

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

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

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

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

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

### Comprimé de 1 mg d'Intuniv

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

### Comprimé de 2 mg d'Intuniv

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

### Comprimé de 3 mg d'Intuniv

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

### Comprimé de 4 mg d'Intuniv

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

### Excipient(s) à effet notoire

Chaque comprimé de 1 mg contient 22,41 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque comprimé de 2 mg contient 44,82 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque comprimé de 3 mg contient 37,81 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Chaque comprimé de 4 mg contient 50,42 mg de lactose (sous forme de monohydrate).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé à libération prolongée.

### Comprimé de 1 mg d'Intuniv

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

### Comprimé de 2 mg d'Intuniv

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

### Comprimé de 3 mg d'Intuniv

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

### Comprimé de 4 mg d'Intuniv

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

## 4. DONNÉES CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

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

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

### 4.2 Posologie et mode d'administration

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

#### Dépistage avant le traitement

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

#### Posologie

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

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

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

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

#### *Surveillance pendant la titration*

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

#### *Surveillance continue*

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

- des signes et symptômes de :
  - somnolence et sédation,

- hypotension,
- bradycardie,
- une prise de poids/un risque d'obésité.

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

Tableau 1

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

Tableau 2

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

<sup>a</sup> Les adolescents doivent peser au moins 34 kg.

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

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

#### *Diminution de la dose et arrêt du traitement*

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

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

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

#### *Oubli d'une dose*

En cas d'oubli d'une dose, le traitement par Intuniv peut être repris le lendemain. En cas d'oubli de deux doses consécutives ou plus, une nouvelle titration est recommandée en fonction de la tolérance du patient à la guanfacine.

#### *Relais d'autres formulations de guanfacine*

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

#### Populations particulières

##### *Adultes et sujets âgés*

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

##### *Insuffisance hépatique*

La guanfacine est éliminée par le foie et les reins, au moins 50 % de sa clairance s'effectuant par voie hépatique. Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant différents degrés d'insuffisance hépatique.

L'effet de l'insuffisance hépatique sur la pharmacocinétique de la guanfacine dans la population pédiatrique (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans) n'a pas été évalué.

##### *Insuffisance rénale*

La guanfacine est éliminée par le foie et les reins, 30 % de la dose environ étant excrétés sous forme inchangée dans les urines. Une réduction de la dose peut être nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFG compris entre 29 et 15 ml/min) ou une insuffisance rénale terminale (DFG < 15 ml/min) ou chez les patients dialysés.

L'effet de l'insuffisance rénale sur la pharmacocinétique de la guanfacine dans la population pédiatrique (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans) n'a pas été évalué.

##### *Enfants âgés de moins de 6 ans*

Intuniv ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans car son efficacité et sa sécurité dans cette population n'ont pas été étudiées.

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

Un effet significatif des inhibiteurs des CYP3A4/5 sur la pharmacocinétique de la guanfacine a été observé en cas d'administration concomitante avec de tels produits. Un ajustement de la dose est recommandé en cas d'association avec des inhibiteurs modérés ou puissants des CYP3A4/5 (par exemple kétoconazole, jus de pamplemousse) ou avec des inducteurs puissants du CYP3A4 (par exemple carbamazépine) (voir rubrique 4.5). En cas d'administration concomitante d'inhibiteurs puissants et modérés du CYP3A, une réduction de 50 % de la dose de guanfacine est recommandée. Compte tenu de la variabilité de l'effet de l'interaction, une titration supplémentaire de la dose peut être nécessaire (voir ci-dessus). En cas d'association de la guanfacine avec des inducteurs enzymatiques puissants, une nouvelle titration jusqu'à une dose quotidienne maximale de 7 mg (voir rubrique 4.2) peut être envisagée si nécessaire. En cas d'arrêt du traitement inducteur enzymatique, une nouvelle titration est recommandée au cours des semaines suivantes, afin de réduire la dose de guanfacine (voir rubrique 4.5).

### Mode d'administration

Voie orale.

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

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

Intuniv peut être pris au cours ou en dehors des repas, mais ne doit pas être administré avec des repas à haute teneur en graisses en raison de l'augmentation de l'exposition (voir rubrique 5.2).

Intuniv ne doit pas être administré avec du jus de pamplemousse (voir rubrique 4.5).

### **4.3 Contre-indications**

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

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### Hypotension, bradycardie et syncope

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

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

La prudence est recommandée lors du traitement par Intuniv chez des patients ayant des antécédents d'hypotension, de bloc cardiaque, de bradycardie ou de maladie cardiovasculaire ou chez les patients ayant des antécédents de syncope ou présentant un état susceptible de les prédisposer aux syncopes, par exemple hypotension, hypotension orthostatique, bradycardie ou déshydratation. La prudence est également recommandée en cas d'administration d'Intuniv chez des patients recevant un traitement concomitant par des antihypertenseurs ou par d'autres médicaments pouvant entraîner une diminution de la pression artérielle ou de la fréquence cardiaque ou majorer le risque de syncope. Il doit être recommandé aux patients de boire abondamment.

