

INFORME  
D'AVUACIÓ  
COMPARADA  
I DICTAMEN  
PHFAPC\*

N. 12/2017

NOM COMERCIAL  
I PRESENTACIONS

Intuniv® 1, 2, 3, 4 mg; 28 comprimits  
d'alliberament sostingut. Shire  
Pharmaceuticals Ireland Limited

EXCIPIENTS DE DECLARACIÓ  
OBLIGATÒRIA

Lactosa, polisorbitat 80, laurilsulfat de  
sodi, dibehenat de glicerol.

CODI ATC

C02AC02

PROCEDIMENT D'AUTORITZACIÓ

Centralitzat

DATA D'AUTORITZACIÓ

Desembre 2015

DATA DE COMERCIALITZACIÓ

Gener 2017

CONDICIONS DE DISPENSACIÓ

Diagnòstic hospitalari. Validació  
sanitària

DATA D'AVUACIÓ

Abril 2017

\* Programa d'harmonització  
farmacoterapèutica de medicaments en  
l'àmbit de l'atenció primària i comunitària  
del Servei Català de la Salut

# Guanfacina

**Indicació avaluada:** tractament del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) en nens i adolescents de 6 a 17 anys quan els estimulants no són adequats, no es toleren o han mostrat ser ineficaços.

**Comparadors:** atomoxetina.

## Punts clau

- El TDAH és una síndrome d'alteració de la conducta de diagnòstic i maneig complex, que es caracteritza per hiperactivitat, impulsivitat i falta d'atenció. L'abordatge s'ha de basar en intervencions psicològiques i de comportament, i el tractament farmacològic és una part, no sempre prioritària ni imprescindible, d'un tractament integral que ha d'incloure sempre altres mesures terapèutiques.
- Guanfacina és un fàrmac no estimulant, finançat per al tractament del TDAH en nens i adolescents de 6 a 17 anys, com a alternativa quan els estimulants del sistema nerviós central (metilfenidat i amfetamines) i l'atomoxetina no siguin eficaços o estiguin contraindicats.
- Guanfacina ha demostrat disminuir la simptomatologia del TDAH amb resultats discordants respecte a la funcionalitat a curt termini i sense dades a llarg termini. Amb l'evidència disponible no es pot extreure una conclusió sobre l'eficàcia comparada amb atomoxetina.
- Destaquen els efectes sedatius, que es donen amb una freqüència elevada i que poden comportar la retirada del fàrmac. També destaquen els efectes cardiovasculars (disminució de la freqüència cardíaca i pressió arterial, allargament de l'interval QT, síncope) i l'augment de l'índex de massa corporal (IMC). Presenta una taxa major d'esdeveniments adversos totals i greus respecte a atomoxetina.
- El tractament amb guanfacina requereix un control regular dels efectes adversos sedatius, sobretot a l'inici del tractament, i monitorar altres paràmetres com els cardiovasculars (hipotensió, bradicàrdia, arrítmies), l'IMC i el creixement.
- Es pot prendre amb aliments o sense, però sense triturar, mastegar ni trencar el comprimit abans d'empassar (alliberament sostingut). No s'ha d'administrar amb menjars rics en greixos per un augment significatiu en l'absorció.
- S'ha de reavaluar la utilitat de guanfacina cada 3 mesos durant el primer any, posteriorment cada any com a mínim i considerar la possibilitat d'introduir-hi períodes de prova sense el medicament per avaluar el funcionament del pacient sense farmacoteràpia.
- S'ha de disminuir la dosi de forma gradual, ja que la retirada abrupta pot produir hipertensió i taquicàrdia de rebot.

**Paraules clau:** trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH).



## Lloc en la terapèutica

El trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH) és un trastorn d'origen neurobiològic que s'inicia en l'edat infantil i que afecta entre un 3% i un 7% dels nens en edat escolar. Cursa amb tres tipus de símptomes inespecífics: dèficit d'atenció, hiperactivitat i impulsivitat, inapropiats per a l'edat de desenvolupament. Si bé aquests símptomes tendeixen a agrupar-se, algunes persones manifesten predominantment la hiperactivitat i la impulsivitat, i d'altres la falta d'atenció. Molts nens i adolescents amb TDAH presenten dificultats per regular el seu comportament i ajustar-se a les normes, de tal manera que manifesten problemes d'adaptació en el seu entorn familiar, escolar i en les relacions socials.<sup>1</sup>

Els objectius fonamentals del tractament són assolir un control dels símptomes i reduir-los, disminuir el risc de complicacions i la repercussió sobre l'entorn familiar, escolar i social del pacient. El tractament farmacològic no està indicat en tots els casos i la decisió d'iniciar-lo s'ha de considerar tenint en compte l'edat del pacient, la gravetat dels símptomes, la seva repercussió funcional i les característiques i les preferències de la família.<sup>1</sup>

Les principals guies de pràctica clínica accepten un abordatge multimodal en el tractament dels pacients amb TDAH, que incorpora tractaments psicològics (psicoeducatius, conductuals i acadèmics) i farmacològics.<sup>1-3</sup>

Les opcions terapèutiques farmacològiques disponibles fins al moment per al tractament del TDAH en el nostre àmbit són els estimulants i els no estimulants. Dintre dels fàrmacs estimulants es disposa de metilfenidat en diferents formulacions (d'alliberament immediat, modificat i sostingut) i la lisdexamfetamina, aquesta última només indicada quan la resposta al tractament previ amb metilfenidat es considera clínicament inadequada. Dintre dels no estimulants es disposa d'atomoxetina (ATX) i actualment de guanfacina.

L'evidència científica suggereix una eficàcia major de metilfenidat en la reducció dels símptomes del TDAH, especialment si no hi ha comorbiditat, per la qual cosa es considera l'opció terapèutica de primera línia. Es consideren els no estimulants quan no es recomanen els estimulants o quan aquests no siguin efectius o tolerats.<sup>4</sup>

Guanfacina és un agonista selectiu dels receptors adrenèrgics alfa2A sense característiques estimulants indicat per al TDAH en nens i adolescents en els quals no s'obté una resposta adequada a estimulants. Només està finançada pel Sistema Nacional de Salut en el tractament del TDAH en nens i adolescents de 6 a 17 anys, com a alternativa quan els estimulants del sistema nerviós central i l'ATX no siguin eficaços o estiguin contraindicats.

En els assaigs clínics davant de placebo, guanfacina ha mostrat millorar els símptomes clínics del TDAH en nens i adolescents, amb una magnitud de l'efecte moderada, mesurat amb l'escala ADHD-RS-IV. Els resultats sobre la funcionalitat han estat discordants entre els estudis. També disposa d'un assaig de durada curta que inclou ATX com a braç de control actiu, però degut al disseny de l'estudi no es poden fer inferències comparatives entre els dos tractaments actius. Respecte al perfil de seguretat, guanfacina presenta una taxa més alta de reaccions adverses que ATX, incloent-hi les reaccions adverses totals, les greus i les que comporten discontinuació del tractament.

**Guanfacina mostra una millora moderada dels símptomes del TDAH a curt termini i presenta incerteses sobre la millora de la funcionalitat. No disposa d'evidència suficientment robusta que permeti fer una comparació definitiva respecte a atomoxetina. El seu perfil de reaccions adverses pot comprometre la tolerabilitat i destaquen alguns riscos importants com la sedació i la hipotensió. Es desconeix l'efecte a nivell neurocognitiu a llarg termini.**

**En concordança amb la indicació finançada, es recomana usar guanfacina només quan els fàrmacs estimulants o atomoxetina no es toleren o han estat ineficaços.**

## Resum de les principals característiques farmacològiques del medicament avaluat<sup>5</sup>

---

### *Indicacions aprovades*

Tractament del TDAH en nens i adolescents de 6 a 17 anys quan els estimulants no són adequats, no es toleren o han mostrat ser ineficaços.

