

**PRÍLOHA I**

**SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU**

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie. Informácie o tom, ako hlásiť nežiaduce reakcie, nájdete v časti 4.8.

## 1. NÁZOV LIEKU

Intuniv 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Intuniv 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Intuniv 3 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
Intuniv 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním

## 2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

### Intuniv 1 mg tableta

Každá tableta obsahuje guanfacíniumchlorid zodpovedajúci 1 mg guanfacínu.

### Intuniv 2 mg tableta

Každá tableta obsahuje guanfacíniumchlorid odpovedajúci 2 mg guanfacínu.

### Intuniv 3 mg tableta

Každá tableta obsahuje guanfacíniumchlorid zodpovedajúci 3 mg guanfacínu.

### Intuniv 4 mg tableta

Každá tableta obsahuje guanfacíniumchlorid zodpovedajúci 4 mg guanfacínu.

### Pomocná látka (pomocné látky) so známym účinkom

Každá 1 mg tableta obsahuje 22,41 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Každá 2 mg tableta obsahuje 44,42 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Každá 3 mg tableta obsahuje 37,81 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Každá 4 mg tableta obsahuje 50,42 mg laktózy (vo forme monohydrátu).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

## 3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta s predĺženým uvoľňovaním

### Intuniv 1 mg tableta

Okrúhle, biele až sivobiele tablety s priemerom 7,14 mm, s vyrazeným znakom „IMG” na jednej strane a „503” na druhej strane.

### Intuniv 2 mg tableta

Podlhovasté, biele až sivobiele tablety s rozmermi 12,34 mm x 6,10 mm, s vyrazeným znakom „2MG” na jednej strane a „503” na druhej strane.

### Intuniv 3 mg tableta

Okrúhle, zelené tablety s priemerom 7,94 mm, s vyrazeným znakom „3MG” na jednej strane a „503” na druhej strane.

### Intuniv 4 mg tableta

Podlhovasté, zelené tablety s rozmermi 12,34 mm x 6,10 mm, s vyrazeným znakom „4MG” na jednej strane a „503” na druhej strane.

## 4. KLINICKÉ ÚDAJE

### 4.1 Terapeutické indikácie

Intuniv je indikovaný na liečbu poruchy pozornosti s hyperaktivitou (*attention deficit/hyperactivity disorder*, ADHD) u detí a dospelých vo veku 6-17 rokov, pre ktorých nie sú vhodné stimulačné lieky, nie sú tolerované alebo sa preukázali ako neúčinné.

Intuniv sa musí používať ako súčasť komplexného liečebného programu ADHD, ktorý zvyčajne zahŕňa psychologické, vzdelávacie a sociálne opatrenia.

### 4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Liečba sa musí začať pod dohľadom príslušného špecialistu na poruchy správania u detí a/alebo dospelých.

#### Skríning pred liečbou:

Pred predpisom lieku je potrebné uskutočniť počiatočné vyhodnotenie za účelom identifikácie pacientov so zvýšeným rizikom somnolencie a sedácie, hypotenzie a bradykardie, arytmie s predĺženým QT intervalom a nárastu hmotností/ obezity. Toto vyhodnotenie má byť zamerané na kardiovaskulárny stav pacienta, vrátane tlaku krvi a pulzovej frekvencie, so zaznamenávaním podrobnej anamnézy súbežnej medikácie, minulých a súčasných komorbidných zdravotných a psychiatrických porúch alebo príznakov, rodinnej anamnézy náhlej kardiálnej/nevysvetlenej smrti a presné zaznamenanie výšky a hmotnosti pred liečbou do rastového grafu (pozri časť 4.4).

#### Dávkovanie

Keďže zlepšenie klinického stavu a riziko niekoľkých klinicky významných nežiaducich účinkov (synkopa, hypotenzia, bradykardia, somnolencia a sedácia) súvisia s dávkou a expozíciou, je potrebná dôsledná titrácia dávky. Pacientov je potrebné upozorniť, že sa môžu objaviť somnolencia a sedácia, hlavne na začiatku liečby alebo pri zvýšení dávky. Ak sú somnolencia a sedácia vyhodnotené ako klinicky súvisiace alebo pretrvávajúce, má sa zvážiť zníženie dávky alebo ukončenie liečby.

