Monographie de produit

Avec Renseignements destinés aux patient·e·s

[Pr]AG-Guanfacine XR

Comprimés de guanfacine à libération prolongée

Pour utilisation orale

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

Norme maison

Agoniste sélectif des récepteurs alpha$_{2A}$-adrénergiques

Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation :
2026-08-07

Numéro de contrôle :
503431

Modifications importantes apportées récemment à la monographie

Aucune au moment de la plus récente approbation.

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 4
2 Contre-indications 4
4 Posologie et administration 5
4.1. Considérations posologiques 5
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique Enfants (6-17 ans) 5
4.4. Administration 7
4.5. Dose oubliée 7
5 Surdose 7
6 Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement 8
7 Mises en garde et précautions 8
Généralités 8
Appareil cardiovasculaire 9
Dépendance, tolérance et risque d'abus 11
Conduite et utilisation de machines 11
Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 12
Surveillance et examens de laboratoire 12
Fonction psychiatrique 12
Fonction rénale 13
7.1 Populations particulières 13
7.1.1 Grossesse 13
7.1.2 Allaitement 13
7.1.3 Enfants et adolescents 14
7.1.4 Personnes âgées 14
8 Effets indésirables 14
8.1. Aperçu des effets indésirables 14
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques 15
8.2.1 Effets indésirables observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 15
8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques 21
8.3.1 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents 21

8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation 22
9 Interactions médicamenteuses 23
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 23
9.3 Interactions médicament-comportement 24
9.4 Interactions médicament-médicament 24
9.5 Interactions médicament-aliment 28
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 28
9.7 Interactions médicament-examens de laboratoire 28
10 Pharmacologie clinique 28
10.1 Mode d'action 29
10.2 Pharmacodynamie 29
10.3 Pharmacocinétique 30
11 Conservation, stabilité et mise au rebut 31
Partie 2 : Renseignements scientifiques 32
13 Renseignements pharmaceutiques 32
14 Études cliniques 32
14.1 Études cliniques par indication 32
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 39
16 Toxicologie non clinique 40
17 Monographies de référence 41
Renseignements destinés aux patient·e·s 42

Partie 1 : Renseignements destinés aux professionnels de la santé

1 Indications

Enfants (6-17 ans)
AG-Guanfacine XR (comprimés 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) : Les comprimés de guanfacine à libération prolongée n'ont pas été systématiquement étudiés chez les adultes et ne sont donc pas indiqués dans cette population (plus de 18 ans).

Nécessité d'un programme thérapeutique global
AG-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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée employée 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 AG-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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée n'ont pas été étudiées chez l'enfant de moins de 6 ans.

1.2. Gériatrie
Les comprimés de guanfacine à libération prolongée n'ont pas fait l'objet d'études systématiques chez les adultes (plus de 18 ans), y compris les personnes âgées; ils ne sont donc pas indiqués dans cette population.

2 Contre-indications

AG-Guanfacine XR est contre-indiqué chez les patients qui ont des antécédents d'hypersensibilité à ce médicament, à tout ingrédient de la formulation, 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, teneurs, 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, les comprimés de guanfacine à libération prolongée ont 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée n'ont pas été établies chez l'enfant pesant moins de 25 kg (55 lb).

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 examens de laboratoire).

Il faut informer les patients de la possibilité qu'AG-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 1 mg d'AG-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 d'AG-Guanfacine XR selon la réponse et la tolérance du patient, et ne pas l'augmenter de plus de 1 mg par semaine, la dose quotidienne maximale étant fixée à 4 mg (6-12 ans) ou 7 mg (13-17 ans) dans le cas de l'emploi de ce médicament en monothérapie et à 4 mg 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée en fonction de la réponse clinique et de la tolérabilité est de 0,05 à 0,12 mg/kg/jour (dose quotidienne totale de 1 à 7 mg) (Tableau 1).

Tableau 1 – Plage de doses cibles recommandée pour le traitement par les comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée à des psychostimulants, chez la majorité des sujets, les doses optimales se situaient entre 0,05 et 0,12 mg/kg/jour. L'emploi de doses supérieures à 4 mg/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, Fonctions 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 9.4 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 AG-Guanfacine XR sans en avoir d'abord parlé au médecin. Il faut diminuer progressivement la dose quotidienne totale d'AG-Guanfacine XR (par paliers ne dépassant pas 1 mg 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée. Il convient de surveiller les patients durant la diminution graduelle de la dose et à l'interruption d'AG-Guanfacine XR 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 AG-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 AG-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).