Tot i així, està finançada només pel TDAH en nens i adolescents de 6 a 17 anys, com a alternativa quan els estimulants (metilfenidat i amfetamines) i l'ATX no siguin eficaços o estiguin contraindicats.

Guanfacina ha d'usar-se com a part d'un programa de tractament integral del TDAH que generalment inclou mesures psicològiques, educacionals i socials.

Als Estats Units, la formulació d'alliberament immediat de guanfacina està autoritzada per al tractament de la hipertensió.

### *Mecanisme d'acció*

Guanfacina és un agonista selectiu dels receptors adrenèrgics alfa-2A, no estimulants i no s'ha establert totalment el seu mecanisme d'acció en el TDAH. Les dades preclíniques suggereixen que modula la senyalització en l'escorça prefrontal i els ganglis basals mitjançant la modificació directa de la transmissió sinàptica de noradrenalina en els receptors adrenèrgics alfa-2.

### *Dades farmacocinètiques*

En adults, l'exposició mitjana a guanfacina va augmentar quan es va prendre juntament amb un àpat ric en greixos, en comparació amb la presa en dejú (C. màx. ≈ 75% i AUC ≈ 40%). La farmacocinètica és similar en nens i adolescents amb TDAH i en voluntaris adults sans.

La semivida d'eliminació de guanfacina és aproximadament de 18 hores. Es metabolitza pel CYP3A4 / CYP3A5 i l'exposició es pot veure afectada pels inductors i inhibidors d'aquests enzims. A més, també és substrat d'OCT1 i OCT2. Guanfacina s'elimina principalment per via renal i en menor grau per via hepàtica.

### *Posologia i forma d'administració*

La dosi inicial recomanada és d'1 mg al dia al matí o a la nit, sense triturar, mastegar ni trencar el comprimit abans d'empassar (alliberament sostingut). Es pot prendre amb aliments o sense, però no s'ha d'administrar amb àpats rics en greixos per un augment rellevant de l'exposició.

La dosi es pot augmentar 1 mg per setmana com a màxim. S'ha de personalitzar la dosi segons la resposta i tolerabilitat del pacient. L'interval de dosi recomanat per al manteniment és de 0,05-0,12 mg/kg/dia. Quan s'interromp l'administració, la dosi s'ha de reduir de forma gradual, no més d'1 mg cada 3-7 dies, i monitorar particularment la pressió arterial (PA) i la freqüència cardíaca.

S'ha de reavaluar la utilitat de guanfacina cada 3 mesos durant el primer any, posteriorment com a mínim anualment i considerar la possibilitat d'introduir períodes de prova sense el medicament per avaluar la resposta del pacient sense farmacoteràpia (preferiblement durant les vacances escolars).

## Evidència disponible

---

El desenvolupament clínic de guanfacina inclou 5 assajos pivots.<sup>6-10</sup> Tots els estudis són comparatius amb placebo (PBO) i un d'ells inclou ATX com a braç actiu, però el seu disseny no permet establir comparacions formals entre ells. Quatre estudis es van dur a terme en nens i adolescents d'entre 6 a 17 anys,<sup>6,7,9,10</sup> i un estudi en adolescents de 13 a 17 anys.<sup>8</sup> Els estudis van ser de curta durada<sup>6-9</sup> (8-13 setmanes), excepte un assaig de retirada de 26 setmanes<sup>10</sup> i van incloure aproximadament 300-350 pacients. A la taula 1, es descriuen les principals característiques dels 5 assajos pivots.

**Taula 1. Característiques dels assaigs clínics inclosos**

Estudi	Disseny	Durada	Població	Intervenció	Control	Variable principal
<b>Dosis fixes</b>						
<b>SPD 503-301 Biederman<sup>6</sup></b> (2008)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, multicèntric	1 setm. rentatge 3 setm. escalat 2 setm. manteniment 3 setm. reducció de dosi	N = 336 (6-17 anys) amb TDAH. EUA	GUA 2 mg GUA 3 mg GUA 4 mg	PBO	ADHD-RS-IV
<b>SPD 503-304 Salle<sup>7</sup></b> (2009)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, multicèntric	1 setm. rentat 3 setm. escalat 3 setm. manteniment 3 setm. reducció de dosi	N = 324 (6-17 anys) amb TDAH. EUA. ADHD-RS-IV > 24	GUA 1 mg (< 50 kg) GUA 2 mg GUA 3 mg GUA 4 mg	PBO	ADHD-RS-IV
<b>Dosis flexibles</b>						
<b>SPD 503-312 Wilens<sup>8</sup></b> (2015)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, multicèntric	7 setm. optimització 6 setm. manteniment 2 setm. reducció de dosi	N = 314 (13-17 anys). ADHD-RS-IV ≥ 32 i CGI-S > 4. EUA	GUA (1-7 mg)	PBO	ADHD-RS-IV
<b>SPD 503-316 Hervas<sup>9</sup></b> (2014)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, multicèntric	7 setm. optimització (4 setm. < 13 anys) 6 setm. manteniment 2 setm. reducció de dosi	N = 337 (6-17 anys). ADHD-RS-IV ≥ 32 i CGI-S ≥ 4	GUA (1-7 mg)	PBO ATX (10 - 100 mg)	ADHD-RS-IV
<b>Retirada</b>						
<b>SPD 503-315 Newcorn<sup>10</sup></b> (2016)	ACA, fase III, grups paral·lels, cegament doble, multicèntric	7 setm. optimització 6 setm. manteniment 26 setm. retirada 2 setm. reducció de dosi	N = 316 (6-17 anys). ADHD-RS-IV ≥ 32 i CGI-S ≥ 4.	GUA	PBO	% de fracàs del tractament

**ACA:** assaig clínic aleatoritzat; **ADHD-RS-IV:** Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV; **ATX:** atomoxetina **CGI-S:** Clinical global impression-severity; **EUA:** Estats Units d'Amèrica; **GUA:** guanfacina; **PBO:** placebo; **setm.:** setmana; **TDAH:** trastorn per déficit d'atenció amb hiperactivitat.

Els pacients inclosos en els estudis pivots havien de ser diagnosticats de TDAH d'acord amb el criteri DSM-IV-TR (Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders-American Psiquiàtric Associació Criteris; 4a edició). En els estudis de dosis flexibles i en el de retirada calia tenir una puntuació ≥ 32 en l'escala ADHD-RS-IV (Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV) i un CGI-S<sup>a</sup> ≥ 4, la qual cosa reflecteix almenys un nivell moderat dels símptomes.

Els criteris rellevants d'exclusió van ser altres diagnòstic psiquiàtrics, trastorn d'oposició desafiant, sobrepès o baix pes, hipertensió o malaltia cardíaca, altres fàrmacs amb efectes sobre el sistema nerviós central, convulsions o història d'ús il·lícit de drogues.

<sup>a</sup> CGI (de l'anglès Clinical Global Impression), consta de dos components: el CGI-S (*severity*) i el CGI-I (*improvement*). Ambdós consten d'una pregunta; en el primer, "Tenint en compte la seva experiència clínica en aquesta població, quin grau de malaltia presenta el pacient?"; i en el segon "En comparació amb l'estat del pacient en el moment de l'ingrés al projecte, la condició d'aquest pacient és...? Les respostes es classifiquen en una escala d'1-7.