U všetkých pacientov je odporúčaná začiatková dávka 1 mg guanfacínu, užívaná perorálne jedenkrát denne.

Dávka sa môže zvyšovať o nie viac ako 1 mg za týždeň. Dávka sa má upravovať individuálne podľa toho, ako pacient na liečbu reaguje a ako ju znáša.

Podľa odpovedi pacienta na liečbu a znášanlivosti Intunivu sa odporúča udržiavacia dávka v rozmedzí 0,05-0,12 mg/kg/deň. Spôsob titrácie dávky u detí a dospelých je uvedený nižšie (pozri tabuľku 1 a 2). Úprava dávky (zvýšenie alebo zníženie) na maximálne tolerovanú dávku v optimálnom odporúčanom rozmedzí, prispôbená hmotnosti na základe klinického zhodnotenia odpovede a znášanlivosti, sa môže uskutočniť v týždňovom intervale po začiatkovej dávke.

#### *Monitorovanie počas titrácie*

Počas titrácie dávky je u pacientov potrebné každý týždeň sledovať príznaky a symptómy somnolencie a sedácie, hypotenzie a bradykardie.

#### *Priebežné sledovanie*

Počas prvého roku liečby majú byť u pacienta aspoň každé 3 mesiace hodnotené:

- Príznaky a symptómy:
  - somnolencie a sedácie
  - hypotenzie
  - bradykardie
- prírastok hmotnosti/riziko obezity

Počas tohto obdobia sa odporuča aj klinické hodnotenie. Potom má nasledovať sledovanie každých 6 mesiacov s častejším sledovaním pri akejkoľvek úprave dávky (pozri časť 4.4).

Tabuľka 1

<b>Plán titrácie dávky u detí vo veku 6-12 rokov</b>				
Hmotnostná skupina	Týždeň 1	Týždeň 2	Týždeň 3	Týždeň 4
25 kg a viac Max. dávka = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tabuľka 2

<b>Plán titrácie dávky u dospelých (vo veku 13-17 rokov)</b>							
Hmotnostná skupina <sup>a</sup>	Týždeň 1	Týždeň 2	Týždeň 3	Týždeň 4	Týždeň 5	Týždeň 6	Týždeň 7
34-41,4 kg Max. dávka = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5-49,4 kg Max. dávka = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5-58,4 kg Max. dávka = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg a viac Max. dávka = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Dospelí pacienti musia mať hmotnosť aspoň 34 kg.

<sup>b</sup> U dospelých s hmotnosťou 58,5 kg a viac sa môže dávka titrovať až do 7 mg/deň po ukončení minimálne 1 týždňa liečby s dávkou 6 mg/deň a po tom, čo lekár dôkladne preskúmal znášanlivosť a účinnosť u pacienta.

Lekár, ktorý sa rozhodne používať guanfacín dlhšie obdobie (viac ako 12 mesiacov), má priebežne prehodnocovať prínos liečby guanfacínom každé 3 mesiace počas prvého roka a potom aspoň jedenkrát ročne na základe klinického hodnotenia (pozri časť 4.4), a zvážiť skúšobné obdobia bez liečby za účelom zhodnotenia funkčného stavu pacienta bez farmakoterapie, najlepšie v období školských prázdnin.

#### Znižovanie dávky a ukončenie liečby

Pacientov/opatrovateľov je potrebné upozorniť, že liečba guanfacínom sa nemá ukončiť bez konzultácie s lekárom.

Pri vysadzovaní Intunivu sa dávka musí znižovať postupne, v úbytkoch nie väčších ako 1 mg každých 3 až 7 dní, a tlak krvi a pulz sa majú monitorovať za účelom minimalizácie prípadných nežiaducich účinkov z vysadenia, najmä zvýšenia tlaku krvi a pulzovej frekvencie (pozri časť 4.4).