4.4. Administration

Les comprimés d'AG-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 d'AG-Guanfacine XR est de 1 mg 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 d'AG-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 d'AG-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 de guanfacine sous forme de chlorhydrate de guanfacine	Cellulose microcristalline, crospovidone, dibéhénate de glycéryle, dioxyde de silicium colloïdal, eudragit, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laque d'aluminium bleu FD&C No 2 (pour 3 mg et 4 mg), oxyde de fer jaune (pour 3 mg et 4 mg), poly(éthylène glycol), povidone, et stéarate de magnésium.

Description

Comprimés AG-Guanfacine XR à 1 mg : comprimés blancs, ronds, biconvexes, gravés en creux avec l'inscription « GNF » d'un côté et « 1MG » de l'autre. Disponibles en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimés AG-Guanfacine XR à 2 mg : comprimés blancs, ovales, biconvexes, gravés en creux avec l'inscription « GNF » d'un côté et « 2MG » de l'autre. Disponibles en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimés AG-Guanfacine XR à 3 mg : comprimés verts, ronds, biconvexes, gravés en creux avec l'inscription « GNF » d'un côté et « 3MG » de l'autre. Disponibles en bouteilles de 100 comprimés.

Comprimés AG-Guanfacine XR à 4 mg : comprimés verts, ovales, biconvexes, gravés en creux avec l'inscription « GNF » d'un côté et « 4MG » de l'autre. Disponibles en bouteilles de 100 comprimés.

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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée vs 12 % avec le placebo, comparativement à 54 % avec les comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée vs 7 % pour le placebo.

La posologie d'AG-Guanfacine XR doit reposer sur la réponse et la tolérance au traitement. Il faut informer les patients de la possibilité qu'AG-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 AG-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 9.4 Interactions médicament-médicament – Dépresseurs du SNC et 4.1 Considérations posologiques).

Appareil cardiovasculaire

Hypotension, bradycardie et syncope
Les comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 observés au cours des études cliniques – enfants et adolescents, 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 4 mg/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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée comme traitement d'appoint, les variations moyennes maximales observées par rapport aux valeurs initiales ont été des baisses de la tension artérielle systolique, de la tension artérielle diastolique et de la fréquence cardiaque s'établissant respectivement à 4 mmHg, à 3 mmHg et à 9 bpm; elles ont été enregistrées entre les troisième et cinquième semaines de l'étude. Les baisses de la tension

artérielle et de la fréquence cardiaque étaient généralement asymptomatiques; toutefois, l'hypotension et la bradycardie restent possibles.

Il faut prendre la fréquence cardiaque et la tension artérielle des patients avant d'amorcer le traitement, après les ajustements posologiques, à intervalles réguliers durant le traitement et une fois le traitement interrompu. L'utilisation d'AG-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. AG-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 d'AG-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 d'AG-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 AG-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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée . De très rares cas d'encéphalopathie hypertensive ont été signalés après l'interruption abrupte du traitement par les comprimés de guanfacine à libération prolongée depuis que ce médicament est offert sur le marché.

Pour réduire au minimum le risque de hausse de la tension artérielle, il faut diminuer progressivement la dose quotidienne totale d'AG-Guanfacine XR (par paliers ne dépassant pas 1 mg 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 par AG-Guanfacine XR, 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 menés avec répartition aléatoire, des hausses de la tension artérielle allant jusqu'à 10 mmHg ont persisté chez quelques patients une trentaine de jours après l'administration de la dernière dose; ces hausses n'ont pas été jugées graves. Dans le cadre d'une étude d'arrêt thérapeutique avec répartition aléatoire de longue durée de 26 semaines chez des enfants et des adolescents, une hausse des tensions systolique et diastolique moyennes d'environ 3 et 1 mmHg, respectivement, a été observée à la suite de l'arrêt du traitement par les comprimés de guanfacine à libération prolongée. 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée. Plus de 90 % des mesures de la tension artérielle obtenues chez les patients sont demeurées dans les limites de la normale (c'est-à-dire inférieures au 95^{e} percentile selon l'âge, le sexe et la taille). Des hausses moyennes de la fréquence cardiaque d'environ 1,5 bpm ont été observées quelque 2 semaines après l'administration de la dernière dose des comprimés de guanfacine à libération prolongée; 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 AG-Guanfacine XR chez les patients prenant ce médicament comme traitement d'appoint. La prudence s'impose chez les patients qui interrompent leur traitement par AG-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 AG-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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée. Aucun cas de torsades de pointes n'a été signalé au cours des études cliniques sur les comprimés de guanfacine à libération prolongée menées auprès de patients atteints de TDAH. Il faut tenir compte de l'effet des comprimés de guanfacine à libération prolongée sur l'électrophysiologie cardiaque dans la prise de décisions cliniques visant la prescription d'AG-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

