyennes (indiquant une amélioration) significativement plus importantes ($p \leq 0,05$) des scores de la sous-échelle Trouble oppositionnel du questionnaire CPRS-R:L à la fin de l'étude par rapport au score initial dans le groupe traité par la guanfacine que dans le groupe recevant le placebo (10,9 points *versus* 6,8 points respectivement pour la guanfacine *versus* placebo) et la taille d'effet était de 0,6 ($p < 0,001$). Ces diminutions représentent une réduction en pourcentage de 56 % *versus* 33 % respectivement pour la guanfacine *versus* placebo.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La guanfacine est facilement absorbée et les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes environ 5 heures après administration par voie orale chez les patients pédiatriques (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans inclus). Après administration de guanfacine avec un repas à haute teneur en graisses chez des adultes, l'exposition moyenne à la guanfacine était augmentée (C_{max} d'environ 75 % et ASC d'environ 40 %) par rapport à l'administration à jeun (voir rubrique 4.2).

Distribution

La guanfacine est modérément liée aux protéines plasmatiques (environ 70 %) et la liaison est indépendante de la concentration de la substance active.

Biotransformation

La guanfacine est métabolisée par oxydation impliquant les CYP3A4/5, avec ensuite des réactions de phase II de sulfatation et de glucuroconjugaison. Le principal métabolite circulant est le sulfate de 3-OH-guanfacine qui ne présente aucune activité pharmacologique.

La guanfacine est un substrat du CYP3A4 et du CYP3A5 et les inducteurs et inhibiteurs de ces isoenzymes en modifient l'exposition. Dans les microsomes hépatiques humains, la guanfacine n'a pas eu d'effet inhibiteur sur l'activité des autres principales isoenzymes du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ou CYP3A5), il n'est également pas attendu que la guanfacine soit un inducteur des CYP3A, CYP1A2 et CYP2B6.

Transporteurs

D'après les études *in vitro*, la guanfacine est un substrat d'OCT1 et d'OCT2, mais pas du BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2. La guanfacine n'est pas un inhibiteur du BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ou MATE2K, mais elle inhibe le MATE1 et elle pourrait être un inhibiteur d'OCT1 à des concentrations maximales dans la veine porte.

Élimination

La guanfacine est éliminée par voie rénale par filtration et sécrétion active et par voie hépatique. La sécrétion rénale active implique le transporteur OCT2. Au moins 50 % de la clairance de la guanfacine est hépatique. L'excrétion rénale est la principale voie d'élimination (80 %), la substance active mère représentant 30 % de la radioactivité retrouvée dans les urines. Les principaux métabolites urinaires étaient le 3-hydroxy-guanfacine glucuronide, le dihydrodiol de guanfacine et le sulfate de 3-hydroxy-guanfacine. La demi-vie d'élimination de la guanfacine est d'environ 18 heures.

La pharmacocinétique de la guanfacine est similaire chez les enfants (âgés de 6 à 12 ans) et les adolescents (âgés de 13 à 17 ans) atteints de TDAH et chez les volontaires sains adultes.

Populations particulières

Il n'a pas été mené d'études de la guanfacine chez les enfants atteints de TDAH âgés de moins de 6 ans.

L'exposition systémique à la guanfacine est comparable chez les hommes et les femmes ayant reçu la même dose en mg/kg.

Il n'a pas été mené d'études pharmacocinétiques formelles de l'influence du groupe ethnique. Il n'a pas été mis en évidence d'effet du groupe ethnique sur la pharmacocinétique de la guanfacine.

5.3 Données de sécurité préclinique

La guanfacine n'a pas eu d'effet cancérogène dans les études d'une durée de 78 semaines chez la souris à des doses allant jusqu'à 10 mg/kg par jour. Une augmentation significative de l'incidence d'adénomes langherhansiens a été observée chez des rats mâles traités par la guanfacine à la dose de 5 mg/kg par jour pendant 102 semaines, mais pas chez les femelles. La pertinence clinique n'est pas connue.

La guanfacine n'a pas été génotoxique dans une batterie de modèles expérimentaux, incluant le test d'Ames et un essai d'aberrations chromosomiques *in vitro*.

La toxicité générale observée chez l'animal (rat, chien) après un traitement par la guanfacine était notamment : allongement de l'intervalle QT non corrigé (cœur), rate atrophique et diminution du taux de leucocytes, atteinte hépatique, incluant des taux de bilirubine et d'ALAT élevés, irritation et inflammation intestinales, augmentation des taux de créatinine et d'urée plasmatique (reins), opacification de la cornée (yeux) chez le rat et la souris seulement, infiltration de macrophages alvéolaires et pneumopathie, et diminution de la spermatogenèse.

Dans une étude de la fertilité chez le rat, il n'a pas été observé d'effets délétères chez les femelles à des doses allant jusqu'à 22 fois la dose maximale recommandée chez l'homme sur une base mg/m^2.

La fertilité des mâles a été affectée à la dose de 8 mg/kg par jour, la dose la plus faible étudiée, représentant 10,8 fois la dose maximale recommandée chez l'homme de 0,12 mg/kg sur une base mg/m^2. Du fait de l'absence de données toxicocinétiques appropriées, la comparaison avec l'exposition clinique chez l'homme n'était pas possible.

La guanfacine a entraîné une toxicité sur le développement embryonnaire et fœtal chez la souris et le rat (DSENO [dose sans effet nocif observé] : 0,5 mg/kg par jour) et chez le lapin (DSENO : 3 mg/kg par jour) en présence d'une toxicité maternelle. Du fait de l'absence de données toxicocinétiques adéquates, la comparaison avec l'exposition clinique chez l'homme n'était pas possible.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Hypromellose 2208
Copolymère d'acide méthacrylique/acrylate d'éthyle
Lactose monohydraté
Povidone
Crospovidone de type A
Cellulose microcristalline
Silice colloïdale anhydre
Laurylsulfate de sodium
Polysorbate 80
Acide fumarique
Dibéhénate de glycérol

Les comprimés à libération prolongée de 3 mg et 4 mg contiennent également :

Laque aluminique d'indigotine (E132)
Oxyde de fer jaune (E172)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

4 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Les plaquettes sont composées de deux couches, un film thermoformable rigide transparent en polychlorotrifluoroéthylène (PCTFE) laminé sur un support en PVC, sur lequel est collée une pellicule en aluminium enfonçable de type « push-through ». Les plaquettes sont emballées dans des boîtes en carton.

Intuniv 1 mg comprimé à libération prolongée

Boîtes de 7 ou 28 comprimés.

Intuniv 2 mg comprimé à libération prolongée

Boîtes de 7, 28 ou 84 comprimés.

Intuniv 3 mg comprimé à libération prolongée

Boîtes de 28 ou 84 comprimés.

Intuniv 4 mg comprimé à libération prolongée

Boîtes de 28 ou 84 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irlande
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMÉROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Intuniv 1 mg comprimé à libération prolongée

EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg comprimé à libération prolongée

EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg comprimé à libération prolongée

EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg comprimé à libération prolongée

EU/1/15/1040/008-009

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 17 septembre 2015
Date du dernier renouvellement : 25 juin 2020

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

11 décembre 2025

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments https://www.ema.europa.eu.