## Dades d'eficàcia

La guia de recerca clínica de fàrmacs per al tractament del TDAH de l'Agència Europea del Medicament<sup>11</sup> recomana l'ús de dues variables principals d'eficàcia en els estudis clínics que reflecteixin tant els efectes sobre els símptomes com sobre la funcionalitat (rendiment escolar, funcionament social). D'aquesta manera, la variable principal d'eficàcia habitualment utilitzada mesura canvis en els símptomes (ADHD-RS-IV). Altres variables utilitzades mesuren millores de la funcionalitat (WFRIS<sup>a</sup>) o ambdues (CGI).

La variable principal va ser el canvi en la puntuació de l'escala de valoració de símptomes clínics de TDAH (ADHD-RS-IV) respecte a la situació basal. Inclou 18 ítems subdividits en 3 categories (hiperactivitat, dèficit d'atenció i impulsivitat). Cada ítem pot tenir una puntuació de 0-3 i segons la predominància d'aquesta puntuació es pot presentar TDAH subtipus hiperactiu/impulsiu, de predomini de dèficit d'atenció o combinat. En l'estudi a llarg termini de retirada la variable principal va ser el percentatge de fracassos del tractament.

Els dos **assaigs clínics aleatoritzats (ACA) de dosis fixes**<sup>6-7</sup> es van dissenyar amb cegament doble davant de placebo, en població nord-americana (6-17 anys) durant 8-9 setmanes. Els pacients van començar amb 1 mg/dia de guanfacina amb augmentos setmanals fins a assolir la dosi establerta per a cada braç (2, 3 i 4 mg/dia). En l'estudi 304 a més es va incloure un braç amb dosi d'1 mg en pacients < 50 kg de pes.

En ambdós estudis, tant en l'anàlisi conjunta de les diferents dosis com en l'anàlisi individual de cada dosi de guanfacina es van observar diferències en la millora dels símptomes davant de PBO. Els resultats es mostren a la taula 2. No es van trobar diferències en el subgrup d'adolescents ni en el subtipus amb dèficit d'atenció.

Els dos ACA amb **dosis flexibles**<sup>8-9</sup> van ser controlats amb PBO, amb cegament doble i de 13 setmanes de durada. Inicialment els pacients van rebre 1 mg de GUA i es va titular la dosi fins a la resposta òptima o la màxima tolerada o recomanada. Seguidament, es va procedir a una fase de manteniment de 6 setmanes i finalment a 2 setmanes de disminució de la dosi. L'estudi 316 va incloure un grup de control actiu amb ATX.

En els dos ACA, tant guanfacina com ATX van mostrar una disminució de la variable principal (ADHD-RS-IV) significativament superior a PBO (vegeu taula 2). A l'ACA 316 es van mesurar altres variables com el percentatge de pacients amb CGI-I ≤ 2 (millora molt gran o millora gran), que va ser 67,9%, 56,3% i 44,1% per als grups guanfacina, ATX i PBO, respectivament. La diferència entre guanfacina i PBO van ser 23,7% (IC 95% 11,1-36,4; p < 0,001). Els resultats d'aquests assaigs es presenten a la taula 2.

Com a anàlisi secundària es van comparar guanfacina i ATX, i es va observar una reducció superior de l'escala ADHD-RS-IV per al grup guanfacina comparat amb ATX: -5,1 (IC 95% -8,2 a -2,0). Tanmateix cal tenir en compte que és una anàlisi secundària no ajustada per multiplicitat i no es poden fer inferències clares d'aquestes dades. A més, la dosi mitjana que van rebre els pacients va ser de 3,6 mg (0,09 mg/kg) i 42,1 mg (1,03 mg/kg) de guanfacina i ATX, respectivament. La dosi recomanada per al manteniment s'aconsegueix amb GUA (0,05-0,12 mg/kg), però no amb ATX (1,2 mg/kg).

Es disposa de dos assaigs d'extensió de 24 mesos. L'assaig 303<sup>12</sup> va incloure 240 pacients (procedents de l'ACA 301) i es van comparar els resultats amb els valors d'inici de l'estudi amb cegament doble. Es va observar una millora respecte als valors basals i valors similars als del final de l'estudi principal, tot i que només 42 pacients van finalitzar l'estudi. L'assaig 305<sup>13</sup> va incloure 262 pacients provinents d'un ACA fase II obert i de l'ACA 304. La disminució respecte als valors basals de l'estudi es va mantenir tot i que només 60 pacients van finalitzar l'estudi.

<sup>a</sup> WFRIS (Weiss Functional Impairment Rating Scale): qüestionari que mesura la funcionalitat del pacient. Comprèn 50 ítems amb puntuació 0-3 i subdividits en 6 àmbits (família, escola [aprenentatge i comportament], habilitats vitals, autoconcepte, activitats socials i activitats de risc) amb 10 ítems cadascun (excepte auto-concepte i activitats socials amb 3 i 7 ítems, respectivament). Ho pot mesurar el pacient (WFIRS-S) o els pares/cuidadors (WFIRS-P). Aquest últim és l'utilitzat habitualment en els assaigs clínics.

**Taula 2. Resultats principals dels assaigs de dosis fixes i flexibles**

ACA	Variable principal	ITT			
		Braç	Basal	Canvi	Diferències vs. PBO (IC 95%) [mida de l'efecte]
SPD 503-301 Biederman <sup>6</sup> (2008)	Reducció ADHD-RS-IV	TOTAL GUA	-	-16,7	ND
		GUA 2 mg	38,1 (9,3)	-15,4 (12,8)	-7,7 (-12,25 a -3,15); p = 0,002 [0,5]
		GUA 3 mg	36,1 (10,1)	-15,8 (13,0)	-7,95 (-12,5 a -3,40); p = 0,001 [0,5]
		GUA 4 MG	36,8 (8,7)	-19,0 (13,7)	-10,35 (-14,97 a -5,82); p < 0,001 [0,8]
		PBO	38,4 (9,2)	-8,9 (12,9)	-
SPD 503-304 Salle <sup>7</sup> (2009)	Reducció ADHD-RS-IV	TOTAL GUA	-	-19,6 (13,9)	ND
		GUA 1 mg	41,7 (7,81)	-20,4 (14,0)	-8,2 (-3,4 a -13,1); p = 0,004 [0,6]
		GUA 2 mg	39,9 (8,74)	-18,0 (14,9)	-5,8 (-0,9 a -10,7); p = 0,018 [0,4]
		GUA 3 mg	39,1 (9,22)	-19,4 (14,6)	-7,2 (-2,3 a -12,1); p = 0,002 [0,5]
		GUA 4 MG	40,6 (8,57)	-20,9 (11,9)	-8,7 (-4,4 a -13,1); p < 0,001 [0,7]
		PBO	39,3 (8,85)	-12,2 (13,0)	-
SPD 503-312 Wilens <sup>8</sup> (2015) (adolescents)	Reducció ADHD-RS-IV	GUA	39,9 (5,57)	-25,7 (10,1)	-6,2 (-3,7 a -8,7); p < 0,001 [0,5]
		PBO	40,0 (6,11)	-19,5 (12,6)	-
SPD 503-316 Hervas <sup>9</sup> (2014)	Reducció ADHD-RS-IV	GUA	43,1 (5,5)	-23,9 (12,4)	-8,9 (-11,9 a -5,8); p < 0,001 [0,7]
		ATX	43,7 (5,9)	-18,6 (11,9)	-3,8 (-6,08 a -0,7); p = 0,017 [0,3]
		PBO	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	-

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ADHD-RS-IV: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV; GUA: guanfacina; NA: no avaluat; ND: no disponible; PBO: placebo.