AG-Guanfacine XR n'est pas un médicament contrôlé ni un agent stimulant. Le potentiel dépendogène et le potentiel d'abus des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 AG-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 examens 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 AG-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 d'AG-Guanfacine XR. Il faut informer les patients de la possibilité qu'AG-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 psychiatrique

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

Dépistage du trouble bipolaire chez les patients
On doit faire particulièrement attention pour traiter un TDAH chez des patients qui sont atteints d'un trouble bipolaire concomitant en raison du risque d'épisode maniaque ou mixte que pourrait déclencher le traitement chez de tels patients. Avant d'instaurer un traitement par AG-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 suicidaires durant le traitement pour un TDAH doivent faire l'objet d'une évaluation immédiate. Le médecin doit instaurer le traitement approprié de l'état psychiatrique sous-jacent et envisager de changer de schéma thérapeutique contre le TDAH.

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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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). AG-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 des comprimés de guanfacine à libération

prolongée 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 maternel chez l'humain. Il faut donc employer AG-Guanfacine XR avec prudence chez la mère qui allaite.

7.1.3 Enfants et adolescents

L'innocuité et l'efficacité des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée se compare à la courbe normale. Au cours d'une période de traitement comparatif, les patients ayant utilisé les comprimés de guanfacine à libération prolongée ont pris en moyenne 0,5 kg (1 livre) comparativement à ceux ayant reçu le placebo. Les patients traités par les comprimés de guanfacine à libération prolongée durant au moins 12 mois dans le cadre d'études ouvertes ont pris 8 kg (17 livres) et ont grandi de 8cm (3 pouces) en moyenne. Au 12^{e} mois des études de longue durée, les percentiles calculés pour la taille, le poids et l'indice de masse corporelle (IMC) des patients traités par les comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée 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), les comprimés de guanfacine à

libération prolongée ont été comparés à un placebo auprès d'enfants et d'adolescents âgés de 6 à 17 ans dont la réponse aux psychostimulants était sous-optimale. Les comprimés de guanfacine à libération prolongée ont été évalués 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée comparativement à 4 % des patients sous placebo. Les effets indésirables les plus fréquents ayant entraîné l'abandon des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée a été la fatigue (1,3 %).

Durant l'étude portant sur l'emploi des comprimés de guanfacine à libération prolongée en association avec d'autres agents (étude 4), 3 % des patients recevant les comprimés de guanfacine à libération prolongée et 1 % le placebo ont mis un terme à leur traitement en raison d'effets indésirables. Aucun effet indésirable lié à l'emploi des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 menées 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, les comprimés de guanfacine à libération prolongée ont été administrés 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée.

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 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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	Comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 Hypotension orthostatique	2,5 1,0	0,7 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée) 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, les comprimés de guanfacine à libération prolongée se sont révélés sûrs et bien tolérés.

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 entre 13 et 17 ans) et à une fréquence plus élevée que chez les patients sous placebo au cours d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 15 semaines sur l'emploi des comprimés de guanfacine à libération prolongée en monothérapie à raison d'une dose pouvant atteindre 7 mg (étude 3)

Système, appareil ou organe	Terme privilégié	Comprimés de guanfacine à libération prolongée 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		
	Malaise abdominal	3,2	0
		1,9	1,3
Troubles généraux et réactions au point d'administration	Fatigue Asthénie	22,3	12,3
		1,3	0
Épreuves	Baisse de la tension artérielle diastolique	3,2	0
	Gain de poids	2,5	1,9
	Baisse de la tension artérielle	1,9	0
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	14,6	13,5
Troubles du système nerveux	Somnolence	43,9	21,3
	Céphalées	26,8	18,1
	Étourdissements	15,9	10,3
	Sédation	11,5	1,9