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

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

### Intervalle QTc

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

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

### Sédation et somnolence

Intuniv peut provoquer une somnolence et une sédation, principalement en début de traitement, qui peuvent généralement durer deux à trois semaines, et plus longtemps dans certains cas. Il est donc recommandé de surveiller étroitement les patients, avec des contrôles hebdomadaires pendant les périodes de titration et de stabilisation de la dose (voir rubrique 4.2), puis tous les trois mois durant la première année, selon l'appréciation clinique du médecin. Avant d'administrer Intuniv avec d'autres dépresseurs du système nerveux central (tels que l'alcool, les sédatifs, les phénothiazines, les barbituriques ou les benzodiazépines), il convient de tenir compte de la possibilité d'effets sédatifs additifs. Les patients ne doivent pas boire d'alcool pendant le traitement par Intuniv. Les patients doivent être informés du risque lié à l'utilisation de machines, de conduite automobile ou de bicyclette jusqu'à ce qu'ils appréhendent leur réaction au traitement par Intuniv (voir rubrique 4.7).

### Idées suicidaires

Les patients présentant des idées ou un comportement suicidaires pendant le traitement du TDAH devront être évalués immédiatement par leur médecin. Le traitement d'une affection psychiatrique sous-jacente pourra être nécessaire et une modification éventuelle de la prise en charge globale du TDAH devra être envisagée.

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

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

### Excipients

Intuniv contient du lactose. Ce médicament est contre-indiqué chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

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

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

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

présentant un  $T_{max}$  similaire (par exemple la metformine) pourrait provoquer des augmentations de la  $C_{max}$  de ces médicaments.

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

Toutes les études d'interactions médicamenteuses ont été réalisées chez des adultes ; cependant, les résultats devraient être similaires chez les enfants et adolescents de la tranche d'âge dans laquelle le médicament est indiqué.

#### Médicaments allongeant l'intervalle QT

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

#### Inhibiteurs du CYP3A4 et du CYP3A5

Des précautions s'imposent en cas d'administration d'Intuniv chez des patients recevant le kétoconazole et d'autres inhibiteurs modérés et puissants des CYP3A4/5 ; une réduction de la dose d'Intuniv dans l'intervalle posologique recommandé est conseillée (voir rubrique 4.2).

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

#### Inducteurs du CYP3A4

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

Tableau 3

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



### Acide valproïque

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

### Médicaments antihypertenseurs

La prudence doit être exercée en cas d'association d'Intuniv avec des médicaments antihypertenseurs en raison de la possibilité d'effets pharmacodynamiques additifs tels qu'hypotension et syncope.

### Produits déprimeurs du SNC

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

### Méthylphénidate par voie orale

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

### Dimésylate de lisdexamphétamine

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

### Interactions avec les aliments

Intuniv ne doit pas être administré avec des repas à haute teneur en graisses en raison de l'augmentation de l'exposition, car ceux-ci ont un effet significatif sur l'absorption de la guanfacine.

## **4.6 Fertilité, grossesse et allaitement**

### Grossesse

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

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

Intuniv n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

### Allaitement.

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

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

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

#### Fertilité

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

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

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

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

#### **4.8 Effets indésirables**

##### Résumé du profil de sécurité

Dans l'ensemble des données issues des études cliniques en double aveugle contrôlées et en ouvert menées avec Intuniv, les effets indésirables les plus fréquemment rapportés (très fréquents) sont : somnolence (40,6 %), céphalées (27,4 %), fatigue (18,1 %), douleur abdominale haute (12,0 %) et sédation (10,2 %). Les effets indésirables graves fréquemment rapportés sont : hypotension (3,2 %), prise de poids (2,9 %), bradycardie (1,5 %) et syncope (peu fréquent) (0,7 %). Les effets indésirables de somnolence et de sédation sont survenus principalement en début de traitement ; ils peuvent généralement durer deux à trois semaines, et plus longtemps dans certains cas.

##### Liste tabulée des effets indésirables

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

Les fréquences sont définies comme suit :

très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ;

fréquent ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) ;

peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ) ;

rare ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ;

très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ;

fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

<b>Tableau 4. Effets indésirables rapportés avec Intuniv</b>	
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>
Effet indésirable	
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Hypersensibilité	Peu fréquent
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Diminution de l'appétit	Fréquent
<b>Affections psychiatriques</b>	
Dépression	Fréquent
Anxiété	Fréquent
Labilité émotionnelle	Fréquent