L'assaig de retirada<sup>10</sup> es va dissenyar amb cegament doble, disseny enriquit i controlat amb PBO. Consta d'una fase d'optimització de la dosi, una de manteniment i una fase de cegament doble de 26 setmanes de durada on s'aleatoritza als responedors a continuar el tractament o a rebre PBO. La variable principal va ser la proporció de pacients amb fracàs al tractament (50% d'increment de l'escala ADHD-RS-IV i un augment de  $\geq 2$  punts del CGI-S al final de la fase de cegament doble). Es va observar un 15,6% menys de recaigudes en els pacients que van continuar el tractament amb guanfacina en comparació amb els tractats amb PBO. Destaca una taxa molt elevada d'abandonaments en ambdós braços. Els resultats principals d'aquest assaig es presenten a la taula 3.

**Taula 3. Resultats de l'assaig de retirada**

ACA	Variables	ITT		
		Braç	Resultat	Diferències vs. PBO (IC 95%) [mida de l'efecte]
SPD 503-315 Newcorn <sup>10</sup> (2016)	% de fracassos	GUA	49,7%	-15,6 (-26,6 a -4,5); p = 0,006
		PBO	64,9%	-
	Reducció ADHD-RS-IV	GUA	9,6 (11,5)	-6,3 (-9,2, -3,4); p < 0,001 [0,5]
		PBO	15,9 (14,2)	-

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ADHD-RS-IV: Attention Deficit Hyperactivity Disorder Rating Scale IV; GUA: guanfacina; ITT: intenció de tractar; PBO: placebo.

Tal com sol·liciten els organismes reguladors, l'efecte sobre la funcionalitat es va mesurar com a variable secundària a través del qüestionari WFRIS-P en els estudis de dosis flexibles i en el de retirada. Només es van observar diferències estadísticament significatives a favor de guanfacina a l'assaig 316 en l'escala total (-0,165 [IC 95% -0,266 a 0,064]) els dominis d'escola (-0,22 [IC 95% -0,36 a -0,08]), família (-0,21 [IC 95% -0,36 a -0,06]) i en el d'activitats socials (-0,23 [IC 95% -0,37 a -0,09]), però no en la resta dels assaigs. En aquest assaig ATX no va demostrar disminució en aquesta escala en el domini familiar, però sí en l'aprenentatge escolar (-0,16 [IC95% -0,31 a -0,02]).

**Com a resum**, guanfacina mostra un efecte favorable en els símptomes del TDAH en nens i adolescents mesurat principalment per l'escala ADHD-RS-IV en els assaigs a curt termini, que es manté en els estudis d'extensió. Mostra un descens dels símptomes numèricament major que ATX, tot i que no es poden comparar directament pel disseny de l'estudi.

Respecte a l'avaluació de la funcionalitat, s'han mostrat resultats estadísticament significatius respecte a PBO en l'escala WFIRS-P només en 1 dels 3 estudis que la va avaluar. La significació clínica dels resultats no és clara degut a la seva incoherència i que la magnitud de la diferència és petita, en qualsevol cas, d'una major magnitud que la diferència trobada per a ATX en aquest mateix assaig. S'han trobat diferències també en altres mesures com el CGI, tot i que en no ser específica de funcionalitat, no es pot conèixer si correspon a una disminució de la simptomatologia, la funcionalitat o ambdues.

## Dades de seguretat<sup>14</sup>

Les dades de seguretat provenen de 17 estudis (n = 2.411) que van incloure pacients de 6-17 anys amb TDAH i 14 estudis (n = 486) amb pacients sans. Un total de 336 pacients van estar exposats  $\geq$  360 dies i 101  $\geq$  720 dies.

Les reaccions adverses (RA) més freqüents en els pacients tractats amb guanfacina van ser: somnolència (40,6%), cefalea (27,4%), fatiga (18,1%), epigastràlgia (12%), sedació (10,2%), mareig (9,2%), infecció del tracte respiratori superior (8,1%), irritabilitat (7,6%), nàusea (7,5%), anorèxia (7,3%), nasofaringitis (6,8%), insomni (6,4%), vòmits (6%), diarrea (5,4%), pirèxia (5,3%), tos (5%) i dolor abdominal (3,7%).

Tal com es mostra a la taula 4, la incidència d'esdeveniments adversos (EA) en el total de pacients inclosos en els ACA citats va ser superior per guanfacina que per ATX o PBO. També van ser molt superiors els EA greus i els abandonaments per EA.

**Taula 4. Percentatge d'esdeveniments adversos en els assaigs clínics**

ESDEVENIMENT ADVERS	GUANFACINA (N = 2.411)	ATOMOXETINA (N = 112)	PLACEBO (N = 973)
Qualsevol	84,9%	67,9%	63,7%
Relacionat amb el fàrmac	73,2%	55,4%	36,7%
Greu	8,8%	1,8%	1,7%
Molt greu	2,0%	0,8%	0,0%
Que motiva discontinuació	10,8%	4,5%	1,3%

L'RA més freqüent va ser la somnolència, que va ser dosiddependent i que es va observar en un 39,4% de pacients (16,1% ATX i 9,7% PBO). Un 10% d'aquestes es van associar al tractament (1,8% per a ATX i PBO) i van motivar una discontinuació en 2,5% dels pacients (1,8% ATX i 0,2% PBO). La somnolència i la sedació es van produir principalment a l'inici del tractament i van disminuir progressivament, tot arribant a l'11,8% de discontinuacions per sedació en els estudis a curt termini.

Altres aspectes de rellevància són: la disminució de la freqüència cardíaca (9,05 bpm vs. 1,06 bpm de PBO), disminució de la PA (hipotensió 5,1% vs. 0,9% PBO), l'alta taxa de abandonaments en els estudis a llarg termini (61,8%) i els casos puntuals de síncope (0,7% amb GUA vs. 0,2% amb PBO). En relació amb aquest últim punt es van mesurar les lesions traumàtiques, intoxicacions i altres complicacions que van ser més freqüents en el grup de guanfacina (10,7% amb GUA, 7,1% amb PBO i 1,8% amb ATX).

Respecte a la seguretat a llarg termini, en els pacients que van completar els 2 anys de tractament, l'índex de massa corporal va augmentar en 2,2 punts.

Atesos els efectes hipnosedants de guanfacina i que no han estat avaluats els efectes cognitius a llarg termini, no es pot descartar un possible efecte negatiu a nivell de la memòria, d'activitat escolar o del desenvolupament cognitiu general. Per aquest motiu, el CHMP va sol·licitar al laboratori un estudi per avaluar la seguretat a llarg termini de guanfacina, que actualment està en fase de desenvolupament.

Un ACA<sup>15</sup> fase IV amb disseny creuat parcial, cegament doble, de dosis flexibles i 8 setmanes de durada va aleatoritzar a 212 pacients (7-14 anys) a 3 braços: 2 braços de guanfacina (1-3 mg d'alliberament immediat) i un braç de PBO les 4 primeres setmanes. Les següents 4 setmanes es va afegir a cada braç de guanfacina, metilfenidat (5-20 mg) o placebo i al braç de PBO metilfenidat. En aquest estudi es va avaluar l'eficàcia i la seguretat de la biteràpia guanfacina + metilfenidat vs. els monocomponents.

Una publicació que analitza els efectes en la funció cognitiva en els pacients inclosos en l'estudi anterior<sup>16</sup> no va trobar diferències amb guanfacina en monoteràpia ni amb la combinació respecte a PBO i metilfenidat, respectivament. Un altre estudi<sup>17</sup> amb disseny obert que va realitzar el seguiment d'aquests pacients durant un any va mesurar diferents paràmetres cardiovasculars. En la fase aguda del tractament, guanfacina disminueix la freqüència cardíaca i la pressió arterial (PA) sistòlica i diastòlica. Metilfenidat va augmentar la freqüència cardíaca i va disminuir la PA sistòlica i diastòlica. A l'any de tractament, s'observa una tornada als valors inicials en ambdós braços sense diferències respecte a l'inici del tractament.

