

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

Pr Sandoz Guanfacine XR®

Comprimés de chlorhydrate de guanfacine à libération prolongée
Comprimés à libération prolongée de 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg à prise orale

Agoniste sélectif des récepteurs α_{2A} – adrénergiques

Sandoz Canada Inc.
4600, rue Armand-Frappier
Saint-Hubert, Quebec J3Z 1G5

Date d'approbation :
2025-12-04

Numéro de contrôle de la présentation : 275199

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Table des matières

Certaines sections ou sous-sections qui ne s'appliquaient pas au moment de la plus récente monographie de produit autorisée ne sont pas indiquées.

Modifications importantes apportées récemment à la monographie.....	2
Table des matières	2
Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé	4
1 Indications	4
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	5
2 Contre-indications.....	5
4 Posologie et administration.....	5
4.1 Considérations posologiques.....	5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique	5
4.2.1 Interruption du traitement	7
4.4 Administration.....	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE.....	8
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement	9
7 Mises en garde et précautions.....	9
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Grossesse	15
7.1.2 Allaitement	15
7.1.3 Enfants et adolescents.....	15
7.1.4 Personnes âgées.....	16
8 Effets indésirables	16
8.1 Aperçu des effets indésirables	16
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	17
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents.....	17

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	23
8.3.1	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et.....	23
8.5	Effets indésirables observées après la commercialisation.....	24
9	Interactions médicamenteuses	25
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses	25
9.3	Interactions médicament- comportement.....	26
9.5	Interactions médicament-aliment.....	32
9.6	Interactions médicament-plante médicinale	32
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	32
10	Pharmacologie clinique	32
10.1	Mode d'action	32
10.2	Pharmacodynamie.....	32
10.3	Pharmacocinétique.....	34
11	Conservation, stabilité et mise au rebut.....	35
	Partie 2 : Renseignements scientifiques	36
13	Renseignements pharmaceutiques	36
14	Études cliniques	36
14.1	Études cliniques par indication.....	36
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	44
16	Toxicologie non clinique	46
17	Monographies de produit de soutien.....	47

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Enfants (6-17 ans)

Sandoz Guanfacine 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.
- 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.

Adultes (plus de 18 ans) : Sandoz Guanfacine XR n'a pas été systématiquement étudié chez les adultes et n'est donc pas indiqué dans cette population (plus de 18 ans).

Nécessité d'un programme thérapeutique global

Sandoz Guanfacine 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 de Sandoz Guanfacine 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 Sandoz Guanfacine XR durant une période prolongée devraient réévaluer périodiquement l'utilité à long terme de ce médicament chez chaque patient.

1.1 Pédiatrie

Pédiatrie (< 6 ans) : L'efficacité et l'innocuité de guanfacine n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 6 ans.

1.2 Gériatrie

Sandoz Guanfacine XR n'a pas fait l'objet d'études systématiques chez les adultes (plus de 18 ans), y compris les personnes âgées; il n'est donc pas indiqué dans cette population.

2 Contre-indications

Sandoz Guanfacine XR est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament, à tout ingrédient de la formulation de ce dernier, à tout autre produit contenant de la guanfacine ou à tout composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 Formes pharmaceutiques, teneur, composition et conditionnement](#).

4 Posologie et administration

4.1 Considérations posologiques

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 [10.3 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, Sandoz Guanfacine XR a un délai d'obtention (T_{max}) plus long de la concentration plasmatique maximale (C_{max}), de même qu'une C_{max} et une biodisponibilité plus faibles, que la guanfacine à libération immédiate.

L'innocuité et l'efficacité de Sandoz Guanfacine 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 [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire](#) et [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examen de laboratoire](#)).

Il faut informer les patients de la possibilité que Sandoz Guanfacine 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 [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire](#) et [4.2.1 Interruption du traitement](#)).

4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

Enfants (6-17 ans)

La posologie initiale recommandée est de 1mg de Sandoz Guanfacine 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 de Sandoz Guanfacine 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 de guanfacine hydrochloride 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) (Tableau 1).

Tableau 1 - Plage de doses cibles recommandée pour le traitement par des comprimés de guanfacine hydrochloride en monothérapie* (en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité)	
Poids	Plage de doses cibles (0,05 – 0,12 mg/kg/jour)
25,0 – 33,9 kg	2 - 3 mg/jour
34,0 – 41,4 kg	2 – 4 mg/jour
41,5 – 49,4 kg	3 – 5 mg/jour
49,5 – 58,4 kg	3 – 6 mg/jour
≥ 58,5 kg	4 – 7 mg/jour

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

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 [7 Mises en garde et précautions, Fonction 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 [7 Mises en garde et précautions, Fonction hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

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 [9 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 7 mg. En cas d'abandon du traitement inducteur, on recommande de réduire la dose de guanfacine au cours des semaines suivantes.

4.2.1 Interruption du traitement

Il convient d'informer les patients et les personnes qui en prennent soin de ne pas mettre fin au traitement par Sandoz Guanfacine XR sans en avoir d'abord parlé au médecin. Il faut diminuer progressivement la dose quotidienne totale de Sandoz Guanfacine 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 [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Hausse de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque à l'interruption du traitement](#) et [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens 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 Sandoz Guanfacine 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 [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#)).

La prudence est de mise lorsque le traitement par Sandoz Guanfacine 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 Sandoz Guanfacine XR, des agents susceptibles de provoquer une hausse de la tension artérielle et d'accélérer la fréquence cardiaque (voir [9 Interactions médicament-médicament](#)).

4.4 Administration

Les comprimés de Sandoz Guanfacine 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 de Sandoz Guanfacine XR est de 1mg à prendre par voie orale 1 fois par jour; une administration en soirée peut être envisagée (voir [14 Études cliniques](#)).

Voir aussi [4.1 Considérations posologiques](#) et [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique](#).

4.5 Dose oubliée

Si deux doses successives de Sandoz Guanfacine 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 [4.2.1 Interruption du traitement](#)).