Pri prechode z guanfacínu na placebo v štúdiu udržania účinnosti došlo u 7/158 (4,4 %) jedincov k zvýšeniam tlaku krvi na hodnoty nad 5 mmHg a tiež nad 95. percentil vzhľadom na vek, pohlavie a vztast (pozri časti 4.8 a 5.1).

### *Vynechanie dávky*

V prípade vynechania dávky sa môže obnoviť užívanie Intunivu ďalší deň. Ak dôjde k vynechaniu dvoch alebo viacerých po sebe nasledujúcich dávok, odporúča sa opätovná titrácia dávky podľa toho, ako pacient guanfacín znášal.

### *Prechod z iných foriem guanfacínu*

Tablety guanfacínu s okamžitým uvoľňovaním sa nemajú nahrádzať na princípe mg/mg, pretože majú rozdielne farmakokinetické profily.

### Osobitné skupiny pacientov

#### *Dospelí a starší pacienti*

Bezpečnosť a účinnosť guanfacínu u dospelých a starších pacientov s ADHD nebola stanovená a preto sa guanfacín v tejto skupine pacientov nemá používať.

#### *Porucha funkcie pečene*

Guanfacín sa vylučuje pečeňou aj obličkami, pečeňou sa uskutočňuje najmenej 50 % klírensu guanfacínu. U pacientov s rôznymi stupňami poruchy funkcie pečene môže byť potrebné zníženie dávky.

Vplyv poruchy funkcie pečene na farmakokinetiku guanfacínu nebol u pediatrických pacientov (deti a dospievajúci vo veku 6-17 rokov) stanovený.

#### *Porucha funkcie obličiek*

Guanfacín sa vylučuje pečeňou aj obličkami, pričom približne 30 % nezmeneného lieku sa vylučuje močom. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (GFR 29-15 ml/min) a v terminálnom štádiu ochorenia obličiek (GFR < 15 ml/min alebo potreba dialýzy) môže byť požadované zníženie dávky. Vplyv poruchy funkcie obličiek na farmakokinetiku guanfacínu sa u pediatrických pacientov (deti a dospievajúci vo veku 6-17 rokov) nestanovil.

#### *Deti mladšie ako 6 rokov*

Intuniv sa nemá používať u detí mladších ako 6 rokov, pretože účinnosť a bezpečnosť sa v tejto populácii pacientov neskúmali.

#### *Pacienti liečení inhibítormi/induktormi CYP3A4 a CYP3A5*

Inhibítory CYP3A4/5 preukázali významný vplyv na farmakokinetiku guanfacínu, ak sa podávajú súbežne. Pri súbežnom použití stredne silných/silných inhibítorov CYP3A4/5 (napr. ketokonazol, grapefruitová šťava) alebo silných induktorov CYP3A4 (napr. karbamazepín), sa odporúča úprava dávky (pozri časť 4.5). V prípade súbežného použitia silných alebo stredne silných inhibítorov CYP3A sa odporúča 50% redukcia dávky guanfacínu. V dôsledku variability interakčného účinku môže byť potrebná ďalšia titrácia dávky (pozri vyššie). Ak sa guanfacín kombinuje so silnými induktormi enzýmov, môže sa v prípade potreby zväziť retitrácia dávky až na maximálnu dennú dávku 7 mg (pozri časť 4.2). Po ukončení indukčnej liečby sa počas nasledujúcich týždňov odporúča retitrácia na zníženie dávky guanfacínu (pozri časť 4.5).

### Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Intuniv sa užíva jedenkrát denne buď ráno alebo večer. Intuniv sa nemá drviť, žuť alebo deliť pred prehĺtnutím, pretože sa tým zvyšuje rýchlosť uvoľňovania guanfacínu

Liečba sa odporúča len u detí, ktoré sú bez problémov schopné prehĺtnúť celú tabletu.