<b>Tableau 4. Effets indésirables rapportés avec Intuniv</b>	
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>
<b>Effet indésirable</b>	
Insomnie	Fréquent
Insomnie de milieu de nuit	Fréquent
Cauchemars	Fréquent
Agitation	Peu fréquent
Hallucinations	Peu fréquent
<b>Affections du système nerveux</b>	
Somnolence	Très fréquent
Céphalées	Très fréquent
Sédation	Fréquent
Sensations vertigineuses	Fréquent
Léthargie	Fréquent
Convulsions	Peu fréquent
Syncope/perde de conscience	Peu fréquent
Vertiges orthostatiques	Peu fréquent
Hypersomnie	Rare
<b>Affections cardiaques</b>	
Bradycardie	Fréquent
Bloc auriculo-ventriculaire du premier degré	Peu fréquent
<i>Tachycardie</i>	<i>Peu fréquent</i>
Arythmie sinusale	Peu fréquent
<b>Affections vasculaires</b>	
Hypotension	Fréquent
Hypotension orthostatique	Fréquent
Pâleur	Peu fréquent
Hypertension artérielle	Rare
<i>Encéphalopathie hypertensive</i>	<i>Très rare</i>
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Asthme	Peu fréquent
<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Douleurs abdominales	Très fréquent
Vomissements	Fréquent
Diarrhée	Fréquent
Nausées	Fréquent
Constipation	Fréquent
Gêne abdominale/gastrique	Fréquent
Sécheresse buccale	Fréquent
Dyspepsie	Peu fréquent
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
<i>Éruption cutanée</i>	<i>Fréquent</i>
<i>Prurit</i>	<i>Peu fréquent</i>
<b>Affections du rein et des voies urinaires</b>	
Énurésie	Fréquent
Pollakiurie	Peu fréquent

<b>Tableau 4. Effets indésirables rapportés avec Intuniv</b>	
<b>Classe de systèmes d'organes</b>	<b>Catégorie de fréquence</b>
Effet indésirable	
<b>Affections des organes de reproduction et du sein</b>	
<i>Dysérection</i>	<i>Fréquence indéterminée</i>
<b>Troubles généraux</b>	
Fatigue	Très fréquent
Irritabilité	Fréquent
Asthénie	Peu fréquent
Douleur thoracique	Peu fréquent
Malaise	Rare
<b>Investigations</b>	
Diminution de la pression artérielle	Fréquent
Prise de poids	Fréquent
Augmentation de la pression artérielle	Peu fréquent
Diminution de la fréquence cardiaque	Peu fréquent
Augmentation de l'alanine aminotransférase	Peu fréquent

#### Description de certains effets indésirables

##### *Somnolence/sédation, hypotension, bradycardie et syncope*

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

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

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

##### *Étude approfondie de l'intervalle QT/QTc*

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

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

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

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

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

#### Patients adultes

Intuniv n'a pas été étudié chez les patients adultes atteints de TDAH.

#### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

### **4.9 Surdosage**

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

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

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

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

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

#### Mécanisme d'action

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

#### Effets pharmacodynamiques

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

#### Efficacité et sécurité cliniques

Les effets de la guanfacine dans le traitement du TDAH ont été examinés dans cinq études contrôlées menées chez des enfants et adolescents (âgés de 6 à 17 ans), trois études contrôlées de courte durée

menées chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, une étude contrôlée de courte durée menée chez des adolescents âgés de 13 à 17 ans et une étude de sevrage randomisée menée chez des enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans, qui répondaient tous aux critères de TDAH du DSM-IV-TR. Une dose optimisée comprise entre 0,05 et 0,12 mg/kg par jour a été atteinte chez la majorité des patients.

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

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

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

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

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

L'étude SPD503-315 était une étude de 41 semaines évaluant le maintien de l'efficacité du traitement au long cours qui comportait une phase en ouvert (d'une durée allant jusqu'à 13 semaines) suivie d'une phase de sevrage randomisée en double aveugle contrôlée contre placebo (d'une durée allant jusqu'à 26 semaines), menée chez des patients pédiatriques (enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans inclus). Cette étude, où 526 patients ont été inclus dans la phase en ouvert et 315 patients dans la phase

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

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

L'étude SPD503-314 a été menée chez des enfants âgés de 6 à 12 ans afin d'évaluer l'efficacité de la guanfacine administrée une fois par jour (1 à 4 mg) le matin ou le soir. Cette étude d'optimisation de la dose randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo d'une durée de 9 semaines a été menée aux États-Unis et au Canada. Les symptômes du TDAH ont été évalués comme la variation des scores totaux sur l'échelle *ADHD Rating Scale* (ADHD-RS-IV) entre l'inclusion et la semaine 8 (dernière évaluation sous traitement). Il a été observé avec la guanfacine une amélioration significativement plus importante par rapport au placebo, quel que soit le moment d'administration (matin ou soir) (différence de la moyenne des moindres carrés ajustée pour la valeur sous placebo de -9,4 et -9,8 pour l'administration le matin et le soir respectivement,  $p < 0,001$ ).