5 Surdose

Les signes et les symptômes de surdosage peuvent comprendre hypotension, bradycardie, léthargie, allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme et dépression respiratoire. Une hypertension initiale peut apparaître au début du traitement et être suivie d'une hypotension. En cas de surdosage de Sandoz Guanfacine 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 obtenir l'information la plus récente pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région ou avec le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Tableau 2 – Formes posologiques, teneurs et composition

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés / 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg (milligrammes) de guanfacine sous forme de chlorhydrate de guanfacine	Acide fumarique, cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, dioxyde de silicium colloïdal, dibéhénate de glycéryle, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium De plus, les comprimés dosés à 3 et 4 mg contiennent du vert PB-1763.

Description

Comprimés de Sandoz Guanfacine XR à 1mg : blanc ou blanchâtre, rond (portant les empreintes « L657 » d'un côté et lisse de l'autre), flacons de 30, 100, 1000.

Comprimés de Sandoz Guanfacine XR à 2mg : blanc ou blanchâtre, oblong (portant les empreintes « L658 » d'un côté et lisse de l'autre), flacons de 30, 100, 1000.

Comprimés de Sandoz Guanfacine XR à 3mg : vert clair à vert, rond (portant les empreintes « L659 » d'un côté et lisse de l'autre), flacons de 30, 100, 1000.

Comprimés de Sandoz Guanfacine XR à 4mg : vert clair à vert, oblong (portant les empreintes « L660 » d'un côté et lisse de l'autre), flacons de 30, 100, 1000.

7 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 comprimés de guanfacine hydrochloride XR vs 12% avec le placebo, comparativement à 54% avec Sandoz Guanfacine 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 des comprimés de guanfacine hydrochloride XR vs 7% pour le placebo. La posologie des comprimés de guanfacine hydrochloride XR doit reposer sur la réponse et la tolérance au traitement. Il faut informer les patients de la possibilité que Sandoz Guanfacine 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 Sandoz Guanfacine XR avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC), comme les phénothiazines, les barbituriques ou les benzodiazépines, il faut évaluer la possibilité que les effets sédatifs s'additionnent.

Les patients devraient éviter de consommer de l'alcool durant leur traitement (voir [9 Interactions médicament-médicament – Dépresseurs du SNC](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

Appareil cardiovasculaire

Hypotension, bradycardie et syncope

Sandoz Guanfacine 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 [8.2.1 Effets indésirables du médicament observés au cours des essais cliniques, Effets sur la tension artérielle et sur la fréquence cardiaque](#) et [10.2 Pharmacodynamie, Innocuité cardiovasculaire: Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT](#)). Dans le cadre d'études comparatives de courte durée (8 ou 9 semaines) portant sur l'emploi de Sandoz Guanfacine 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 de Sandoz Guanfacine 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 de Sandoz Guanfacine 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. Sandoz Guanfacine 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 de Sandoz Guanfacine 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 [9.4 Interactions médicament-médicament – Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque](#), [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses – Médicaments allongeant l'intervalle QT](#) et [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents, 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 de Sandoz Guanfacine 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 Sandoz Guanfacine XR 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 Sandoz Guanfacine XR. De très rares cas d'encéphalopathie hypertensive ont été signalés après l'interruption abrupte du traitement par Sandoz Guanfacine 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 de Sandoz Guanfacine 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 [7 Mises en garde et précautions, Surveillance et examens de laboratoire](#) et [4.2.1 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 menée 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 1 mmHg, respectivement, a été observée à la suite de l'arrêt du traitement par guanfacine. Des hausses pouvant atteindre 36 mmHg 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 guanfacine. 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 95e percentile selon l'âge, le sexe et la taille). Des hausses moyennes de la fréquence cardiaque d'environ 1,5 bpm ont été observées quelque 2 semaines après l'administration de la dernière dose de guanfacine; 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 [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents, Effets sur la tension artérielle et sur la fréquence cardiaque](#) et [8.5 Effets indésirables observés après la 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 Sandoz Guanfacine XR chez les patients prenant ce médicament comme traitement d'appoint. La prudence s'impose chez les patients qui interrompent leur traitement par Sandoz Guanfacine 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 Sandoz Guanfacine XR, des agents susceptibles de provoquer une hausse de la tension artérielle et d'accélérer la fréquence cardiaque (voir [9.4 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 de chlorhydrate de Guanfacine. Aucun cas de torsades de pointes n'a été signalé au cours des études cliniques sur chlorhydrate de guanfacine menées auprès de patients atteints de TDAH. Il faut tenir compte de l'effet de Sandoz Guanfacine XR sur l'électrophysiologie cardiaque dans la prise de décisions cliniques visant la prescription de Sandoz Guanfacine 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 [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents, Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT](#) et [9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses – Médicaments allongeant l'intervalle QT](#)).

Dépendance, tolérance et risque d'abus

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

Conduite et utilisation de machines

Les patients devraient s'abstenir d'entreprendre des activités exigeant de la vigilance, comme faire de la bicyclette ou de la trottinette, utiliser un mode de transport électronique, conduire/faire fonctionner des machines ou pratiquer des activités nécessitant de la vigilance ou une bonne coordination physique tant qu'ils ne seront pas raisonnablement certains que le traitement par Sandoz Guanfacine XR n'a pas d'effets négatifs sur leur vigilance (voir [7 Mises en garde et précautions, Généralités, Somnolence et sédation](#)).

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique

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 [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance hépatique](#)).

Surveillance et examen 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 Sandoz Guanfacine 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 [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire](#) et [4.2.1 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 [9.4 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 de Sandoz Guanfacine XR. Il faut informer les patients de la possibilité que Sandoz Guanfacine 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.

Fonction psychiatrie

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 Sandoz Guanfacine 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 suicidaire 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.