Tableau 4 – Effets indésirables rapportés chez au moins 1 % des adolescents (ayant entre 13 et 17 ans) et à une fréquence plus élevée que chez les patients sous placebo au cours d'un essai clinique contrôlé d'une durée de 15 semaines sur l'emploi des comprimés de guanfacine à libération prolongée en monothérapie à raison d'une dose pouvant atteindre 7 mg (étude 3)

Système, appareil ou organe	Terme privilégié	Comprimés de guanfacine à libération prolongée n = 157 (%)	Placebo n = 155 (%)
	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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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	Comprimés de guanfacine à libération prolongée 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

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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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	Comprimés de guanfacine à libération prolongée n = 302 (%)	Placebo n = 153 (%)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Diminution de l'appétit	6,6	3,9
Troubles du système nerveux	Céphalées	21,2	13,1
	Somnolence	13,6	4,6
	Étourdissements	7,6	3,9
	Sédation	4,3	2,0
	Étourdissements posturaux	1,7	0
	Léthargie	1,3	0
Troubles psychiatriques	Insomnie	8,6	3,9
	Insomnie de maintien	2,3	0
	Labilité émotionnelle	2,3	0,7
	Cauchemars	1,3	0,7
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Asthme	1,3	0,7
Troubles vasculaires	Hypotension orthostatique	2,3	0

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

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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée en dose d'appoint maximale tolérée (pouvant atteindre 4 mg/jour) durant 9 semaines. Rien n'indique que l'association des comprimés de guanfacine à libération prolongée-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 :

Tableau 6 – Effets 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]	21e jour	217	−11,4 (de −13,9 à −8,9)	4,3 (de 0,9 à 7,7)
2[b]	42e jour	176	−4,2 (de −7,3 à −1,1)	5,9 (de 2,0 à 9,9)
3[b]	91e jour	109	−6,1 (de −8,1 à −4,0)	4,0 (de 1,0 à 7,0)
4[c]	28e jour	116	−11,2 (de −13,8 à −8,6)	5,3 (de 1,8 à 8,7)
5[c]	56e jour	107	−10,4 (de −13,6 à −7,2)	4,7 (de 0,4 à 9,1)

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

[b] études pivots

[c] autres études cliniques

Effets sur la tension artérielle et sur la fréquence cardiaque

Lors d'études pivots de courte durée (8 ou 9 semaines) (études 1 et 2) sur l'emploi des comprimés de guanfacine à libération prolongée en monothérapie, une hypotension, y compris la forme orthostatique, a été signalée comme effet indésirable chez 7 % des sujets du groupe traité par les comprimés de guanfacine à libération prolongée et chez 3 % des sujets du groupe ayant reçu le placebo. Par ailleurs, 1 % des sujets du groupe traité par les comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 guanfacine à libération prolongée 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 guanfacine à libération prolongée et de 1,9 % dans le groupe placebo. Au cours de l'essai sur l'emploi des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 guanfacine à libération prolongée, 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée.

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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée. 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 les

comprimés de guanfacine à libération prolongée. Plus de 90 % des mesures de la tension artérielle obtenues chez les patients sont demeurées dans les limites de la normale (c'est-à-dire inférieures au 95^{e} percentile selon l'âge, le sexe et la taille). Des hausses moyennes de la fréquence cardiaque d'environ 1,5 bpm ont été observées quelque 2 semaines après l'administration de la dernière dose des comprimés de guanfacine à libération prolongée; 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée.

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 guanfacine à libération prolongée) 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 guanfacine à libération prolongée) 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 : alopécie

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 guanfacine à libération prolongée 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 1 mg/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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée (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 : œdème, 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 : alopécie, 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée (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).

Les comprimés de guanfacine à libération prolongée causent 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée sur la fréquence cardiaque, il est généralement déconseillé d'utiliser AG-Guanfacine XR en concomitance avec des médicaments allongeant l'intervalle QT.

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

Antiarythmiques de classe IA (p. ex., quinidine, procaïnamide, disopyramide); antiarythmiques de classe III (p. ex., amiodarone, sotalol, ibutilide, dronédarone); antiarythmiques de classe 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 bêta$_2$-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-médicament 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 courbe (ASC) trois fois plus grande de la guanfacine.	Il faut employer AG-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.