#### *Administration concomitante avec des psychostimulants*

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

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

#### *Étude dans le TDAH avec symptômes de trouble oppositionnel*

L'étude SPD503-307 était une étude d'optimisation de la dose randomisée en double aveugle, contrôlée contre placebo d'une durée de 9 semaines du traitement par la guanfacine (1 à 4 mg par jour) chez des enfants âgés de 6 à 12 ans présentant un TDAH et des symptômes de trouble oppositionnel ( $n = 217$ ). Les symptômes de trouble oppositionnel étaient évalués comme la variation à la fin de

l'étude du score de la sous-échelle Trouble oppositionnel du questionnaire de Conners d'évaluation par les parents (*Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form, CPRS-R:L*) par rapport au score initial. Les résultats montrent des diminutions moyennes (indiquant une amélioration) significativement plus importantes ( $p \leq 0,05$ ) des scores de la sous-échelle Trouble oppositionnel du questionnaire CPRS-R:L à la fin de l'étude par rapport au score initial dans le groupe traité par la guanfacine que dans le groupe recevant le placebo (10,9 points *versus* 6,8 points respectivement pour la guanfacine *versus* placebo) et la taille d'effet était de 0,6 ( $p < 0,001$ ). Ces diminutions représentent une réduction en pourcentage de 56 % *versus* 33 % respectivement pour la guanfacine *versus* placebo.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

### Absorption

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

### Distribution

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

### Biotransformation

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

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

### Transporteurs

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

### Élimination

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

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

### Populations particulières

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

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



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

### 5.3 Données de sécurité préclinique

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

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

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

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

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

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

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

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

En supplément, les comprimés de 3 mg et 4 mg contiennent

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

## **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3 Durée de conservation**

4 ans.

## **6.4 Précautions particulières de conservation**

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

## **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

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

Boîtes d'Intuniv 1 mg : 7 ou 28 comprimés.

Boîtes d'Intuniv 2 mg : 7, 28 ou 84 comprimés.

Boîtes d'Intuniv 3 mg : 28 ou 84 comprimés.

Boîtes d'Intuniv 4 mg : 28 ou 84 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

## **6.6 Précautions particulières d'élimination**

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

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

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
IRLANDE

## **8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Intuniv 1 mg comprimé

EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg comprimé

EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg comprimé

EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg comprimé

EU/1/15/1040/008-009

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

Date de première autorisation : 17 septembre 2015

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

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

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
IRLANDE

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : résumé des caractéristiques du produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

### **• Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumettra le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

### **• Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou minimisation du risque) est franchie.

### **• Mesures additionnelles de minimisation du risque**

1. Avant la mise sur le marché d'Intuniv dans chaque État membre, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit convenir avec l'autorité compétente nationale du contenu et de la forme du programme d'éducation, incluant les médias de communication, les modalités de distribution et tous les autres aspects du programme.

2. Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit s'assurer, après discussions et accord avec l'autorité compétente nationale, que dans chaque État membre dans lequel Intuniv est commercialisé,

tous les professionnels de santé susceptibles de prescrire Intuniv sont informés par un courrier d'information que les éléments ci-dessous sont disponibles et leur sont adressés :

- Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et notice ;
- matériel d'éducation (incluant la liste de contrôle pour le prescripteur) destiné aux professionnels de santé.

**Le matériel d'éducation et la liste de contrôle pour le prescripteur** doivent contenir les messages clés suivants :

- Informations sur les risques associés à Intuniv : bradycardie, syncope, hypotension/diminution de la pression artérielle, augmentation de la pression artérielle après l'arrêt du traitement, événements de sédation et prise de poids.
- Liste de contrôle avant l'instauration du traitement par Intuniv afin d'identifier les patients présentant un risque d'effets indésirables graves.
- Liste de contrôle pour la surveillance continue des patients et la gestion des effets indésirables pendant le traitement par Intuniv, incluant la phase de titration.
- Graphique pour la surveillance continue (signes vitaux, taille, poids) des patients pendant le traitement par Intuniv.
- Liste de contrôle pour l'arrêt du traitement par la guanfacine, incluant la surveillance de la pression artérielle et de la fréquence cardiaque des patients pendant la phase de diminution de la dose.
- **Obligation de mise en place de mesures post-autorisation**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalisera, selon le calendrier indiqué, les mesures ci-après :

<b>Description</b>	<b>Date</b>
SHP503-401 : afin d'évaluer la sécurité à long terme (en particulier les effets sur les fonctions neurocognitives) d'Intuniv chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans atteints de TDAH, le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché doit mener une étude de sécurité comparative conformément à un protocole convenu et en soumettre les résultats.	Soumission du rapport d'étude final : 31 janvier 2022

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**



**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Intuniv 1 mg, comprimés à libération prolongée  
Guanfacine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés à libération prolongée  
28 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé entier. Ne pas croquer, fractionner ou écraser le comprimé.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1040/001 7 comprimés à libération prolongée  
EU/1/15/1040/002 28 comprimés à libération prolongée