Fonction 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 [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Insuffisance rénale](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

Aucune étude adéquate et bien contrôlée n'a porté sur l'administration de guanfacine à des femmes enceintes. Des études non cliniques ont permis d'observer des effets toxiques chez les fœtus et les mères (voir [16 Toxicologie non clinique](#)). Sandoz Guanfacine XR ne doit être employé pendant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants et adolescents

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

Effets sur la croissance

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

7.1.4 Personnes âgées

L'efficacité et l'innocuité de guanfacine n'ont pas été étudiées chez les adultes, y compris les personnes âgées.

8 Effets indésirables

8.1 Aperçu des effets indésirables

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

Les deux études cliniques portant sur l'emploi de guanfacine 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 guanfacine ont été les suivants : fatigue (14%), céphalées (23,8%) et somnolence/sédation (38%; voir le tableau 3).

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 guanfacine 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%; voir le tableau 4).

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), guanfacine 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. Guanfacine 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 (voir le tableau 5).

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 guanfacine comparativement à 4% des patients sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon de guanfacine 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 guanfacine 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 guanfacine a été la fatigue (1,3%).

Durant l'étude portant sur l'emploi de guanfacine en association avec d'autres agents (étude 4), 3% des patients recevant guanfacine et 1% le placebo ont mis un terme à leur traitement en raison d'effets indésirables. Aucun effet indésirable lié à l'emploi de guanfacine et ayant entraîné l'abandon du traitement n'a été rapporté plus d'une fois.

8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'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.

Voir 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents.

8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

Dans le cadre du programme de développement clinique, guanfacine 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 de Sandoz Guanfacine 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).

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 de Sandoz Guanfacine XR.

Essais cliniques de courte durée en monothérapie (enfants/adolescents âgés de 6 à 17 ans – études 1 et 2)

Tableau 3 - Effets indésirables survenus durant le traitement rapporté 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 de guanfacine en monothérapie à raison d'une dose pouvant atteindre 4 mg pendant 8 ou 9 semaines (études 1 et 2)			
Système, appareil ou organe	Terme privilégié	Guanfacine 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
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 survenus durant le traitement (chez au moins 1% des enfants et des adolescents recevant guanfacine) 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 réalisées. De façon générale, Guanfacine s'est révélé sûr et bien toléré.

Essai clinique de courte durée en monothérapie (adolescents âgés de 13 à 17 ans – étude 3)

Tableau 4 - Effets indésirables rapportés chez au moins 1% des adolescents (ayant 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 de guanfacine en monothérapie à raison d'une dose pouvant atteindre 7 mg (étude 3).			
Système, appareil ou organe	Terme privilégié	Guanfacine 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

Tableau 4 - Effets indésirables rapportés chez au moins 1% des adolescents (ayant 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 de guanfacine en monothérapie à raison d'une dose pouvant atteindre 7 mg (étude 3).

Système, appareil ou organe	Terme privilégié	Guanfacine n = 157 (%)	Placebo n = 155 (%)
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

Essais cliniques de courte durée comme traitement d'appoint (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans – étude 4)

Tableau 5 - 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 de guanfacine à raison d'une dose pouvant atteindre 4 mg comme traitement d'appoint à une dose stable de psychostimulant (étude 4)

Système, appareil ou organe	Terme privilégié	guanfacine 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
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.

Étude d'innocuité en mode ouvert (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans)

Une étude de 9 semaines menée en mode ouvert visait à évaluer l'innocuité de Sandoz Guanfacine 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 des comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR en dose d'appoint maximale tolérée (pouvant atteindre 4mg/jour) durant 9 semaines. Rien n'indique que l'association des comprimés de chlorhydrate de guanfacine - 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^a	Journée d'évaluation	N	Variation moyenne de la fréquence cardiaque, après correction pour la valeur témoin, par rapport aux valeurs initiales Bpm (IC à 90 %)	Variation moyenne de l'intervalle QTc, après correction pour la valeur témoin, par rapport aux valeurs initiales Ms (IC à 90%)
1 ^b	21 ^e jour	217	-11,4 (de -13,9 à -8,9)	4,3 (de 0,9 à 7,7)
2 ^b	42 ^e jour	176	-4,2 (de -7,3 à -1,1)	5,9 (de 2,0 à 9,9)
3 ^b	91 ^e jour	109	-6,1 (de -8,1 à 4,0)	4,0 (de 1,0 à 7,0)
4 ^c	28 ^e jour	116	-11,2 (de -13,8 à -8,6)	5,3 (de 1,8 à 8,7)
5 ^c	56 ^e jour	107	-10,4 (de -13,6 à -7,2)	4,7 (de 0,4 à 9,1)

^aCorrection 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.

^bétudes pivots

^cautres 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 des comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR en monothérapie, une hypotension, y compris la forme orthostatique, a été signalée comme effet indésirable chez 7% des sujets du groupe traité par des comprimés de chlorhydrate de guanfacine et chez 3% des sujets du groupe ayant reçu le placebo. Par ailleurs, 1% des sujets du groupe traité par des comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR a présenté une hypotension orthostatique, mais aucun cas n'est survenu dans le groupe 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 des comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 des comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR et de 1,9% dans le groupe placebo. Au cours de l'essai sur l'emploi des comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR à titre de traitement d'appoint (étude 4), l'hypotension a été signalée comme effet indésirable chez 0,7% des patients du groupe des comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 des comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 des comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR ont persisté une trentaine de jours après l'administration de la dernière dose chez quelques patients (voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, 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 1 mmHg, respectivement, a été observée à la suite de l'arrêt du traitement par des comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR. Des hausses pouvant atteindre 36 mmHg 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 des comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR. Plus de 90% des mesures de la tension artérielle obtenues chez les patients sont demeurés dans les limites de la normale (c'est-à-dire inférieures au 95e percentile selon l'âge, le sexe et la taille). Des hausses moyennes de la fréquence cardiaque d'environ 1,5 bpm ont été observées quelque 2 semaines après l'administration de la dernière dose des comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR; la fréquence cardiaque est revenue aux valeurs de départ 4 semaines plus tard. Quelques cas d'hypertension ont été observés dans le cadre de cette étude; toutefois, 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.

8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents

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 de Sandoz Guanfacine XR.