Intuniv sa môže podávať s jedlom alebo bez jedla, ale nemá sa podávať s veľmi mastnými jedlami, vzhľadom k zvýšenej expozícii (pozri časť 5.2).

Intuniv sa nemá podávať spolu s grapefruitovou šťavou (pozri časť 4.5).

### 4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

### 4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

#### Hypotenzia, bradykardia a synkopa

Intuniv môže spôsobiť synkopu, hypotenziu a bradykardiu. Synkopa môže so sebou niesť riziko pádu alebo úrazu, čo môže viesť k vážnemu poraneniu (pozri časti 4.8 a 4.7).

Pred začatím liečby sa má zhodnotiť pacientov kardiovaskulárny stav vrátane pulzovej frekvencie a tlaku krvi, rodinná anamnéza náhlejšej kardiálnej/nevysvetlenej smrti, za účelom identifikácie pacientov so zvýšeným rizikom hypotenzie, bradykardie a predĺženia QT intervalu/rizika vzniku arytmie. Sledovanie parametrov pulzovej frekvencie a tlaku krvi má pokračovať na týždennej báze počas obdobia titrácie a stabilizácie dávky a aspoň každé 3 mesiace počas prvého roka s ohľadom na klinické hodnotenie. Potom by malo nasledovať sledovanie každých 6 mesiacov s častejším sledovaním pri každej úprave dávky.

U pacientov, ktorí majú anamnézu hypotenzie, srdcovej blokády, bradykardie alebo kardiovaskulárneho ochorenia, alebo pacientov s anamnézou synkopy, prípadne stavu, ktorý môže predisponovať k synkope, ako sú hypotenzia, ortostatická hypotenzia, bradykardia alebo dehydratácia, sa pri liečbe Intunivom odporúča opatrnosť. Opatrnosť pri liečbe Intunivom sa odporúča aj u pacientov, ktorí sú súčasne liečení antihypertenzívami alebo inými liekmi, ktoré môžu znižovať krvný tlak alebo pulzovú frekvenciu, alebo zvyšovať riziko synkopy. Pacienti majú byť poučení, aby pili dostatok tekutín.

#### Zvýšenie tlaku krvi a srdcovej frekvencie po vysadení

Po vysadení Intunivu sa môžu zvýšiť tlak krvi a pulz. V skúsenostiach po uvedení lieku na trh bola po náhlom vysadení Intunivu veľmi zriedkavo hlásená hypertenzná encefalopatia (pozri časť 4.8). Za účelom minimalizácie rizika zvýšenia tlaku krvi po vysadení, celková denná dávka Intunivu sa má postupne znižovať v úbytkoch nie väčších ako 1 mg každých 3 až 7 dní (pozri časť 4.2). Pri znižovaní dávky alebo vysadzovaní Intunivu sa majú monitorovať tlak krvi a pulz.

#### QTc interval

Vo fáze II-III randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách s monoterapiou jednotlivé nárasty v predĺžení QT<sub>c</sub> intervalu, ktoré prekročili zmenu od počiatkovej hodnoty o viac > 60 ms korekcie podľa Fridericia a korekcie podľa Bazetta boli 0 (0,0 %) a 2 (0,3 %) u pacientov na placebe a 1 (0,1 %) a 1 (0,1 %) u pacientov na Intunive. Klinický význam tohto nálezu je nejasný.

Guanfacín sa má predpisovať s opatrnosťou pacientom, u ktorých je známa anamnéza predĺženia QT intervalu, s rizikovými faktormi pre vznik *torsade de pointes* (napr. srdcová blokáda, bradykardia, hypokalémia) alebo pacientom, ktorí užívajú lieky známe predĺžovaním QT intervalu. Na základe klinického hodnotenia majú títo pacienti absolvovať ďalšie kardiologické vyšetrenia (pozri časť 4.8).