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Intuniv 1 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Intuniv 1 mg, comprimés à libération prolongée

Guanfacine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (sous forme du logo du titulaire de l'AMM)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Intuniv 2 mg, comprimés à libération prolongée  
Guanfacine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

7 comprimés à libération prolongée  
28 comprimés à libération prolongée  
84 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé entier. Ne pas croquer, fractionner ou écraser le comprimé.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1040/003 7 comprimés à libération prolongée  
EU/1/15/1040/004 28 comprimés à libération prolongée  
EU/1/15/1040/005 84 comprimés à libération prolongée

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Intuniv 2 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOUSOUDÉS**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Intuniv 2 mg, comprimés à libération prolongée

Guanfacine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (sous forme du logo du titulaire de l'AMM)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Intuniv 3 mg, comprimés à libération prolongée  
Guanfacine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés à libération prolongée  
84 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé entier. Ne pas croquer, fractionner ou écraser le comprimé.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1040/006 28 comprimés à libération prolongée  
EU/1/15/1040/007 84 comprimés à libération prolongée

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Intuniv 3 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :



**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Intuniv 3 mg, comprimés à libération prolongée

Guanfacine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (sous forme du logo du titulaire de l'AMM)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Intuniv 4 mg, comprimés à libération prolongée  
Guanfacine

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCES(S) ACTIVE(S)**

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

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient également du lactose. Voir la notice pour plus d'informations.

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

28 comprimés à libération prolongée  
84 comprimés à libération prolongée

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.

Voie orale.

Le comprimé doit être avalé entier. Ne pas croquer, fractionner ou écraser le comprimé.

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE PORTÉE ET DE VUE DES ENFANTS**

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

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Irlande

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/15/1040/008 28 comprimés à libération prolongée  
EU/1/15/1040/009 84 comprimés à libération prolongée

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

Médicament soumis à prescription médicale.

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Intuniv 4 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC :  
SN :  
NN :

**MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PLAQUETTES  
THERMOFORMÉES OU LES FILMS THERMOSOUDES**

**PLAQUETTES**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Intuniv 4 mg, comprimés à libération prolongée

Guanfacine

**2. NOM DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (sous forme du logo du titulaire de l'AMM)

**3. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**4. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**5. AUTRES**

**B. NOTICE**

## Notice : Information du patient

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

▼ Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
- Cette notice a été rédigée en supposant que c'est la personne qui prend le médicament qui la lit. Si vous donnez ce médicament à votre enfant, veuillez remplacer « vous » par « votre enfant » dans toute la notice.

### **Que contient cette notice :**

1. Qu'est-ce qu'Intuniv et dans quel cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Intuniv
3. Comment prendre Intuniv
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver Intuniv
6. Contenu de l'emballage et autres informations

### **1. Qu'est-ce qu'Intuniv et dans quel cas est-il utilisé ?**

#### **Qu'est-ce qu'Intuniv ?**

Intuniv contient la substance active « guanfacine ». Il appartient à un groupe de médicaments qui ont un effet sur l'activité du cerveau. Ce médicament peut contribuer à améliorer l'attention et la concentration et à diminuer l'impulsivité et l'hyperactivité.

#### **Dans quel cas Intuniv est-il utilisé ?**

Ce médicament est utilisé pour traiter le « trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité » (TDAH) chez les enfants et adolescents âgés de 6 à 17 ans inclus pour lesquels le traitement psychostimulant actuel n'est pas approprié et/ou dont les symptômes du TDAH ne sont pas suffisamment contrôlés par le traitement actuel.

Ce médicament est prescrit dans le cadre d'une prise en charge globale, qui comporte généralement :

- des mesures d'accompagnement psychologique ;
- des mesures d'accompagnement éducatif ;
- des mesures d'accompagnement social.

Vous devez vous adresser à votre médecin si vous ne ressentez aucune amélioration ou si vous vous sentez moins bien et très somnolent(e) après avoir pris ce médicament pendant environ 6 semaines. Il pourra être nécessaire de modifier votre traitement.

### **À propos du TDAH**

Les personnes atteintes de TDAH ont du mal à :

- rester tranquilles ;
- se concentrer.

Le TDAH peut entraîner des problèmes dans la vie quotidienne. Les enfants et adolescents atteints de TDAH peuvent avoir des difficultés à apprendre et à faire leurs devoirs. Ils peuvent avoir du mal à se comporter correctement à la maison, en classe ou dans d'autres lieux.

Le TDAH n'affecte pas l'intelligence d'un enfant ou d'un adolescent.

## **2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Intuniv ?**

**Ne prenez jamais Intuniv :**

- si vous êtes allergique à la guanfacine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6).

### **Avertissements et précautions**

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament si :

- vous avez une pression artérielle faible ou élevée, des problèmes cardiaques ou des antécédents familiaux de problèmes cardiaques ;
- si vous vous êtes évanoui(e) récemment ;
- si vous avez des pensées ou des idées de suicide ;
- si vous présentez d'autres affections psychiatriques.