Essais cliniques de courte durée en monothérapie (enfants/adolescents âgés de 6 à 17 ans – études 1 et 2)

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

Troubles cardiaques : bloc auriculo-ventriculaire du premier degré, arythmie sinusale

Troubles généraux et réactions au point d'administration : asthénie, douleurs thoraciques

Troubles immunitaires : hypersensibilité

Épreuves : hausse du taux d'alanine aminotransférase, baisse de la fréquence cardiaque

Troubles du système nerveux : convulsions, étourdissements posturaux, hypersomnie

Troubles psychiatriques : agitation

Troubles rénaux et urinaires : pollakiurie

Troubles vasculaires : hypertension, pâleur

Essai clinique de courte durée en monothérapie (adolescents âgés de 13 à 17 ans – étude 3)

Les effets indésirables peu fréquents (chez au moins 0,1%, mais moins de 1% des adolescents qui recevaient des comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 – étude 4)

Les effets indésirables peu fréquents survenus (chez au moins 0,1%, mais moins de 1% des enfants et des adolescents qui recevaient des comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR comme traitement d'appoint à un psychostimulant) durant une étude clinique comparative ont été les suivants :

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

8.5 Effets indésirables observés après la 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 connus à la suite de déclarations spontanées ne figurant pas à la liste des effets indésirables survenus au cours des essais cliniques sur des comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR (voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)) comprennent :

Troubles cardiaques : palpitations, tachycardie

Troubles du système nerveux : paresthésie, vertige

Troubles oculaires : vision trouble

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

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

Troubles psychiatriques : confusion, hallucination

Troubles de l'appareil reproducteur et des seins : dysfonction érectile

Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux : 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

Épreuves : allongement de l'intervalle QT à l'électrocardiogramme

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 [7 Mises en garde et précautions, Fonction psychiatrique, Comportement et idées suicidaires](#)).

9 Interactions médicamenteuses

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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 de guanfacine (voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Intervalle QTc](#) et [8.2.1 Effets](#)

[indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents, Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT\).](#)

Guanfacine cause un ralentissement de la fréquence cardiaque (voir [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire](#) et [8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents, Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT](#)). Compte tenu de l'effet de guanfacine 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, procainamide, disopyramide); antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronedarone); antiarythmiques de classe 1C (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.

9.3 Interactions médicament- comportement

La consommation concomitante d'alcool doit être évitée (voir [9.4 Interactions médicament-médicament – Dépresseurs du SNC](#) et [4.1 Considérations posologiques](#)).

9.4 Interactions médicament-médicament

Les médicaments apparaissant dans ce tableau sont fondés sur des exposés de cas ou des études sur les interactions médicamenteuses, ou encore sur les interactions potentielles en

raison de l'ampleur ou de la gravité anticipée de l'interaction (celles qui ont été identifiées comme étant contre-indiquées).

Tableau 7 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles			
Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5	EC	L'exposition à la guanfacine augmente considérablement et survient plus rapidement quand cet agent est administré avec du kétoconazole, comme l'indique l'aire sous la courbes (ASC) trois fois plus grande de la guanfacine.	Il faut employer Sandoz Guanfacine XR avec prudence chez le patient qui reçoit du kétoconazole ou d'autres inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5 modérés ou puissants (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique), 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.
Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4	EC	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.	Si Sandoz Guanfacine XR doit être administré avec un inducteur de l'isoenzyme CYP3A4, on peut envisager d'augmenter la dose de Sandoz Guanfacine XR sans toutefois dépasser la limite supérieure de la plage de doses recommandée (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).

Tableau 7 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Transporteurs	T	<p>L'administration concomitante de guanfacine et de substrats de la protéine d'expulsion de nombreux médicaments et toxines (MATE) 1 pourrait faire augmenter les concentrations plasmatiques de ces médicaments.</p> <p>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.</p> <p>L'administration concomitante de guanfacine et de substrats de l'OCT1 ayant un Tmax similaire (p. ex., metformine) pourrait faire augmenter la Cmax de ces médicaments.</p>	La guanfacine est un inhibiteur in vitro de MATE1 et la pertinence clinique d'une inhibition de MATE1 ne peut être exclue.

Tableau 7 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Acide valproïque	EC	L'administration concomitante de Sandoz Guanfacine 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 Sandoz Guanfacine 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 de Sandoz Guanfacine XR quand ces agents sont pris ensemble.
Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque	T	Sandoz Guanfacine XR ralentit la fréquence cardiaque (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire et 8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents, Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT).	Il n'est pas recommandé d'utiliser Sandoz Guanfacine 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 du cholinestérase et les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate.

Tableau 7 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Antihypertenseurs	T	Risque d'effet additif de l'activité pharmacodynamique pouvant donner lieu à l'hypotension et aux syncopes (voir 7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Hypotension, bradycardie et syncope).	L'administration de Sandoz Guanfacine XR avec des antihypertenseurs commande la prudence.
Dépresseurs du SNC	T	Risque d'effet additif de l'activité pharmacodynamique pouvant donner lieu à la sédation et à la somnolence (voir 7 Mises en garde et précautions, Généralités, Somnolence et sédation).	L'administration de Sandoz Guanfacine XR avec des dépresseurs du SNC (p.ex., alcool, sédatifs, somnifères, benzodiazépines, barbituriques et antipsychotiques) commande la prudence.

Tableau 7 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Méthylphénidate à prise orale	EC	Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'administration simultanée de Sandoz Guanfacine 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 Sandoz Guanfacine XR n'a pas été étudié.	Voir Effet, ci-contre
Dimésylate de lisdexamfétamine	EC	Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'administration simultanée de Sandoz Guanfacine XR (4mg) et de dimésylate de lisdexamfétamine (50mg) à des volontaires sains adultes s'est traduite par une hausse de 19% de la Cmax de la guanfacine et de 7% de l'exposition à cet agent (ASC).	Ces variations modestes ne devraient pas avoir de portée clinique appréciable. Durant cette même étude, l'administration simultanée de Sandoz Guanfacine 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.