#### Sedácia a somnolencia

Intuniv môže spôsobiť somnolenciu a sedáciu hlavne na začiatku liečby a v typickom prípade môže trvať 2-3 týždne, v niektorých prípadoch dlhšie. Preto sa odporúča, aby boli pacienti dôkladne sledovaní v týždennom intervale počas titrácie a stabilizácie dávky (pozri časť 4.2) a každé 3 mesiace počas prvého roka, s ohľadom na klinické hodnotenie. Skôr než sa začne Intuniv užívať spolu s akýmkoľvek inými centrálnymi aktívnymi tlmivými látkami (ako alkohol, sedatíva, fenotiazíny, barbituráty alebo benzodiazepíny) je potrebné zvážiť možný aditívny efekt. Počas užívania Intunivu pacienti nemajú požívať alkohol. Pacientom sa odporúča, aby neobsluhovali ťažké zariadenia, nevedli vozidlá alebo nebicyklovali, kým nezistia, ako reagujú na liečbu Intunivom (pozri časť 4.7).

#### Samovražedné predstavy

Pacienti, u ktorých vzniknú počas liečby ADHD samovražedné myšlienky alebo správanie, majú byť okamžite vyšetrení psychiatrom. Môže byť potrebná liečba základného psychiatrického ochorenia a zváženie prípadnej zmeny v liečebnom programe ADHD.

### Účinok na výšku, hmotnosť a Body Mass index (BMI)

U detí a dospievajúcich môže dôjsť k nárastu BMI. Preto sa má sledovať výška, hmotnosť a BMI pred začatím liečby a potom každé 3 mesiace počas prvého roka, berúc do úvahy klinické hodnotenie. Potom má pokračovať sledovanie každých 6 mesiacov s častejším sledovaním pri každej úprave dávky.

### Pomocné látky

Intuniv obsahuje laktózu. Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, laponského deficitu laktázy alebo glukózo-galaktózovej malabsorpcie nesmú užívať tento liek.

## **4.5 Liekové a iné interakcie**

Pri používaní Intunivu súbežne s inhibítormi alebo induktormi CYP3A4/5, plazmatické koncentrácie guanfacínu sa môžu zvýšiť alebo znížiť, čím sa prípadne môže ovplyvniť účinnosť a bezpečnosť Intunivu. Intuniv môže zvýšiť plazmatické koncentrácie súbežne podávaných liekov, ktoré sa metabolizujú prostredníctvom CYP3A4/5 (pozri časť 4.2, 4.4 a 5.2).

Guanfacín je substrátom pre OCT1 v podmienkach *in vitro*. Potenciálne liekové interakcie s liekmi, ktoré inhibujú OCT1 nemožno vylúčiť.

Guanfacín je inhibítorom MATE1 v podmienkach *in vitro* a klinický význam inhibície MATE1 nemožno vylúčiť. Súbežné podávanie guanfacínu so substrátmi pre MATE1 môže viesť k zvýšeniu koncentrácie týchto liekov v plazme. Okrem toho, súdiac podľa štúdií *in vitro*, guanfacín v maximálnych koncentráciách v portálnej véne môže byť inhibítorom OCT1. Súbežné podávanie guanfacínu so substrátmi pre OCT1, ktoré majú podobný  $T_{max}$  (napr. metformín) môže viesť k zvýšeniu  $C_{max}$  týchto liekov.

Farmakodynamický účinok Intunivu môže mať prídavný efekt, keď sa užíva s inými látkami, o ktorých je známe, že spôsobujú sedáciu, hypotenziu alebo predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4).

Všetky interakčné štúdie liek-liek sa uskutočnili u dospelých, avšak predpokladá sa, že výsledok by bol podobný aj u detí v indikovanom vekovom rozmedzí.

### Lieky predlžujúce QT interval

Intuniv spôsobuje zníženie srdcovej frekvencie. Vzhľadom na účinok Intunivu na srdcovú frekvenciu sa súbežné užívanie Intunivu s liekmi predlžujúcimi QT interval všeobecne neodporúča (pozri časť 4.4).