Intuniv peut avoir des effets sur le poids et la taille s'il est pris pendant de longues périodes. Votre médecin surveillera donc votre croissance.

Vous ne devez pas arrêter de prendre Intuniv sans en parler à votre médecin. Si vous arrêtez brutalement le traitement par Intuniv, vous pourrez présenter des symptômes de sevrage consistant en une augmentation de la fréquence cardiaque et une pression artérielle élevée (voir rubrique 4).

Si l'un des cas ci-dessus vous concerne (ou en cas de doute), adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament, car ce médicament pourrait aggraver ces problèmes. Votre médecin vous surveillera régulièrement afin de savoir quels sont les effets du médicament sur vous.

### **Enfants (âgés de moins de 6 ans) et adultes (âgés de 18 ans et plus)**

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les enfants âgés de moins de 6 ans et chez les adultes âgés de 18 ans et plus car on ne sait pas s'il est efficace ou sans danger.

### **Contrôles que votre médecin effectuera pendant le traitement par Intuniv**

Avant que vous commenciez à prendre ce médicament, votre médecin effectuera certains contrôles pour vérifier que ce médicament vous convient et qu'il vous est utile. Pendant que vous prenez ce médicament, votre médecin répétera ces contrôles une fois par semaine pendant la phase initiale de traitement, après des ajustements de la dose, au moins tous les trois mois durant la première année et au moins deux fois par an ensuite. Ces contrôles pourront inclure :

- votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque, et d'autres contrôles de votre fonction cardiaque le cas échéant ;
- votre réponse au traitement, afin de savoir en particulier s'il provoque une somnolence ou une envie de dormir ;
- votre taille et votre poids.

### Autres médicaments et Intuniv

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, car Intuniv et certains autres médicaments peuvent avoir des effets l'un sur l'autre.

En particulier, informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez l'un des types de médicaments suivants :

- des médicaments qui diminuent la tension artérielle (antihypertenseurs) ;
- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (antiépileptiques) tels que l'acide valproïque ;
- des médicaments qui provoquent une somnolence (sédatifs) ;
- des médicaments utilisés pour traiter les problèmes mentaux (benzodiazépines, barbituriques et antipsychotiques) ;
- des médicaments qui peuvent modifier la façon dont Intuniv est éliminé par le foie (voir le tableau ci-dessous).

Médicaments	Utilisés pour traiter
Aprépitant	Nausées et vomissements
Atazanavir, éfavirenz, étravirine, fosamprenavir, indinavir, névirapine, ritonavir, saquinavir	Infection par le VIH
Ciprofloxacine, chloramphénicol, clarithromycine, érythromycine, rifabutine, rifampicine, télichromycine	Infections bactériennes
Fluconazole, itraconazole, posaconazole	Infections fongiques (mycoses)
Crizotinib, imatinib	Cancer
Diltiazem, vérapamil	Affections cardiovasculaires
Bocépévir, télaprévir	Hépatite virale (hépatite C)
Suboxone	Dépendance aux opioïdes
Bosentan	Affections cardiovasculaires (par exemple constriction des vaisseaux sanguins dans les poumons)
Carbamazépine, oxcarbazépine, phénobarbital, phénytoïne, primidone	Épilepsie
Modafinil	Médicament qui stimule la vigilance et qui est utilisé pour traiter les troubles du sommeil
Millepertuis	Préparation à base de plante utilisée pour traiter la dépression

Si l'un des médicaments ci-dessus vous concerne ou en cas de doute, adressez-vous à votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

### Intuniv avec des aliments, boissons et de l'alcool

- Ne prenez pas ce médicament avec des aliments gras (par exemple un petit déjeuner à teneur élevée en graisses), car cela peut modifier la façon dont le médicament agit.
- Ne consommez pas de jus de pamplemousse pendant le traitement par ce médicament car il peut modifier la façon dont le médicament agit.
- Ne buvez pas d'alcool pendant le traitement par ce médicament car cela pourrait provoquer une somnolence (envie de dormir).



## **Grossesse et allaitement**

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant d'utiliser ce médicament.

- Ne prenez pas ce médicament si vous êtes enceinte ou si vous n'utilisez pas de contraception. On ne sait pas si Intuniv aurait des effets nocifs sur votre futur enfant.
- N'allaitiez pas pendant le traitement par Intuniv, sauf avec l'accord de votre médecin.

## **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Vous pourriez ressentir des sensations vertigineuses et une somnolence après avoir pris ce médicament, en particulier en début de traitement, et ces effets peuvent durer deux à trois semaines, éventuellement plus longtemps. Si ces effets surviennent, vous ne devez pas conduire, faire de la bicyclette, utiliser des outils ou des machines ni participer à des activités pouvant entraîner des risques jusqu'à ce que vous sachiez quels sont les effets de ce médicament sur vous. Des cas d'évanouissement ont également été rapportés, mais ce n'est pas un effet fréquent.