L'any 2013, la Food and Drug Administration (FDA) va sol·licitar l'addició a la fitxa tècnica americana dels següents esdeveniments descrits posteriorment a la comercialització (guanfacina d'alliberament immediat): alopecia, disgèusia, artràlgia, visió borrosa, confusió, dermatitis, dermatitis exfoliativa, dispnea, edema, impotència, rampes, dolor a les cames, malestar, miàlgia, palpitations, parestèsies, pruija, erupció cutània, taquicàrdia, tremolor i vertigen.

També l'European Medicines Agency (EMA) va modificar la fitxa tècnica al desembre de 2016, incloent-hi com a esdeveniment molt rar el risc d'encefalopatia hipertensiva després de la retirada abrupta del fàrmac.

## Contraindicacions<sup>5</sup>

- Hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels excipients inclosos.

## Precaucions<sup>5,14</sup>

- **Hipotensió, bradicàrdia i síncope:** en pacients amb antecedents d'hipotensió, bloqueig cardíac, bradicàrdia o malaltia CV, síncope o una afecció que pugui predisposar a síncope (hipotensió, bradicàrdia o deshidratació), s'ha d'avaluar l'estat CV del pacient (freqüència cardíaca, pressió arterial, antecedents familiars de mort sobtada cardíaca/inexplicada). S'ha de tenir precaució en pacients que reben tractament concomitant amb fàrmacs hipotensors, reductors de la freqüència cardíaca o que puguin augmentar el risc de síncope i s'ha d'indicar als pacients que prenguin molt líquid.
- **Augment de la PA i la freqüència cardíaca després de la interrupció del tractament:** durant l'experiència postcomercialització, s'han notificat en molt rares ocasions encefalopatia hipertensiva després de la interrupció brusca del tractament. Per minimitzar-ho s'han de monitorar aquests paràmetres i reduir-ne gradualment la dosi (no més d'1 mg cada 3-7 dies).
- **Interval QT:** s'ha de prescriure amb precaució en pacients amb antecedents de prolongació de l'interval QT, factors de risc de taquicàrdia ventricular (*torsade de pointes*) o amb altres fàrmacs que poden perllongar l'interval QT.
- **Sedació i somnolència:** es pot produir majoritàriament al començament del tractament i poden durar 2-3 setmanes, o més en alguns casos. Els pacients no han de beure alcohol durant el tractament.
- **Ideació suïcida:** els pacients amb ideació suïcida han de ser immediatament avaluats pel seu metge.
- **Efectes en l'altura, el pes i l'índex de massa corporal (IMC):** els nens i adolescents tractats amb guanfacina poden presentar un augment de l'IMC.
- **Intolerància a lactosa:** els pacients amb intolerància hereditària a galactosa, insuficiència de lactasa de Lapp o problemes d'absorció de glucosa o galactosa no han de prendre aquest medicament.



El control de la sedació, la freqüència cardíaca i la PA s'ha de realitzar setmanalment durant l'ajust i l'estabilització de la dosi. Posteriorment, s'ha de controlar, juntament amb l'altura, el pes i l'IMC, i la resta de paràmetres cardíacs i almenys cada 3 mesos durant el primer any. A partir de llavors, s'han de controlar cada 6 mesos, amb un control més freqüent després de qualsevol ajust de la dosi.

### Interaccions amb aliments i medicaments<sup>5</sup>

- **Aliments:** no s'ha d'administrar amb àpats rics en greixos per l'augment en l'absorció de guanfacina.
- Les concentracions de guanfacina poden augmentar o disminuir amb **inhibidors/inductors del CYP3A4/5**:
  - En cas d'ús concomitant d'inhibidors potents i moderats de CYP3A, es recomana reduir la dosi de GUA a la meitat. Pot ser necessari ajustar més la dosi.
  - Si guanfacina es combina amb inductors enzimàtics potents, es pot considerar tornar a ajustar la dosi fins a la dosi diària màxima de 7 mg.
- Guanfacina és un substrat *in vitro* d'**OCT1** i de **MATE1**. No es poden excloure interaccions amb fàrmacs inhibidors d'aquests enzims.
- **Àcid valproic:** l'administració de guanfacina amb valproic pot produir un augment de la concentració d'aquest. Si s'administra, s'han de monitorar els possibles efectes additius en el sistema nerviós central (SNC) i considerar el monitoratge de les concentracions sèriques del valproic.
- **Fàrmacs que poden perllongar el QT, antihipertensius i depressors de l'SNC:** vegeu precaucions.

### Utilització en grups especials<sup>5</sup>

- **Pacients pediàtrics.** No s'han realitzat estudis amb guanfacina en nens < 6 anys.
- **Insuficiència renal (IR).** Aproximadament el 30% del medicament s'excreta intacte en l'orina. Pot ser necessari reduir la dosi en pacients amb FG < 30 ml/min, tot i que no s'ha avaluat l'impacte de l'IR en la farmacocinètica de guanfacina en pacients pediàtrics.
- **Insuficiència hepàtica (IH).** Almenys el 50% de l'aclariment de guanfacina és hepàtic. Pot ser necessari reduir-ne la dosi en pacients amb diferents graus d'IH, tot i que no s'ha avaluat l'impacte en la farmacocinètica de guanfacina.
- **Embaràs.** No es recomana utilitzar guanfacina durant l'embaràs, ni en dones en edat fèrtil que no estiguin utilitzant mètodes anticonceptius. No hi ha dades, o aquestes són limitades, relatives a l'ús de guanfacina en dones embarassades. Els estudis realitzats en animals han mostrat toxicitat per a la reproducció.
- **Lactància.** Es desconeix si guanfacina o els seus metabòlits s'excreten en la llet materna, tot i que les dades en animals mostren que sí. Per tant, no es pot excloure el risc en lactants i s'ha de decidir si cal interrompre la lactància o el tractament després de considerar el balanç benefici-risc.

### Pla de gestió de riscos<sup>14</sup>

Tots els nous medicaments en el moment de la seva comercialització disposen de menys informació sobre la seva eficàcia i seguretat en condicions de pràctica clínica habitual que altres alternatives. La seva experiència d'ús a llarg termini és limitada i requereixen un seguiment rigorós fins a aconseguir acumular una experiència major. Per aquesta raó, per a tots els nous fàrmacs autoritzats, l'EMA sol·licita establir un pla de riscos.

En el cas de guanfacina, el pla inclou una llista de riscos i activitats de seguiment que s'han de dur a terme:

- **Importants:** bradicàrdia, síncope, hipotensió/disminució de la pressió arterial, augment de la pressió arterial després de la retirada, efectes sedatius i augment del pes.
- **Potencials:** valvulopaties, prolongació de l'interval QT, ús fora d'indicació i augment glucèmic.
- **Manca d'informació:** ús en l'embaràs i la lactància, en pacients amb IR o IH, seguretat a llarg termini (neurocognició i els efectes en la maduració sexual i del creixement) i interaccions.

Les mesures principals a dur a terme són la realització de dos estudis: un per avaluar la seguretat i tolerabilitat de guanfacina a llarg termini (SDP-318, assaig obert de continuació dels estudis 315 i 316, encara no publicat) i un altre per investigar la seguretat i, especialment, els efectes en la neurocognició. A més, es sol·licita una sèrie de materials complementaris per a l'avaluació dels pacients amb risc d'efectes adversos i monitoratge de la fase de titulació, a més d'un gràfic per al monitoratge dels pacients durant el tractament amb guanfacina. Actualment disponibles (en castellà):

- <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=verAnexo&CDolild=467>
- <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=verAnexo&CDolild=466>
- <https://www.aemps.gob.es/cima/fichasTecnicas.do?metodo=verAnexo&CDolild=468>

## Costos

### Cost incremental

A la taula 5, es presenten els costos del tractament anual amb guanfacina.