### Inhibítory CYP3A4 a CYP3A5

Pri podávaní Intunivu pacientom, ktorí užívajú ketokonazol a iné stredne silné a silné inhibítory CYP3A4/5, je potrebná zvýšená opatrnosť a navrhuje sa zníženie dávky Intunivu v odporúčanom dávkovacom rozmedzí (pozri časť 4.2). Súbežné podávanie Intunivu so stredne silnými a silnými inhibítormi CYP3A4/5 zvyšuje plazmatickú koncentráciu guanfacínu a zvyšuje riziko nežiaducich účinkov, ako sú hypotenzia, bradykardia a sedácia. Pri podávaní guanfacínu spolu s ketokonazolom sa zaznamenala výrazne zvýšená miera a rozsah expozície guanfacínu; maximálna plazmatická koncentrácia guanfacínu ( $C_{max}$ ) a expozícia (AUC) sa zvýšili 2- a 3-krát, v tomto poradí. Iné inhibítory CYP3A4/5 môžu mať porovnateľný účinok. Zoznam príkladov stredne silných a silných inhibítorov CYP3A4/5 pozri v tabuľke 3, pričom zoznam nie je konečný.

### Induktory CYP3A4

Pri súbežnom užívaní Intunivu s induktormi CYP3A4, sa navrhuje zvýšenie dávky Intunivu v odporúčanom dávkovacom rozmedzí (pozri časť 4.2). Pri podávaní guanfacínu spolu s rifampínom, induktorom CYP3A4, sa zaznamenal významný pokles hodnoty a rozsahu expozície guanfacínu. Maximálna plazmatická koncentrácia guanfacínu ( $C_{max}$ ) a expozícia (AUC) sa znížili o 54 % a 70 %, v tomto poradí. Iné CYP3A4 induktory môžu mať porovnateľný účinok. Zoznam príkladov induktorov CYP3A4/5 pozri v tabuľke 3, pričom zoznam nie je konečný.

Tabuľka 3

Stredne silné inhibítory CYP3A4/5	Silné inhibítory CYP3A4/5	Induktory CYP3A4
Aprepitant	Boceprevir	Bosentan
Atazanavir	Chloramfenikol	Karbamazepín
Ciprofloxacín	Klaritromycín	Efavirenz
Krizotinib	Indinavir	Etravirín
Diltiazem	Itrakonazol	Modafinil
Erytromycín	Ketokonazol	Nevirapín
Flukonazol	Posakonazol	Oxkarbazeepín
Fosamprenavir	Ritonavir	Fenobarbital
Imatinib	Sachinavir	Fenytoín
Verapamil	Suboxone	Primidón
Grapefruitová šťava	Telaprevir	Rifabutín
	Telitromycín	Rifampicín
		Lubovník bodkovaný
<i>Ďalšie odporúčania ohľadom dávkovania pozri časť 4.2</i>		

#### Kyselina valproová

Súbežné podávanie Intunivu a kyseliny valproovej môže spôsobiť zvýšené koncentrácie kyseliny valproovej. Mechanizmus tejto interakcie nie je známy, hoci guanfacín aj kyselina valproová sa metabolizujú glukuronidáciou, čo môže spôsobiť kompetitívnu inhibíciu. V prípade, že pacienti súbežne užívajú Intuniv a kyselinu valproovú, je potrebné u nich sledovať prípadné prídavné účinky na centrálny nervový systém (CNS) a do úvahy prichádza sledovanie sérových koncentrácií kyseliny valproovej. Pri súbežnom podávaní môže byť indikovaná úprava dávky kyseliny valproovej aj Intunivu.

#### Antihypertenzíva

Pri súbežnom podávaní Intunivu a antihypertenzív je vhodná opatrnosť kvôli prípadným prídavným farmakodynamickým účinkom, ako sú hypotenzia a synkopa.

#### Lieky tlmiace CNS

Pri súbežnom podávaní Intunivu s liekmi, ktoré utlmujú CNS (napr. alkohol, sedatíva, hypnotiká, benzodiazepíny, barbituráty a antipsychotiká), je potrebná opatrnosť vzhľadom na potenciálne prídavné farmakodynamické účinky ako sú sedácia a somnolencia.