## **Intuniv contient du lactose.**

Le lactose est un type de sucre. Si votre médecin vous a informé(e) que vous ne pouvez pas tolérer ou digérer certains sucres, contactez-le ou contactez votre pharmacien avant de prendre ce médicament.

## **3. Comment prendre Intuniv ?**

Votre traitement sera instauré sous la surveillance d'un spécialiste approprié des troubles du comportement de l'enfant et/ou de l'adolescent.

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin ou pharmacien. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute.

Pendant votre traitement, votre médecin surveillera étroitement comment Intuniv agit sur vous pendant la phase de traitement initiale et/ou après des ajustements de la dose.

## **Posologie**

- Votre médecin vous fera commencer le traitement à la dose de 1 mg par jour. Il pourra augmenter votre dose en fonction de votre poids et de la façon dont Intuniv agit sur vous, mais par paliers de 1 mg au maximum par semaine. En fonction de la façon dont vous répondez au traitement, votre médecin pourra augmenter votre dose plus lentement. La dose recommandée est de 0,05 à 0,12 mg/kg de poids corporel par jour.
- Il est possible que vous ne remarquiez pas un effet immédiat au début du traitement ; certains patients peuvent constater une amélioration après la première semaine de traitement, mais cela pourrait prendre plus longtemps.
- Votre dose quotidienne sera comprise entre 1 mg et 7 mg, en fonction de votre âge et de la façon dont vous répondez à Intuniv, mais sans dépasser 7 mg.

## **Comment prendre Intuniv ?**

- Ce médicament doit être pris une fois par jour, le matin ou le soir.
- Il peut être pris au cours ou en dehors des repas, mais ne doit pas être pris avec des aliments gras (par exemple un petit déjeuner à haute teneur en graisses).
- Le comprimé doit être avalé entier avec un verre d'eau ou d'un autre liquide (mais pas avec du jus de pamplemousse).
- Les comprimés ne doivent pas être fractionnés, écrasés ou croqués, car cela modifie leur façon d'agir. Si vous ne pouvez pas avaler les comprimés entiers, parlez-en à votre médecin.

## **Durée du traitement**

Si vous devez prendre Intuniv pendant plus d'un an, votre médecin surveillera votre réponse au traitement et pourra arrêter le traitement pendant une courte période, par exemple pendant les vacances scolaires. Cela permettra de savoir si le médicament est toujours nécessaire.

## **Si vous avez pris plus d'Intuniv que vous n'auriez dû**

Si vous avez pris plus d'Intuniv que vous n'auriez dû, consultez un médecin ou rendez-vous à l'hôpital immédiatement. Emportez la boîte du médicament et indiquez la quantité que vous avez prise.

Les effets suivants peuvent survenir : tension artérielle faible ou élevée, ralentissement du rythme cardiaque, ralentissement de la respiration, fatigue ou épuisement.

## **Si vous oubliez de prendre Intuniv**

Si vous avez oublié de prendre une dose, attendez le lendemain et prenez votre dose habituelle.

- Si vous avez oublié de prendre deux doses ou plus, adressez-vous à votre médecin car il pourra être nécessaire de reprendre le traitement par Intuniv à une dose plus faible.
- Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

## **Si vous arrêtez de prendre Intuniv**

N'arrêtez pas de prendre ce médicament sans consulter d'abord votre médecin.

- Si vous arrêtez de prendre ce médicament, votre tension artérielle et votre fréquence cardiaque peuvent augmenter (voir rubrique 4 ci-dessous).
- Pour arrêter le traitement, votre médecin diminuera lentement votre dose d'Intuniv afin de minimiser tous les effets indésirables éventuels.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

## **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. En cas d'inquiétude ou de préoccupation, adressez-vous à votre médecin.

**Si tu ne te sens pas bien de quelque façon que ce soit pendant ton traitement par ce médicament, préviens immédiatement un adulte.**

### **Effets indésirables graves**

Les effets indésirables graves suivants ont été rapportés. Effets indésirables fréquents : somnolence (sédation), sensations vertigineuses (hypotension), rythme cardiaque lent (bradycardie). Effets indésirables peu fréquents : évanouissement ou perte de conscience (syncope). Effet indésirable très rare : effet indésirable grave causé par le sevrage consistant en une augmentation de la pression artérielle après l'arrêt brutal d'Intuniv ; les symptômes peuvent être des maux de tête, une confusion, une nervosité, une agitation et des tremblements (encéphalopathie hypertensive).

Certains de ces effets indésirables sont plus susceptibles de survenir en début de traitement et peuvent disparaître avec la poursuite du traitement ; si vous présentez l'un de ces effets indésirables, contactez immédiatement votre médecin.