**Taula 5. Comparativa del cost del tractament avaluat davant d'altres alternatives. Preus expressats en PVP IVA en euros (€), 2017**

	GUA	ATX
<b>Presentació</b>	<b>Intuniv®</b> 1, 2, 3 i 4 mg; 28 comprimits d'alliberament sostingut	<b>Strattera®</b> 28 càps dures 10, 18, 25, 40, 60, 80, 100 mg; i solució 4mg/ml
<b>Preu envàs (PVP)†</b>	104,03 € 113,21 € 119,33 € 139,00 €	109,31 € 121,45 € 121,45 €
<b>Preu unitari</b>	3,75 € 4,04 € 4,26 € 4,96 €	4,34 €
<b>Posologia</b>	0,05-0,12 mg/kg/dia	0,5-1,8 mg/kg/dia
<b>DDD</b>	3 mg	80 mg
<b>Cost dia</b>	4,26 €	4,34 €
<b>Cost tractament anual</b>	1.432 €	1.457 €
<b>Cost incremental anual (cost referència - cost comparador)§</b>	<b>REF</b>	<b>-12,34 €</b>

ATX: atomoxetina; GUA: guanfacina.

† PVP IVA en €, consultat al Catàleg del Servei Català de la Salut (CatSalut), març 2017.

§ Signe negatiu (-): el medicament avaluat té un cost inferior al comparador.

## Recomanacions d'altres agències avaluadores

A la taula 6, es recullen les recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores d'àmbit internacional sobre la utilització de guanfacina.

**Taula 6. Recomanacions realitzades per diferents agències avaluadores internacionals sobre guanfacina**

Institució	Àmbit	Recomanació
<b>Scottish Medicines Consortium (SMC)<sup>18</sup></b>	Escòcia	El tractament ha de ser utilitzat com a part d'un programa de tractament integral del TDAH, que típicament inclou mesures psicològiques, educatives i socials. Dos estudis de fase III en nens i adolescents de 6 a 17 anys amb TDAH van demostrar que guanfacina va millorar els símptomes comparada amb placebo. S'accepta l'ús de guanfacina dins de l'NHS d'Escòcia. [01.02.2016]
<b>All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC)<sup>19</sup></b>	Gal·les	Guanfacina (Intuniv®) no es recomana per al seu ús dins de l'NHS Gal·lès per al tractament del trastorn per déficit d'atenció amb hiperactivitat en nens i adolescents de 6 a 17 anys per als quals els estimulants no són adequats, no es toleren o han demostrat ser ineficaços. No s'han presentat dades que demostrin un relació positiva de cost-efectivitat. [01.05.2016]
<b>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health<sup>20</sup> (CADTH)</b>	Canadà	CADTH recomana que guanfacina d'alliberament sostingut no sigui finançada. No hi va haver proves provinents d'assaigs controlats aleatoritzats per avaluar el benefici clínic comparatiu de guanfacina en monoteràpia en relació amb altres tractaments menys costosos per al TDAH. [01.09.2014]
<b>Lakemedelsverket Medical Products Agency<sup>21</sup></b>	Suècia	Guanfacina no té cap efecte estimulant i no s'ha identificat cap risc d'abús o dependència. Guanfacina pot ser una alternativa de valor per als nens i joves per als quals els estimulants no es considerin aptes com a complement al tractament psicossocial, amb el monitoratge inicial i el seguiment de l'estatus cardiovascular, la sedació/somnolència i el seguiment ponderal. [01.04.2016]

## Conclusions de l'anàlisi comparativa

L'anàlisi comparativa es realitza entre guanfacina i atomoxetina.

### 1. Eficàcia comparada

Guanfacina ha mostrat un efecte moderat en la disminució de la simptomatologia del TDAH amb resultats discordants respecte a la funcionalitat a curt termini i sense dades a llarg termini. No hi ha dades concloents per demostrar una major eficàcia en la millora de la simptomatologia o la funcionalitat de guanfacina respecte d'atomoxetina.

Conclusió: **similar**.

### 2. Seguretat comparada

Guanfacina té efectes sedants i pot produir alteracions a nivell cardiovascular, principalment hipotensió i bradicàrdia que cal controlar. Presenta una taxa total de reaccions adverses, d'esdeveniments greus i que comporten discontinuació major que atomoxetina. Destaca un augment del pes en els estudis a llarg termini.

Conclusió: **inferior**.

### 3. Pauta comparada

Tant atomoxetina com guanfacina s'administren una vegada al dia.

Conclusió: **similar**.

### 4. Cost comparat

El cost comparat amb atomoxetina és similar.

Conclusió: **similar**.

## CONCLUSIÓ I DICTAMEN

**Guanfacina mostra una millora moderada dels símptomes del TDAH a curt termini i presenta incerteses sobre la millora de la funcionalitat. No disposa d'evidència suficientment robusta que permeti fer una comparació definitiva respecte a atomoxetina. El seu perfil de reaccions adverses pot comprometre la tolerabilitat i destaquen alguns riscos importants com la sedació i la hipotensió. Es desconeix l'efecte a nivell neurocognitiu a llarg termini.**

**En concordança amb la indicació finançada, es recomana usar guanfacina només quan els fàrmacs estimulants o atomoxetina no es toleren o han estat ineficaços.**

DICTAMEN	
<b>A</b>	El seu ús és adequat en atenció primària i comunitària.
<b>B</b>	El seu ús és adequat en situacions concretes.
<b>C</b>	<b>Existeixen alternatives terapèutiques més adequades.</b>
<b>D</b>	Alternativa terapèutica amb informació comparativa no concloent.