Nom propre/nom usuel	Source des données	Effet	Commentaire clinique
Médicaments agonistes du récepteur 5-HT _{2B}	T	Voir commentaire clinique, ci-contre	Les médicaments qui sont des agonistes puissants des récepteurs 5-HT _{2B} ne doivent pas être utilisés au cours du traitement par Sandoz Guanfacine XR, car le risque de complications fibreuses associées au médicament n'a pas fait l'objet d'études spécifiques (voir 10.2 Pharmacodynamique).

Légende : É = étude de cas; EC = essai clinique; T = théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Sandoz Guanfacine 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 [10.3 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 Sandoz Guanfacine XR, étant donné qu'aucune étude n'a été effectuée pour évaluer le risque d'inhibition de la CYP3A4 qui s'ensuivrait.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie

9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire

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

10 Pharmacologie clinique

10.1 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.

10.2 Pharmacodynamie

La guanfacine est un agoniste sélectif des récepteurs alpha_{2A}-adrénergiques qui a de 15 à

20 fois plus d'affinité pour ce sous-type de récepteur que pour les sous-types alpha2B ou alpha2C.

Les propriétés hypotensives de la guanfacine sont connues. En stimulant les récepteurs alpha2A-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.

Pharmacologie d'innocuité : agonistes du récepteur 5-HT2B et complications fibreuses

La guanfacine fait preuve d'une affinité modérée pour les récepteurs 5-HT2B, 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-HT2B. La cause de la valvulopathie régurgitante serait l'activation des récepteurs 5-HT2B 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-HT2B.

Innocuité cardiovasculaire : Effets sur la fréquence cardiaque et l'intervalle QT

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 1er jour (4mg/jour) et le 6e 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 1er jour et de -22 bpm 8 heures après l'administration de la dose suprathérapeutique de 8mg/jour le 6e 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 1er jour et à 8 ms 12 heures après l'administration de la dose suprathérapeutique de 8mg/jour le 6e 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 (voir les rubriques [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Hypotension, bradycardie et syncope](#), [7 Mises en garde et précautions, Appareil cardiovasculaire, Intervalle QTc](#) et [8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques](#)).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption :

Après l'administration de comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 le comprimé de chlorhydrate de guanfacine XR est pris avec un repas à forte teneur en matières grasses plutôt qu'à jeun.

La guanfacine à libération immédiate et les comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR ayant un comportement pharmacocinétique différent, ces produits ne peuvent pas être substitués l'un à l'autre milligramme pour milligramme. À doses égales, le comprimé de chlorhydrate de guanfacine XR a un plus long 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.

Métabolisme :

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.

Le métabolisme de la guanfacine repose sur l'oxydation et la glucuronidation. La guanfacine est principalement métabolisée par la CYP3A4 dans les microsomes hépatiques humains; son métabolisme a fait l'objet d'une étude clinique. Dans les microsomes hépatiques humains, la guanfacine n'a pas inhibé l'activité des autres isoenzymes principales du cytochrome P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ou CYP3A5) et est par conséquent peu susceptible de modifier la clairance de médicaments métabolisés par le cytochrome P450 administrés en concomitance; 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 [9.4 Interactions médicament-médicament – Inhibiteurs des isoenzymes CYP3A4 et CYP3A5](#) et [9.4 Interactions médicament-médicament – Inducteurs de l'isoenzyme CYP3A4](#)).

Transporteurs

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.

Élimination

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 et états pathologiques particuliers

Enfants et adolescents :

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 des comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 [7 Mises en garde et précautions, Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique](#)).

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 [7 Mises en garde et précautions, Fonction rénale](#)).

11 Conservation, stabilité et mise au rebut

Conserver à une température ambiante contrôlée (20 °C – 25 °C); des écarts occasionnels de température sont permis entre 15 °C et 30 °C. Conserver le format de 1000 comprimés par bouteille dans l'emballage d'origine.

Tout produit médicamenteux inutilisé doit être mis au rebut conformément aux exigences locales en vigueur.

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

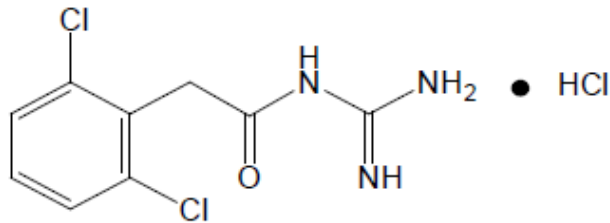
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate de guanfacine

Nom 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 de 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).

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

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

Tableau 8 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le TDAH

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
1	Étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire et groupe 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.	Voir orale, 2, 3 et 4 mg, 1 f.p.j., 8 semaines	345 (6-12 ans : 265) (13-17 ans : 80)	10,5 ans (6-17)	257M, 88F
2 ^a	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 4 mg, 1 f.p.j., 9 semaines	322 (6-12 ans : 241) (13-17 ans : 81)	10,5 ans (6-17)	233M, 89F

Tableau 8 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le TDAH

N° de l'essai	Plan de l'essai	Posologie, voie d'administration et durée	Nombre de sujets (n = nombre)	Âge moyen (tranche)	Sexe
3	Étude à double insu contrôlée par placebo, avec répétition aléatoire, comportant l'emploi de Sandoz Guanfacine 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 7 mg, 1 f.p.j., 15 semaines	312	14,5 (13-17)	202M, 110F
4	Étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, comportant de Sandoz Guanfacine 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 4 mg, 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 (6-17)	326M, 129F

^aSeuls les patients pesant moins de 100 lb pouvaient recevoir la dose de 1 mg par répétition aléatoire.