Tableau 7 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Nom propre/nom usuel	**Source des données**	**Effet**	**Commentaire clinique**
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 AG-Guanfacine XR doit être administré avec un inducteur de l'isoenzyme CYP3A4, on peut envisager d'augmenter la dose d'AG-Guanfacine XR sans toutefois dépasser la limite supérieure de la plage de doses recommandée (voir 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique).
Transporteurs	T	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. À la lumière d'études *in vitro*, la guanfacine pourrait être un inhibiteur du transporteur de cations organiques (OCT) 1 aux concentrations maximales dans la veine porte. L'administration concomitante de guanfacine et de substrats de l'OCT1 ayant un T_{max} similaire (p. ex., metformine) pourrait faire augmenter la C_{max} de ces médicaments.	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-médicament établies ou potentielles			
Nom propre/nom usuel	**Source des données**	**Effet**	**Commentaire clinique**
Acide valproïque	EC	L'administration concomitante des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 AG-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 d'AG-Guanfacine XR quand ces agents sont pris ensemble.
Médicaments qui ralentissent la fréquence cardiaque	T	Les comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 AG-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 de la cholinestérase et les modulateurs des récepteurs de la sphingosine-1-phosphate.
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 d'AG-Guanfacine XR avec des antihypertenseurs commande la prudence.

Tableau 7 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Nom propre/nom usuel	**Source des données**	**Effet**	**Commentaire clinique**
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 d'AG-Guanfacine XR avec des dépresseurs du SNC (p. ex., alcool, sédatifs, somnifères, benzodiazépines, barbituriques et antipsychotiques) commande la prudence.
Méthylphénidate à prise orale	EC	Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'administration simultanée des comprimés de guanfacine à libération prolongée (4 mg) et de chlorhydrate de méthylphénidate à libération prolongée (36 mg) 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 54 mg en concomitance avec les comprimés de guanfacine à libération prolongée n'a pas été étudié.	Voir Effet, ci-contre

Tableau 7 – Interactions médicament-médicament établies ou potentielles			
Nom propre/nom usuel	**Source des données**	**Effet**	**Commentaire clinique**
Dimésylate de lisdexamfétamine	EC	Dans le cadre d'une étude sur les interactions médicamenteuses, l'administration simultanée des comprimés de guanfacine à libération prolongée (4 mg) et de dimésylate de lisdexamfétamine (50 mg) à des volontaires sains adultes s'est traduite par une hausse de 19 % de la C_{max} de la guanfacine et de 7 % de l'exposition à cet agent (ASC).	Ces variations modestes ne devraient pas avoir de portée clinique appréciable. Durant cette même étude, l'administration simultanée des comprimés de guanfacine à libération prolongée et de dimésylate de lisdexamfétamine n'a pas eu d'effet sur l'exposition à la *d*-amphétamine. Aucune étude sur les interactions médicamenteuses n'a été réalisée avec des doses plus élevées de dimésylate de lisdexamfétamine.
Médicaments agonistes du récepteur 5-HT_{2B}	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 AG-Guanfacine XR, car le risque de complications fibreuses associées au médicament n'a pas fait l'objet d'études spécifiques (voir 10.2 Pharmacodynamie).

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

9.5 Interactions médicament-aliment

AG-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 AG-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 alpha$_{2B}$ ou alpha$_{2C}$.

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

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

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

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 400 mg) a servi à évaluer l'effet de la guanfacine à libération immédiate prise à raison de 4 mg et de 8 mg 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 (4 mg/jour) et le 6^{e} jour (8 mg/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 4 mg/jour le 1er jour et de −22 bpm 8 heures après l'administration de la dose suprathérapeutique de 8 mg/jour le 6^{e} jour. La variation moyenne maximale de l'intervalle QTcF corrigée en fonction du placebo s'établissait à 5 ms 12 heures après l'administration de la dose de 4 mg/jour le 1er jour et à 8 ms 12 heures après l'administration de la dose suprathérapeutique de 8 mg/jour le 6^{e} jour. Les effets maximaux sur l'intervalle QTcF ont été observés au moins 7 heures après l'atteinte de la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de la guanfacine. La guanfacine n'a pas démontré d'inhibition des canaux potassiques hERG (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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée sont pris avec un repas à forte teneur en matières grasses plutôt qu'à jeun.