## Annex I. Taules d'evidència

INFORME GUANFACINA. TAULA RESUM D'ASSAIGS CLÍNICS CONTROLATS							
Referència	Tipus d'estudi i objectiu	Població estudiada	Pauta de tractament	Variabls de mesura	Resultats	Comentaris	Qualitat de l'estudi Escala Jadad <sup>#</sup>
<p>Hervás <i>et al.</i> Eur Neuropsychop harmacol.</p> <p><b>Ref 9</b></p> <p><b>Finançat per:</b> Shire development</p>	<p><b>Disseny:</b> ACA multicèntric, cegament doble, controlat amb placebo i amb braç actiu, de grups paral·lels i optimització de dosi.</p> <p><b>Durada:</b> fase d'optimització de la dosi: 4 setmanes (7 si &gt; 13 anys). Manteniment: 6 setmanes. Reducció de dosi: 2 setmanes.</p> <p><b>Objectiu primari:</b> canvi en l'escala ADHD-RS-IV.</p>	<p><b>Criteris d'inclusió:</b> nens/adolescents (6-17 anys) amb TDAH de gravetat almenys moderada (ADHD-RS-IV <math>\geq</math> 32 i CGI-S <math>\geq</math> 4). Funcionament intel·lectual adequat a l'edat, pressió arterial dins del percentil 95. Capacitat d'empassar comprimits/càpsules. Dones en edat fèrtil amb prova d'embaràs negativa a l'orina i que segueixin els requeriments de protocol d'anticonceptius. Familiars i pacients disposats a complir els procediments i restriccions de l'estudi.</p> <p><b>Principals criteris d'exclusió:</b> malaltia rellevant, incloent-hi una visita de cribatge anormal, comorbiditats psiquiàtriques (excepte trastorn oposicionista desafiant), història d'anormalitats cardíaques, malaltia CV o cerebrovascular, anormalitats en el ritme cardíac: (síncopa, taquicàrdia, problemes en la conducció cardíaca, bradicàrdia rellevant, esdeveniments cardíacs associats a exercici, hipotensió ortoestàtica amb/sense història d'hipertensió), convulsions, glaucoma. També amb història familiar de mort sobtada, arrítmia ventricular o prolongació del QT, abús d'alcohol o substàncies, Pacients amb tics greus, incloent-hi la síndrome de Tourette.</p>	<p><b>N = 338</b></p> <p><b>Guanfacina</b> 1-7 mg <b>(n = 115)</b></p> <p><b>Atomoxetina</b> 10-100 mg <b>(n = 112)</b></p> <p><b>Placebo</b> <b>(n = 111)</b></p>	<p><b>EFICÀCIA</b> <b>Variable principal a la setmana 10 - 13:</b> -Canvi en l'escala ADHD-RS-IV</p> <p><b>Variabls secundàries d'interès:</b> - CGI-I - CGI-S - WFIRS-P</p> <p><b>SEGURETAT</b> -Esdeveniments adversos. -Esdeveniments adversos greus. -Reaccions adverses relacionades amb el tractament.</p>	<p><b>Disminució de l'ADHD-RS-IV</b> GUA = -23,9 (12,41) ATX= -18,6 (11,91) PBO= -15,0 (13,07) <b>Diferència davant de PBO</b> GUA = -8,9 (IC95% -11,9 a -5,8; p &lt; 0,001) ATX = -3,8 (IC95% -6,8 a -0,7; p = 0,017) <b>% pacients amb CGI-I <math>\leq</math> 2</b> GUA = 67,9%; ATX = 56,3%; PBO = 44,1% <b>Diferència davant de PBO</b> GUA = 23,7% (IC95% 11,1 a 36,4; p &lt; 0,001) ATX = 12,1% (IC95% -0,9 a 25,1; p = 0,024)</p> <p><b>WFIRS-P respecte de placebo</b> "Learning and school" i "familiar": GUA: -0,22 (IC95% -0,36 a -0,08) -0,21 (IC95% -0,36 a -0,06) ATX: -0,16 (IC95% -0,31 a -0,02) -0,09 (IC95% -0,024 a -0,06) <b>Comparació GXR i ATX ADA-RS-IV</b> -5,1 (-8,2 a -2,0 p = 0,001)</p> <p><b>Taxa total d'EA</b> GUA: 77,2%; ATX: 67,9%; PBO: 65,8% <b>Taxa d'EA greus</b> GUA: 7,0%; ATX: 1,8%; PBO: 2,7% <b>EA que comporten discontinuació</b> GUA: 7,9%; ATX: 4,5%; PBO: 0,9%</p>	<p><b>Comparador:</b> el comparador és correcte.</p> <p><b>Variabls de mesura:</b> les variable de mesura són correctes.</p> <p><b>Criteris d'inclusió i exclusió dels pacients:</b> es tracta de criteris d'inclusió molt estrictes, sobre tot a nivell cardiovascular.</p> <p><b>Altres biaixos o limitacions:</b> dosi objectiu.</p> <p>La comparació davant d'ATX no es pot assumir, ja que no està ajustada per multiplicitat.</p>	<p><b>Total: 5 punts</b></p> <p>Aleatorització: 1. Cegament doble: 1. Pèrdues: 1. Aleatorització adequada: 1. Emmascarament apropiat: 1.</p>

ACA: assaig clínic aleatoritzat; ATX: atomoxetina; GUA: guanfacina; PBO: placebo.

<sup>#</sup> Rang de puntuació: 0-5. Estudi de baixa qualitat: puntuació < 3.

## Annex II. Taula de seguretat

VALORACIÓ DE LA SEGURETAT COMPARADA			
		GUA	ATX
VALORACIÓ GLOBAL DE RAM	EA	84,9%	67,9%
	EA relacionats amb el tractament	73,2%	55,4%
	EA greus	8,8%	1,8%
TAXA D'ABANDONAMENTS	Abandonaments per EA	10,8%	4,5%
LIMITACIONS DE LA POBLACIÓ ESTUDIADA	Nens	No s'han realitzat estudis en < 6 anys.	No s'han realitzat estudis en < 6 anys.
	Embaràs	No es recomana ni en dones en edat fèrtil que no estiguin utilitzant mètodes anticonceptius.	Les dades clíniques d'exposició en l'embaràs són limitades. Atomoxetina no s'ha d'utilitzar durant l'embaràs, llevat que el benefici potencial justifiqui el possible risc sobre el fetus
	Lactància	Es desconeix si s'excreta en la llet. Les dades en animals mostren que sí. S'ha de valorar interrompre la lactància o el tractament després de considerar el benefici-risc.	Es desconeix si s'excreta en la llet humana. A causa de la manca de dades, s'ha d'evitar l'administració d'atomoxetina durant el període de lactància.
	Insuficiència hepàtica (IH)	Pot ser necessari reduir-ne la dosi.	En IH moderada (Child-Pugh B), tant la dosi inicial com la dosi recomanada s'han de reduir fins al 50%. En IH greu (Child-Pugh C), s'han de reduir fins al 25%.
	Insuficiència renal (IR)	Pot ser necessari reduir-ne la dosi en pacients amb FG < 30 ml/min.	Es pot administrar en IR amb la pauta posològica habitual, tot i que pot exacerbar la hipertensió en pacients amb IR en fase terminal
INTERACCIIONS	Impacte sobre la salut	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fàrmacs que puguin perllongar el QT, antihipertensius i depressors de l'SNC: risc de defectes additius.</li> <li>- Inhibidors/inductors del CYP3A4/5: risc d'augment/disminució de les concentracions de guanfacina.</li> <li>- Valproic: monitorar valproic.</li> <li>- Aliments: no administrar amb menjars rics en greixos.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Fàrmacs que puguin prolongar el QT, que augmenten la pressió arterial, que disminueixen el llindar de convulsions o que actuen sobre l'NA: risc d'efectes additius.</li> <li>- Inhibidors CYP2D6 (ISRS [fluoxetina, paroxetina], quinidina, terbinafina): l'exposició a ATX pot ser 6-8 vegades superior. Pot ser necessari un escalat de dosi més lent i una dosi menor.</li> <li>- Salbutamol (o altre B-agonista): administrar amb precaució en pacients tractats mitjançant un nebulitzador o per via sistèmica perquè ATX pot potenciar l'acció sobre el sistema CV.</li> </ul>
EFECTE DE CLASSE		Hipotensió i sedació.	Efectes sobre el sistema CV: hipertensió i taquicàrdia.
POSSIBLES ERRORS DE MEDICACIÓ		No descrits.	No descrits.
PLA DE RISC		Bradycàrdia, síncope, hipotensió/disminució de la pressió arterial, augment de la pressió arterial després de la retirada, efectes sedatius, augment del pes. Riscs potencials: valvulopaties, prolongació de l'interval QT, ús fora d'indicació, augment glucèmic.	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Riscs importants: ideació suïcida, dany hepàtic, augment de la pressió arterial i de la freqüència cardíaca, fenomen de Raynaud.</li> <li>- Riscs potencials: cardiovasculars (augment del QT, isquèmia miocardiàcia, taquiarrítmia, accident cerebrovascular), agressió/hostilitat, convulsions.</li> </ul>
SEGURETAT A LLARG TERMINI		No establerta.	No establerta.