#### Perorálny metylfenidát

V liekovej interakčnej štúdií ani Intuniv ani OROS (*Osmotic Release Oral System*) metylfenidátu HCl s predĺženým uvoľňovaním neovplyvnili farmakokinetiku iných liekov pri užívaní v kombinácii.

#### Lisdexamfetamín dimesylát

V liekovej interakčnej štúdií podanie Intunivu v kombinácii s dimesylátom lisdexamfetamínu indukovalo 19 % zvýšenie plazmatickej koncentrácie guanfacínu, zatiaľ čo expozícia (AUC) sa zvýšila o 7 %. Neočakáva sa, že tieto malé zmeny budú klinicky významné. V tejto štúdií sa nepozoroval žiaden účinok na expozíciu d-amfetamínu pri kombinácii Intunivu a dimesylátu lisdexamfetamínu.

#### Interakcie s jedlom

Intuniv sa nemá podávať s veľmi mastnými jedlami vzhľadom na zvýšenú expozíciu, keďže bolo preukázané, že veľmi mastné jedlá majú významný účinok na vstrebávanie guanfacínu.



## 4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

### Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o použití guanfacínu u gravidných žien.

Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

Intuniv sa neodporúča užívať počas gravidity a u žien vo fertilnom veku nepoužívajúcich antikoncepciu.

### Dojčenie

Nie je známe, či sa guanfacín a jeho metabolity vylučujú do ľudského mlieka.

Dostupné farmakodynamické a toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie guanfacínu a jeho metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Z toho dôvodu nie je možné vylúčiť riziko u dojčiat.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť a/alebo prerušiť liečbu Intunivu sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

### Fertilita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov o účinku guanfacínu na fertilitu.

Štúdie na zvieratách poukazujú na účinok na mužskú fertilitu (pozri časť 5.3).

## 4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Intuniv môže spôsobovať závrat a somnolenciu. Tieto účinky sa objavujú prevažne na začiatku liečby a menej často sa môžu objaviť počas trvania liečby. Pozorovala sa aj synkopa. Môže to mať stredne závažný až závažný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje alebo bicyklovať. Pacientov je potrebné upozorniť na tieto možné účinky a poučiť ich, že v prípade ich objavenia sa majú vyhýbať týmto aktivitám (pozri časť 4.4).

## 4.8 Nežiaduce účinky

### Súhrn bezpečnostného profilu

V súbore dát z kontrolovaných, dvojito zaslepených a otvorených klinických štúdií s Intunivom, najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie (veľmi časté) zahŕňali somnolenciu (40,6 %), bolesť hlavy (27,4 %), únavu (18,1 %), bolesti nadbruška (12,0 %) a sedáciu (10,2 %). Často hlásené závažné nežiaduce reakcie zahŕňali hypotenziu (3,2 %), nárast hmotnosti (2,9 %), bradykardiu (1,5 %) a synkopy (menej časté) (0,7 %). Nežiaduce reakcie somnolencia a sedácia sa objavili hlavne na začiatku liečby a môžu zvyčajne trvať 2-3 týždne a v niektorých prípadoch dlhšie.

### Tabuľkový zoznam nežiaducich účinkov

Nasledujúca tabuľka uvádza všetky nežiaduce reakcie zhromaždené z klinických štúdií a spontánnych hlásení. Všetky nežiaduce účinky zaznamenané zo skúseností po uvedení lieku na trh sú uvedené *kurzívou*.

Pre terminológiu frekvencie použitej nižšie platia nasledujúce definície:

Veľmi časté ( $\geq 1/10$ );

Časté ( $\geq 1/100$  až  $< 1/10$ );

Menej časté ( $\geq 1/1\ 000$  až  $< 1/100$ );

Zriedkavé ( $\geq 1/10\ 000$  až  $< 1/1\ 000$ );

Veľmi zriedkavé ( $< 1/10\ 000$ );

Neznáme (z dostupných údajov).