La guanfacine à libération immédiate et les comprimés de guanfacine à libération prolongée ayant un comportement pharmacocinétique différent, ces produits ne peuvent pas être substitués l'un à l'autre milligramme pour milligramme. À doses égales, les comprimés de guanfacine à libération prolongée ont 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 guanfacine à libération prolongée en doses multiples de 4 mg, la C_{max} s'est établie à 10 et 7 ng/mL, et l'ASC, à 162 et 116 ng·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 : 15-30 °C.

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

Partie 2 : Renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

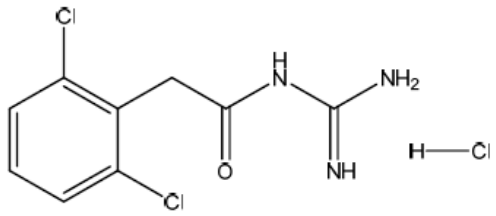
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : chlorhydrate de guanfacine

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

moléculaire et masse moléculaire : $C_9H_{10}Cl_3N_3O$ 282,55 g/mol

Formule développée :



Propriétés physicochimiques : Le chlorhydrate de guanfacine est une poudre blanche à blanc cassé, soluble dans le méthanol, très légèrement soluble dans l'acétone et peu soluble dans l'eau.

Intervalle de fusion : 213-215 °C

pKa : 7,31

14 Études cliniques

14.1 Études cliniques par indication

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

Tableau 8 – Résumé des données démographiques des patients dans les études cliniques sur le TDAH					
Nº 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 groupes parallèles comportant un schéma d'augmentation obligatoire de la dose chez des enfants et des adolescents ayant entre 6 et 17 ans et atteints de TDAH	Voie orale, 2, 3 et 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
3	Étude à double insu contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, comportant l'emploi des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 ans (13-17)	202M, 110F

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**
4	Étude à double insu, contrôlée par placebo, avec répartition aléatoire, comportant l'emploi des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 ans (6-17)	326M, 129F

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

L'efficacité des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 4 mg par jour chez les enfants et de 1 à 7 mg chez les adolescents.

L'étude 4 visait à évaluer l'innocuité et l'efficacité des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 indicielle globale de Conners-parents (CGI-P).

Résultats de l'étude

<u>Études de courte durée en monothérapie</u>

Tableau 9 – Résultats des études 1, 2 et 3 portant sur le 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.) 2 mg : -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.) 1 mg : -20,4 (14,00) 2 mg : -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)
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 12 ans.

[c] Seuls les patients pesant moins de 110 lb 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 guanfacine à libération prolongée (administré aux doses de 2, de 3 et de 4 mg) que dans les groupes placebo ($p < 0,001$). Chez les patients qui prenaient

les comprimés de guanfacine à libération prolongée, les scores ADHD-RS-IV ont commencé à s'améliorer de 2 à 3 semaines après le début du traitement.

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

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

À la fin de l'étude 2, l'amélioration des scores ADHD-RS-IV totaux était significativement plus grande dans chacun des groupes affectés aux comprimés de guanfacine à libération prolongée (administré aux doses de 2, de 3 et de 4 mg), ainsi que dans le groupe ayant reçu la dose de 1 mg (patients pesant entre 24,95 et 49,89 kg [de 55 à 110 lb]), 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 des comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 (*Full Analysis Set*)	Toutes doses prises le matin : -20,4 (12,77) Toutes doses prises le soir : -21,0 (12,39) Toutes doses confondues : -20,7 (12,56)	-16,0 (11,77)	-4,5 (de -7,5 à -1,4) $p = 0{,}002$[b] -5,3 (de -8,3 à -2,3) $p < 0{,}001$[b] -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 guanfacine à libération prolongée prises le matin et en soirée, obtenue grâce au test de Dunnett de comparaison multiple