L'efficacité des comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 des comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 de comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 de l'étude

Étude de courte durée en monothérapie

Tableau 9 – Résultats des études 1,2 et3 portant sur el TDAH (enfants et adolescents de 6 à 17 ans)

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

Étude	Paramètre d'évaluation principal	Valeur et signification statistique suivant les doses administrées	Valeur et signification statistique - placebo
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)

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

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

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

À la fin de l'étude 1, l'amélioration des scores ADHD-RS-IV totaux était significativement plus grande dans chacun des groupes affectés aux comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR (administré aux doses de 2, de 3 et de 4mg) que dans les groupes placebo ($p < 0,001$). Chez les patients qui prenaient des comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 Connors pour les parents, version révisée abrégée (CPRS-R:S) et sur l'échelle d'évaluation Connors 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 aux comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 Sandoz Guanfacine 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 de Sandoz Guanfacine XR comme traitement d'appoint

Tableau 10 : Résultats de l'étude 4 portant sur le TDAH (enfants et adolescents de 6 à 17 ans)

Paramètre d'évaluation principal	Valeur moyenne et signification statistique pour Sandoz Guanfacine XR et psychostimulant, toutes doses (é.-t)	Valeur moyenne et signification statistique pour le placebo (é.-t)	Moyenne des moindres carrés ^a Comparaison – écart corrigé en fonction du placebo (IC à 95%)
Variation du score total à l'échelle ADHD-RS-IV par rapport au score initial dans l'ensemble d'analyse intégral (<i>Full Analysis Set</i>)	Toutes doses prises le matin : -20,4 (12,77)	-16,0 (11,77)	-4,5 (de -7,5 à -1,4) $p = 0,002^b$
	Toutes doses prises le soir : -21,0 (12,39)		-5,3 (de 8,3 à -2,3) $p < 0,001^b$
	Toutes doses confondues : -20,7 (12,56)		-4,9 (de -7,2 à -2,6) $p < 0,001^c$

^a 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

^b Valeur de p pour les doses des comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR prises le matin et en soirée, obtenue grâce au test de Dunnett de comparaison multiple

^c Valeur de p pour toutes les doses de comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 des comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR plutôt qu'un placebo en traitement d'appoint à une dose stable de psychostimulant, qu'aux comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 de comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR administré le matin et à 83,1% dans le groupe de comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR administré en soirée. Les résultats montrent une différence statistiquement significative par rapport au placebo dans le groupe comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR administré en soirée, mais pas dans le groupe comprimés de chlorhydrate de guanfacine XR administré le matin.

Les scores totaux enregistrés par les parents sur l'échelle indicelle 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.

Autres études cliniques

Une étude de 9 semaines menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo visait à comparer comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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, comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 des comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 des comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 des comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 que les comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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 des comprimés de chlorhydrate de guanfacine 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.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, en quatre-temps, à 2 traitements, entièrement répliquée, à dose unique et croisée de 4 mg Sandoz Guanfacine (Sandoz Canada Inc.) en comprimés vs 4 mg de INTUNIV XR en comprimés (TAKEDA Canada Inc.) a été menée chez des volontaires adultes en bonne santé à jeun. Les données de biodisponibilités des 48 sujets inclus et les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Chlorhydrate de Guanfacine 1 x 4 mg À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC _T (ng·h/mL)	106.1 114.90 (37.56)	102.4 112.43 (39.96)	103.6	95.4-112.5
ASC _I (ng·h/mL)	110.8 124.21 (62.31)	105.7 115	104.9	96.3-114.2
C _{MAX} (ng/mL)	3.1 3.43 (43.47)	3.0 3.30 (42.21)	104.0	93.4-115.8
T _{MAX} ³ (h)	6.00 (2.00-48.00)	6.00 (2.00-36.00)		
T _½ ⁴ (h)	18.33 (126.93)	15.87 (15.53)		

¹Comprimés à libération prolongée à 4 mg de Sandoz Guanfacine XR (Sandoz Canada Inc)

²INTUNIV XR (chlorhydrate de guanfacine), comprimés à libération prolongée à 4 mg (Takeda Canada Inc)

³Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) ou de moyenne (tranche) seulement.

⁴Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

Une étude de biodisponibilité comparative randomisée, en quatre-temps, à 2 traitements, entièrement répliquée, à dose unique et croisée de 4 mg Sandoz Guanfacine (Sandoz Canada Inc.) en comprimés vs 4 mg de INTUNIV XR en comprimés (TAKEDA Canada Inc.) a été menée chez des volontaires adultes nourris et en bonne santé. Les données de biodisponibilités des 48 sujets inclus et les résultats sont résumés dans le tableau suivant :

Sommaire des données comparatives de biodisponibilité

Chlorhydrate de Guanfacine 1 x 4 mg À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC _T (ng·h/mL)	127.6 133.78 (29.09)	144.4 149.95 (26.64)	88.4	83.5 - 93.5

Chlorhydrate de Guanfacine 1 x 4 mg À partir des données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test ¹	Référence ²	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance
ASC _i (ng·h/mL)	130.6 136.09 (29.67)	147.4 153.21 (26.89)	88.6	83.7-93.7
C _{MAX} (ng/mL)	4.8 5.05 (26.99)	5.1 5.20 (21.61)	95.5	90.7-100.5
T _{MAX} ³ (h)	8.00 (2.00 -24.00)	9.00 (3.00 - 24.00)		
T _½ ⁴ (h)	15.62 (15.30)	15.37 (14.57)		

¹Comprimés à libération prolongée à 4 mg de Sandoz Guanfacine XR (Sandoz Canada Inc)

²INTUNIV XR (chlorhydrate de guanfacine), comprimés à libération prolongée à 4 mg (Takeda Canada Inc)

³Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) ou de moyenne (tranche) seulement.

⁴Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

16 Toxicologie non clinique

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/m²]).

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 (polyploidie) 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/m²).

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 foetus 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/m²]). 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 foetale et des manifestations de toxicité maternelle.