ATX: atomoxetina; EA: esdeveniment advers; GUA: guanfacina; NA: noradrenalina; CV: cardiovascular

## Bibliografia

1. Grupo de trabajo de la Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Fundació Sant Joan de Déu, coordinador. Guía de Práctica Clínica sobre el Trastorno por Déficit de Atención con Hiperactividad (TDAH) en Niños y Adolescentes. Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud del Ministerio de Sanidad, Política Social e Igualdad. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat (AIAQS) de Catalunya; 2010. Guías de Práctica Clínica en el SNS: AATRM Nº 2007/18. Disponible a: [http://aguas.gencat.cat/ca/detall/article/guia-dep\\_sobre\\_el\\_trastorno\\_deficit\\_atencion\\_hiperactividad\\_GPC\\_2010](http://aguas.gencat.cat/ca/detall/article/guia-dep_sobre_el_trastorno_deficit_atencion_hiperactividad_GPC_2010)
2. Attention deficit hyperactivity disorder. Diagnosis and management of ADHD in children, young people and adults. Clinical guideline 72. London (United Kingdom): National Institute for Care and Health and Clinical Excellence (NICE); última actualització febrer de 2016 [citad març 2017]. Disponible a: <https://www.nice.org.uk/guidance/cg72>
3. Subcommittee on Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder; Steering Committee on Quality Improvement and Management, Wolraich M, Brown L, Brown RT, DuPaul G, et al. ADHD: clinical practice guideline for the diagnosis, evaluation, and treatment of attention-deficit/hyperactivity disorder in children and adolescents. *Pediatrics*. 2011;128(5):1007-22.
4. Àrea Integral de Salut Barcelona Nord. Consorci Sanitari de Barcelona. Protocol de tractament del TDAH; 2011 [citad abril 2017] Disponible a: [http://www.gencat.cat/salut/botss/html/ca/dir2887/tractament\\_tdah\\_bcn\\_nord.pdf](http://www.gencat.cat/salut/botss/html/ca/dir2887/tractament_tdah_bcn_nord.pdf)
5. Fitxa tècnica de Intuniv® (Guanfacina). Shire Pharmaceuticals Ireland Limited. Dublín (Irlanda). European Medicines Agency (EMA). 2015. [citad abril 2017]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/003759/WC500195130.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/003759/WC500195130.pdf)
6. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Konow J, Lyne A, et al. A randomized, double-blind, placebo-controlled study of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *Pediatrics*. 2008;121(1):e73-84.
7. Sallee FR, McGough J, Wigal T, Donahue J, Lyne A, Biederman J, et al. Guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a placebo-controlled trial. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2009;48(2):155-65.
8. Wilens TE, Robertson B, Sikirica V, Harper L, Young JL, Bloomfield R, et al. A Randomized, Placebo-Controlled Trial of Guanfacine Extended Release in Adolescents With Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2015;54(11):916-25.e2.
9. Hervas A, Huss M, Johnson M, McNicholas F, van Stralen J, Sreckovic, S et al. Efficacy and safety of extended-release guanfacine hydrochloride in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder: a randomized, controlled, phase III trial. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2014;24(12):1861-72.
10. Newcorn JH, Harpin V, Huss M, Lyne A, Sikirica V, Johnson M, et al. Extended-release guanfacine hydrochloride in 6-17-year olds with ADHD: a randomised-withdrawal maintenance of efficacy study. *J Child Psychol Psychiatry*. 2016;57(6):717-28.
11. European medicines agency (EMA). Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). Guideline on the clinical investigation of medicinal products for the treatment of attention deficit hyperactivity disorder (ADHD); 2010 [citad abril 2017]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Scientific\\_guideline/2010/08/WC500095686.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Scientific_guideline/2010/08/WC500095686.pdf)
12. Biederman J, Melmed RD, Patel A, McBurnett K, Donahue J, Lyne A. Long-term, open-label extension study of guanfacine extended release in children and adolescents with ADHD. *CNS Spectr*. 2008;13(12):1047-55.
13. Sallee FR, Lyne A, Wigal T, McGough JJ. Long-term safety and efficacy of guanfacine extended release in children and adolescents with attention-deficit/hyperactivity disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2009;19(3):215-26.
14. Committee for Medicinal Products for Human use (CHMP). EPAR. Intuniv® (guanfacine). EMA/CHMP/534329/2015. London (United Kingdom): European

- Medicines Agency (EMA): juliol 2015 [citat abril 2017]. Disponible a: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003759/WC500195132.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003759/WC500195132.pdf)
15. McCracken JT, McGough JJ, Loo SK, Levitt J, Del'Homme M, Cowen J, et al. Combined Stimulant and Guanfacine Administration in Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder: A Controlled, Comparative Study. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(8):657-666.e1
  16. Bilder RM, Loo SK, McGough JJ, Whelan F, Hellemann G, Sugar C et al. Cognitive Effects of Stimulant, Guanfacine, and Combined Treatment in Child and Adolescent Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry*. 2016;55(8):667-73. doi: 10.1016/j.jaac.2016.05.016. Epub 2016 Jun 7.
  17. Sayer GR, McGough JJ, Levitt J, Cowen J, Sturm A, Castelo E, et al. Acute and Long-Term Cardiovascular Effects of Stimulant, Guanfacine, and Combination Therapy for Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder. *J Child Adolesc Psychopharmacol*. 2016;26(10):882-888. Epub 2016 Aug 2.
  18. Guanfacine, 1mg, 2mg, 3mg and 4mg prolonged-release tablets (Intuniv®). (1123/16). Glasgow (Scotland, United Kingdom): Scottish Medicines Consortium (SMC). 2016 [citat abril 2017]. Disponible a: [https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/guanfacine\\_hydrochloride\\_Intuniv\\_FINAL\\_January\\_2016\\_for\\_website.pdf](https://www.scottishmedicines.org.uk/files/advice/guanfacine_hydrochloride_Intuniv_FINAL_January_2016_for_website.pdf)
  19. Final Appraisal Recommendation. Advice No: 1216. Guanfacine (Intuniv®) 1 mg, 2 mg, 3 mg and 4 mg prolonged-release tablets. All Wales Therapeutics and Toxicology Centre (AWTTC). May 2016 Disponible a: <http://www.awmsg.org/awmsgonline/app/appraisalinfo/2361>
  20. Guanfacine hydrochloride extended release. (Intuniv XR – Shire Canada Inc.) Indication: Attention Deficit Hyperactivity Disorder. CDEC Final Recommendation. Common drug review. Ottawa (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH). Setembre 2014 [citat abril 2017]. Disponible a: [https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr\\_complete\\_SR0349\\_Intuniv-XR\\_sep-26\\_14.pdf](https://www.cadth.ca/sites/default/files/cdr/complete/cdr_complete_SR0349_Intuniv-XR_sep-26_14.pdf)
  21. Monografier Intuniv (guanfacinhydroklorid) Läkemedelsverket (Sweden); abril 2016 [citat abril 2017]. Disponible a: <https://lakemedelsverket.se/malgrupp/Halso--siukvard/Monografier-varderingar/Monografier-Humanlakemedel/Humanlakemedel-/Intuniv-guanfacinhydroklorid/>.

Aquest document ha estat elaborat en el marc del Programa d'harmonització farmacoterapèutica de medicaments en l'àmbit de l'atenció primària i comunitària (PHFAPC) del Servei Català de la Salut.

Per a la realització d'aquesta avaluació s'ha seguit el procediment normalitzat de treball del Comitè Mixt d'Avaluació de Nous Medicaments (CmENM) d'Andalusia, País Basc, Catalunya, Aragó i Navarra.

#### Cita d'aquest document:

Suggerim que aquest document es citi de la manera següent: Guanfacina per al tractament del trastorn per dèficit d'atenció amb hiperactivitat (TDAH). Barcelona: Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2017.

© 2017, Generalitat de Catalunya  
Departament de Salut

Edita: Servei Català de la Salut.

1a edició: octubre 2017. Barcelona.

Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a: <http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/deed.ca>



[www.gencat.cat/catsalut](http://www.gencat.cat/catsalut)