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

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

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

Autres études cliniques

Une étude de 9 semaines menée à double insu, avec répartition aléatoire et contrôlée par placebo visait à comparer les comprimés de guanfacine à libération prolongée 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, les comprimés de guanfacine à libération prolongée se sont révélés 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 guanfacine à libération prolongée 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 guanfacine à libération prolongée 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 3 mg. Rien n'indique que les comprimés de guanfacine à libération prolongée aient 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 les comprimés de guanfacine à libération prolongée 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 bidirectionnelle, à dose unique (1 x 4 mg), croisée, d'AG-Guanfacine XR (Angita Pharma Inc.) et d'INTUNIV XR® (Shire Pharma Canada ULC) a été menée chez des sujets adultes en bonne santé, dans des conditions à jeun. Le tableau ci-dessous présente un résumé des données de biodisponibilité obtenues chez les 51 sujets qui ont terminé l'étude et qui ont été inclus dans l'analyse statistique :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Guanfacine (1 x 4 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC_T (ng•h/mL)	100,74 111,81 (46,91)	92,79 101,48 (48,91)	108,6	97,7-120,6
ASC_I (ng•h/mL)	106,82 119,34 (48,08)	99,85 110,78 (52,67)	107,0	95,3-120,2
C_{max} (ng/mL)	3,82 4,13 (38,55)	3,53 3,80 (38,82)	108,3	98,9-118,5
T_{max}[3] (h)	4,50 (3,00-12,00)	4,50 (4,00-24,00)		
$T_{½}$[4] (h)	15,98 (42,90)	16,94 (50,61)		

[1] AG-Guanfacine XR (chlorhydrate de guanfacine), comprimé à libération prolongée, 4 mg (Angita Pharma Inc.)
[2] INTUNIV XR® (chlorhydrate de guanfacine), comprimé à libération prolongée, 4 mg (Shire Pharma Canada ULC)
[3] Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

Une étude de biodisponibilité comparative bidirectionnelle, à dose unique (1 x 4 mg), croisée, d'AG-Guanfacine XR (Amgita Pharma Inc.) et d'INTUNIV XR® (Shire Pharma Canada ULC) a été menée chez des sujets adultes nourris et en bonne santé. Le tableau ci-dessous présente un résumé des données de biodisponibilité obtenues chez les 48 sujets qui ont terminé l'étude et qui ont été inclus dans l'analyse statistique :

TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES COMPARATIVES DE BIODISPONIBILITÉ

Guanfacine (1 x 4 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test[1]	Référence[2]	Rapport de moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90%
ASC_T (ng•h/mL)	192,86 200,68 (27,38)	181,75 188,65 (26,93)	106,1	100,4-112,1
ASC_I (ng•h/mL)	202,97 211,75 (28,27)	189,53 197,03 (27,46)	107,1	101,2-113,3
C_{max} (ng/mL)	7,05 7,21 (21,10)	6,75 6,88 (18,98)	104,3	100,2-108,6
T_{max}[3] (h)	9,50 (4,50-24,00)	9,01 (4,50-24,00)		
$T_{½}$[4] (h)	14,03 (18,08)	14,03 (14,88)		

[1] AG-Guanfacine XR (chlorhydrate de guanfacine), comprimé à libération prolongée, 4 mg (Angita Pharma Inc.)
[2] INTUNIV XR® (chlorhydrate de guanfacine), comprimé à libération prolongée, 4 mg (Shire Pharma Canada ULC)
[3] Exprimé sous forme de médiane (étendue) seulement
[4] Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement

16 Toxicologie non clinique

La guanfacine n'a pas eu d'effet cancérogène 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 (0,12 mg/kg/jour, calculés en fonction de la surface corporelle du sujet [mg/m^2]).

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

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

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

17 Monographies de référence

1. INTUNIV XR® (comprimés de chlorhydrate de guanfacine à libération prolongée; 1 mg, 2 mg, 3 mg, et 4 mg de guanfacine (sous forme de chlorhydrate de guanfacine)), 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
[Pr]AG-Guanfacine XR

Comprimés de guanfacine à libération prolongée

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **AG-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 d**'AG-Guanfacine XR**, adressez-vous à un professionnel de la santé.

À quoi sert AG-Guanfacine XR :

- **AG-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.

  AG-Guanfacine XR peut faire partie de votre traitement global (celui de votre enfant) du TDAH. Le professionnel de la santé peut également recommander des services de consultation psychologique ou une autre forme de thérapie.