17 Monographies de produit de soutien

1. INTRUNIV XR (comprimés à libération prolongée de 1 mg, 2 mg, 3 mg, 4 mg),
Numéro de contrôle de la présentation 298089, Monographie de produit,
Takeda Canada Inc. (2025-10-14)

Renseignements destinés aux patient·e·s

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

Sandoz Guanfacine XR

Comprimés de chlorhydrate de guanfacine à libération prolongée

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **Sandoz Guanfacine XR**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions au sujet de ce médicament ou si vous souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **Sandoz Guanfacine XR**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert Sandoz Guanfacine XR :

- Sandoz Guanfacine XR est utilisé pour traiter le trouble déficitaire de l'attention / hyperactivité (TDAH) chez les enfants et les adolescents âgés de 6 à 17 ans. Il peut être prescrit seul ou avec un autre médicament appelé psychostimulant.

Sandoz Guanfacine XR peut faire partie du traitement global du TDAH. Le professionnel de la santé peut également recommander des services de consultation psychologique ou une autre forme de thérapie.

Comment fonctionne Sandoz Guanfacine XR :

Sandoz Guanfacine XR un ingrédient médicinal appelé guanfacine. La guanfacine n'est pas un stimulant du système nerveux central (SNC). On ne sait pas exactement comment ce médicament agit en présence de TDAH. On pense que Sandoz Guanfacine XR agit sur des récepteurs (appelés récepteurs alpha2Aadrénergiques) dans le cerveau, ce qui réduirait les influx nerveux et aiderait à accroître le niveau d'attention (y compris la capacité de se concentrer et d'accomplir une tâche) et à réduire le degré d'impulsivité et d'hyperactivité chez les patients atteints de TDAH.

Les ingrédients de Sandoz Guanfacine XR sont :

Ingrédients médicinaux : guanfacine (sous forme de chlorhydrate de guanfacine)

Ingrédients non médicinaux : Acide fumarique, cellulose microcristalline, copolymère d'acide méthacrylique et d'acrylate d'éthyle, dioxyde de silicium colloïdal, dibéhénate de glycéryle, hypromellose, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et vert PB-1763 (comprimés de 3 et 4 mg seulement)

Sandoz Guanfacine XR se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes:

Comprimés dosés à 1 mg, 2 mg, 3 mg et 4 mg

N'utilisez pas Sandoz Guanfacine XR dans les cas suivants :

- Vous/votre enfant êtes allergique à la guanfacine ou à tout autre ingrédient entrant dans la composition de **Sandoz Guanfacine XR** (voir la rubrique **Les ingrédients de Sandoz Guanfacine XR** sont :)

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser Sandoz Guanfacine XR, d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment si vous ou votre enfant:

- avez un problème cardiaque, par exemple :
 - une très faible fréquence cardiaque (pouls);
 - un trouble du rythme cardiaque (arythmie);
 - une maladie cardiaque;
 - une insuffisance cardiaque congestive;
 - un trouble héréditaire touchant le système électrique du coeur (appelé *syndrome du QT long congénital*);
- vous êtes déjà évanoui dans le passé ou le faites encore;
- avez une pression sanguine élevée ou basse;
- souffrez d'une maladie du foie ou des reins;
- avez des problèmes de santé mentale, ou des antécédents familiaux de problèmes de santé mentale tels que psychose, manie, maladie bipolaire, dépression ou suicide;
- êtes atteint d'une autre maladie quelconque;
- êtes enceinte; votre professionnel de la santé décidera si vous pouvez prendre ce médicament si vous ou votre enfant êtes enceinte;
- allaitez ou prévoyez le faire; on ignore si Sandoz Guanfacine XR passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde :

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

Problèmes de santé mentale (psychiatriques) :

Comportements et idées suicidaires : Apparition ou aggravation de pensées ou de sentiments suicidaires :

- penser à se tuer ou avoir envie de le faire;
- poser des gestes suicidaires (tentative de suicide ou suicide).

Des pensées ou comportements suicidaires peuvent se manifester à n'importe quel moment durant le traitement, en particulier dans les situations suivantes :

- au début du traitement;
- lorsque la dose est modifiée;
- à l'arrêt du traitement par Sandoz Guanfacine XR.

Si une telle situation se produisait, consultez immédiatement votre professionnel de la santé/le professionnel de la santé de votre enfant.

Trouble bipolaire : Apparition ou aggravation d'un trouble bipolaire (sauts d'humeur extrêmes accompagnés 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]); dites-le à votre professionnel de la santé ou au professionnel de la santé de votre enfant si:

- vous ou votre enfant avez des problèmes de santé mentale;
- vous ou votre enfant avez des antécédents familiaux de suicide, de trouble bipolaire ou de dépression.

Symptômes psychotiques ou maniaques : Il peut arriver que le traitement par Sandoz Guanfacine XR

aux doses recommandées provoque l'apparition ou l'aggravation de symptômes psychotiques ou maniaques. Ces symptômes peuvent comprendre :

- des hallucinations (entendre des voix, croire à des choses qui n'existent pas, être suspicieux)
- une excitation inhabituelle, une hyperactivité ou une absence d'inhibition.

Appelez votre professionnel de la santé ou le professionnel de la santé de votre enfant immédiatement si vous ou votre enfant présentez de nouveaux symptômes de problèmes de santé mentale ou une aggravation de ce type de symptômes pendant le traitement par Sandoz Guanfacine 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 ou commencer à être suspicieux.

Comportement agressif : Apparition ou aggravation de comportements agressifs ou d'hostilité.

L'apparition ou l'aggravation de ces problèmes de santé mentale pourrait être plus susceptible de se produire si vous ou votre enfant présentez des troubles mentaux, connus ou non.

Envie de dormir (somnolence) : Sandoz Guanfacine XR peut provoquer de la somnolence. Il faut éviter 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 que Sandoz Guanfacine XR n'a pas d'effets négatifs sur votre vigilance ou celle de votre enfant. Si vous remarquez fréquemment une envie de dormir ou une somnolence chez vous ou votre enfant, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Sandoz Guanfacine XR ne doit **PAS** être pris avec de l'alcool ou des médicaments qui causent de la somnolence, car il peut aggraver ces effets.

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

Poids : Si vous ou votre enfant avez un problème de poids pendant le traitement par Sandoz Guanfacine XR, parlez-en à votre professionnel de la santé, au professionnel de la santé de votre enfant ou à votre pharmacien.