**Très fréquents : peuvent affecter plus de 1 patient sur 10**

- envie de dormir (sommolence) ;
- sensation de lassitude (fatigue) ;
- maux de tête ;
- mal au ventre (douleurs abdominales).

**Fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 10**

- agitation ou irritabilité ;
- troubles du sommeil (insomnie), sommeil fractionné (insomnie de milieu de nuit) ou cauchemars ;
- dépression, inquiétude (anxiété) ou sautes d'humeur (labilité émotionnelle) ;
- manque d'énergie (léthargie) ;
- prise de poids ;
- perte d'appétit ;
- bouche sèche ;
- incontinence urinaire pendant le sommeil (énurésie) ;
- nausées (envie de vomir) ou vomissements ;
- diarrhée, gêne abdominale ou constipation ;
- diminution de la tension artérielle en passant en position debout (hypotension orthostatique) ;
- éruption cutanée.

**Peu fréquents : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 100**

- réaction allergique (hypersensibilité) ;
- douleur dans la poitrine ;
- troubles digestifs (dyspepsie) ;
- troubles respiratoires (asthme) ;
- sensation de faiblesse (asthénie) ;
- pâleur de la peau ;
- crises convulsives ou convulsions ;
- besoin d'uriner fréquemment (pollakiurie) ;
- agitation ;
- modifications des résultats du bilan hépatique (augmentation de l'alanine aminotransférase) ;
- augmentation de la tension artérielle ;
- rythme cardiaque inhabituel (arythmie sinusale et bloc auriculo-ventriculaire du premier degré) ;
- battements de cœur rapides (tachycardie) ;
- diminution de la fréquence cardiaque ;
- sensations vertigineuses en passant en position debout (vertiges orthostatiques) ;
- démangeaisons (prurit) ;
- impression de voir ou d'entendre des choses qui n'existent pas (hallucinations).

**Rares : peuvent affecter jusqu'à 1 patient sur 1 000**

- sommeil anormalement long ou profond (hypersomnie) ;
- tension artérielle élevée (hypertension) ;
- sensation de ne pas se sentir bien (malaise).

**Très rare : peut affecter jusqu'à 1 patient sur 10 000**

- effet indésirable grave causé par le sevrage consistant en une augmentation de la pression artérielle après l'arrêt brutal d'Intuniv ; les symptômes peuvent être des maux de tête, une confusion, une nervosité, une agitation et des tremblements (encéphalopathie hypertensive).

### **Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)**

- difficulté à obtenir ou maintenir une érection (dysfonction érectile ou dysérection).

### **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via **le système national de déclaration décrit en [Annexe V](#)**. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Intuniv**

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

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur la boîte et la plaquette après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

N'utilisez pas ce médicament si vous remarquez que les comprimés ou la plaquette sont endommagés. Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Intuniv :**

- Chaque comprimé de 1 mg contient du chlorhydrate de guanfacine équivalent à 1 mg de guanfacine.
- Chaque comprimé de 2 mg contient du chlorhydrate de guanfacine équivalent à 2 mg de guanfacine.
- Chaque comprimé de 3 mg contient du chlorhydrate de guanfacine équivalent à 3 mg de guanfacine.
- Chaque comprimé de 4 mg contient du chlorhydrate de guanfacine équivalent à 4 mg de guanfacine.
- Les autres composants sont : hypromellose, copolymère d'acide méthacrylique/acrylate d'éthyle, lactose monohydraté, povidone, crospovidone (type A), cellulose microcristalline, silice colloïdale anhydre, laurylsulfate de sodium, polysorbate 80, acide fumarique, dibéhénate de glycérol.
- Les comprimés de 3 mg et 4 mg contiennent également de l'indigotine (E132) et de l'oxyde de fer jaune (E172).

### **Qu'est-ce que Intuniv et contenu de l'emballage extérieur**

Intuniv est un comprimé à libération prolongée, ce qui signifie que la substance active est libérée par le comprimé pendant une certaine durée. Les comprimés sont présentés en boîtes de 7, 28 ou 84 comprimés, mais toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

- Les comprimés à libération prolongée de 1 mg sont des comprimés ronds blancs, portant l'inscription « 1MG » gravée sur une face et « 503 » sur l'autre face.
- Les comprimés à libération prolongée de 2 mg sont des comprimés ovales blancs, portant l'inscription « 2MG » gravée sur une face et « 503 » sur l'autre face.
- Les comprimés à libération prolongée de 3 mg sont des comprimés ronds verts, portant l'inscription « 3MG » gravée sur une face et « 503 » sur l'autre face.

- Les comprimés à libération prolongée de 4 mg sont des comprimés ovales verts, portant l'inscription « 4MG » gravée sur une face et « 503 » sur l'autre face.

#### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché et fabricant**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Irlande  
Tél. : +44 (0) 1256 894 959  
E-mail : medinfoEMEA@shire.com

#### **La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est**

#### **Autres sources d'informations**

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