Comment fonctionne AG-Guanfacine XR :

AG-Guanfacine XR contient 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 pour traiter le TDAH.. On pense qu**'AG-Guanfacine XR** agit sur des récepteurs (appelés récepteurs alpha$_{2A}$-adrénergiques) 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 d'AG-Guanfacine XR sont :

Ingrédient médicinal : guanfacine (sous forme de chlorhydrate de guanfacine)
Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, crospovidone, dibéhénate de glycéryle, dioxyde de silicium colloïdal, eudragit, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, laque d'aluminium bleu FD&C No 2 (3 mg et 4 mg seulement), oxyde de fer jaune (3 mg et 4 mg seulement), poly(éthylène glycol), povidone, et stéarate de magnésium.

AG-Guanfacine XR se présente sous les formes pharmaceutiques suivantes :

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

N'utilisez pas AG-Guanfacine XR dans les cas suivants :

- Vous / votre enfant êtes allergique à la guanfacine ou à tout autre ingrédient non médicinal entrant dans

la
composition d'**AG-Guanfacine XR** (voir **Les ingrédients d'AG-Guanfacine XR sont :**).

Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser AG-Guanfacine XR, afin 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 cœur (appelé syndrome du QT long congénital);
- vous êtes déjà évanoui dans le passé ou avez des antécédents d'évanouissement;;
- 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 êtes enceinte;
- allaitez ou prévoyez le faire; on ignore si **AG-Guanfacine XR** passe dans le lait maternel.

Autres mises en garde :

Les troubles suivants ont été signalés au cours de l'utilisation de médicaments pour traiter le TDAH, tel qu**'AG-Guanfacine XR** :

Problèmes de santé mentale (psychiatriques) :

<u>Comportements et idées suicidaires</u> : 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 :

- lorsque vous / votre enfant débute le traitement;
- lorsque la dose est modifiée;
- lorsque vous / votre enfant arrête le traitement par **AG-Guanfacine XR**.

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

<u>Trouble bipolaire</u> : Apparition ou aggravation d'un trouble bipolaire (sautes d'humeur extrêmes accompagnées de périodes de manie [excitation inhabituelle, hyperactivité ou absence d'inhibition] en alternance avec des périodes de dépression [sentiments de tristesse, de dévalorisation ou de désespoir]); dites-le à votre professionnel de la santé / 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 **AG-Guanfacine XR** aux doses usuelles 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 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 AG-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 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 votre enfant présente des troubles mentaux, connus ou non.

Envie de dormir (somnolence) : AG-Guanfacine XR peut provoquer de la somnolence chez vous / votre enfant. 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 que vous ne savez pas comment vous / votre enfant réagissez à **AG-Guanfacine.**Si vous remarquez fréquemment une envie de dormir ou une somnolence chez vous ou votre enfant, parlez-en à votre professionnel de la santé.

AG-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 **AG-Guanfacine XR**.

Poids : Si vous avez / votre enfant a un problème de poids pendant le traitement par **AG-Guanfacine XR**, parlez-en à votre / son professionnel de la santé.

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 AG-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 dépresseurs 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 AG-Guanfacine XR :

- **AG-Guanfacine XR** doit être pris / donné exactement comme votre professionnel de la santé / le professionnel de la santé de votre enfant l'a indiqué;
- Prendre / donner **AG-Guanfacine XR** une fois par jour, seul ou avec le psychostimulant prescrit par votre professionnel de la santé / 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 **AG-Guanfacine XR** et le psychostimulant.
- **Le comprimé doit être avalé entier avec une petite quantité de liquide. Il ne faut PAS écraser, croquer, ni briser le comprimé avant de l'avaler. AG-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 **AG-Guanfacine XR** sans consulter d'abord votre / son professionnel de la santé. L'abandon soudain du traitement par ce médicament 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 d'**AG-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 d'AG-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 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 d'AG-Guanfacine XR :

Voici certains des effets secondaires que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez **AG-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

Fréquence/effet secondaire/symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale**
	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			

Fréquence/effet secondaire/symptôme	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez d'utiliser le médicament et obtenez immédiatement de l'aide médicale
	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 la pression artérielle; mal de cœur 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 AG-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'un effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation des produits de santé de l'une des deux façons suivantes :

- En consultant la page Web sur la déclaration des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur; ou
- En téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

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

Conservation :
Conserver : 15-30 °C.

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

Pour en savoir plus sur AG-Guanfacine XR :
- Parlez-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 (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-450-449-9272.

Le présent feuillet été rédigé par :

Angita Pharma Inc.
1310 rue Nobel
Boucherville, Québec
J4B 5H3, Canada

Date d'approbation : 2026-08-07