Surveillance : Le professionnel de la santé devrait mesurer votre fréquence cardiaque et votre pression artérielle (ou celles de votre enfant) avant de commencer le traitement, à intervalles réguliers durant le traitement, après les ajustements posologiques et après l'interruption du traitement.

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

Les produits suivants pourraient interagir avec Sandoz Guanfacine XR:

- kétoconazole (utilisé pour le traitement des infections à levures ou à champignons [fongiques]);
- rifampine (utilisée pour le traitement de la tuberculose);
- acide valproïque (utilisé pour le traitement du trouble bipolaire);
- médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque, p. ex. des antiarythmiques et des bêta-bloquants;
- médicaments utilisés pour le traitement de la douleur à la poitrine (angine);
- médicaments utilisés pour le traitement de la pression sanguine élevée;
- médicaments pouvant allonger l'intervalle QT;
- médicaments pouvant augmenter le risque d'évanouissement;
- médicaments 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 déprimeurs du système nerveux central (barbituriques);
- médicaments utilisés pour le traitement de la psychose (antipsychotiques);
- autres médicaments contre le TDAH (p. ex., méthylphénidate, dimésylate de lisdexamfétamine);
- tout médicament pouvant porter atteinte aux valvules cardiaques;

- alcool;
- pamplemousse, jus de pamplemousse et produits contenant de l'extrait de pamplemousse.

Comment utiliser Sandoz Guanfacine XR:

Sandoz Guanfacine XR doit être pris :

- exactement comme votre professionnel de la santé ou le professionnel de la santé de votre enfant
- une fois par jour, seul ou avec le psychostimulant prescrit par votre professionnel de la santé ou par le professionnel de la santé de votre enfant pour traiter le TDAH. Le professionnel de la santé vous dira quand vous devez/votre enfant doit prendre Sandoz Guanfacine XR et le psychostimulant.
- **Les comprimés doivent être avalés tels quels avec une petite quantité de liquide. Il ne faut PAS écraser, croquer, ni briser les comprimés avant de les avaler. Sandoz Guanfacine XR ne doit PAS être pris avec un repas riche en matières grasses.**
- Vous ne devez/votre enfant ne doit **PAS** cesser de prendre Sandoz Guanfacine XR sans consulter d'abord votre/son professionnel de la santé. L'abandon du traitement par Sandoz Guanfacine XR du jour au lendemain peut entraîner une hausse marquée de la tension artérielle et de la fréquence cardiaque (pouls). **Le professionnel de la santé réduira la dose graduellement pour éviter ces effets secondaires.** Cette mesure est particulièrement importante si vous prenez/votre enfant prend un psychostimulant en plus de Sandoz Guanfacine XR.

Dose habituelle :

Dose habituelle pour enfants et adolescents (6 à 17 ans) : La dose initiale recommandée est de 1 comprimé à 1 mg, 1 fois par jour. Le professionnel de la santé peut modifier la dose de médicament jusqu'à ce qu'elle soit appropriée pour vous/votre enfant.

Surdose :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris ou reçu trop de Sandoz Guanfacine XR, contactez immédiatement votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l'absence de symptômes.

Une surdose peut se manifester par les symptômes suivants :

- basse pression sanguine
- hausse de la pression sanguine initiale
- ralentissement du rythme cardiaque
- difficulté à respirer
- fatigue/manque d'énergie

Dose oubliée :

- Si vous sautez/votre enfant saute au moins deux doses de suite, parlez-en à votre/son professionnel de la santé. Il est possible que le professionnel de la santé prescrive de reprendre le traitement à une dose plus faible.

Effets secondaires possibles de l'utilisation Sandoz Guanfacine XR?

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez Sandoz Guanfacine XR. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires peuvent inclure :

- envie de dormir, difficulté à dormir
- sensation de fatigue
- étourdissements
- mal de tête
- nausées
- douleur à l'estomac
- diminution de l'appétit (ne pas avoir faim)
- sensation d'être endormi
- sécheresse de la bouche
- constipation

Effets secondaires graves et mesure à prendre à leur égard

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Fréquent			
Envie de dormir		x	
Hypotension (tension artérielle basse) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision floue, nausée, vomissement, fatigue (peut survenir au passage de la position couchée ou assise à la position debout)		x	
Peu fréquent			

Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Dans les cas sévères seulement	Dans tous les cas	
Évanouissement		x	
Fréquence cardiaque (pouls) basse		x	
Convulsions : secousses musculaires, modification des émotions, confusion, tremblements incontrôlables avec ou sans perte de connaissance		x	
Inconnue			
Comportement agressif ou hostilité		x	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer, respiration sifflante; baisse de pression artérielle; mal de coeur et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge			x
Hallucinations : voir, ressentir ou entendre des choses qui n'existent pas		x	
Hypertension (haute pression) après une interruption abrupte du traitement par Sandoz Guanfacine XR : maux de tête, état de confusion, nervosité, agitation, tremblements			x
Manie : sensation d'excitation inhabituelle, hyperactivité, absence d'inhibition		x	
Nouveaux symptômes psychotiques ou de manie : paranoïa, délire		x	
Comportement suicidaire : pensées ou gestes visant à se faire mal ou à se tuer			x

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

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur ;

ou

- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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

Conservation :

Conserver à une température ambiante contrôlée (20 °C – 25 °C); des écarts occasionnels de température sont permis entre 15 °C et 30 °C. Conserver le format de 1000 comprimés par bouteille dans l'emballage d'origine.

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

Pour en savoir plus sur Sandoz Guanfacine XR :

- Parles-en avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les Renseignements destinés aux patient·e·s. Ce document se trouve sur le site Web de Santé Canada ([Base de données sur les produits pharmaceutiques : Accéder à la base de données](#)), le site Web du fabricant (www.sandoz.ca), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800 360-3062.

Le présent feuillet a été rédigé par Sandoz Canada Inc.

Date d'approbation : 2025-12-04