<b>Tabuľka 4. Nežiaduce liekové reakcie hlásené s Intunivom</b>	
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Kategória frekvencie</b>
Nežiaduca lieková reakcia	
<b>Poruchy imunitného systému</b>	
Hypersenzitivita	Menej časté
<b>Poruchy metabolizmu a výživy</b>	
Znížená chuť do jedla	Časté
<b>Psychické poruchy</b>	
Depresia	Časté
Úzkosť	Časté
Afektívna labilita	Časté
Nespavosť	Časté
Stredne ťažká nespavosť	Časté
Nočná mora	Časté
Agitovanosť	Menej časté
Halucinácie	Menej časté
<b>Poruchy nervového systému</b>	
Somnolencia	Veľmi časté
Bolesť hlavy	Veľmi časté
Sedácia	Časté
Závrat	Časté
Letargia	Časté
Kŕče	Menej časté
Synkopa/strata vedomia	Menej časté
Posturálny závrat	Menej časté
Hypersomnia	Zriedkavé
<b>Poruchy srdca a srdcovej činnosti</b>	
Bradykardia	Časté
Atrioventrikulárny blok prvého stupňa	Menej časté
<i>Tachykardia</i>	<i>Menej časté</i>
Sínusová arytmia	Menej časté
<b>Poruchy ciev</b>	
Hypotenzia	Časté
Ortostatická hypotenzia	Časté
Bledosť	Menej časté
Hypertenzia	Zriedkavé
<i>Hypertenzná encefalopatia</i>	<i>Veľmi zriedkavé</i>
<b>Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína</b>	
Astma	Menej časté
<b>Poruchy gastrointestinálneho traktu</b>	
Bolesti brucha	Veľmi časté
Vracanie	Časté
Hnačka	Časté
Nevoľnosť	Časté
Zápcha	Časté
Abdominálny/žalúdočný dyskomfort	Časté
Sucho v ústach	Časté
Dyspepsia	Menej časté

<b>Tabuľka 4. Nežiaduce liekové reakcie hlásené s Intunivom</b>	
<b>Trieda orgánových systémov</b>	<b>Kategória frekvencie</b>
Nežiaduca lieková reakcia	
<b>Poruchy kože a podkožného tkaniva</b>	
Vyrážka	Časté
Pruritis	Menej časté
<b>Poruchy obličiek a močových ciest</b>	
Nočné pomočovanie	Časté
Polakizúria	Menej časté
<b>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</b>	
Erektálna dysfunkcia	Neznáme
<b>Celkové poruchy</b>	
Únava	Veľmi časté
Podráždenosť	Časté
Asténia	Menej časté
Bolesť na hrudníku	Menej časté
Nepokoj	Zriedkavé
<b>Laboratórne a funkčné vyšetrenia</b>	
Znížený tlak krvi	Časté
Zvýšená hmotnosť	Časté
Zvýšený tlak krvi	Menej časté
Znížená srdcová frekvencia	Menej časté
Zvýšená hladina alanínaminotransferázy	Menej časté

#### Opis vybraných nežiaducich reakcií

##### *Somnolencia /sedácia, hypotenzia, bradykardia a synkopa*

V celkovom súbore pacientov liečených guanfacínom sa somnolencia objavila u 40,6 % a sedácia u 10,2 % pacientov liečených guanfacínom. Bradykardia sa objavila u 1,5 %, hypotenzia u 3,2 % a synkopa sa objavila u 0,7 % všetkých pacientov liečených guanfacínom. Výskyt somnolencie/sedácie a hypotenzie bol najnápadnejší v prvých týždňoch liečby a potom postupne vymizol.

##### *Účinky na výšku, hmotnosť a Body Mass Index (BMI)*

Starostlivé sledovanie hmotnosti naznačuje, že deti a dospievajúci, ktorí užívali Intuniv v štúdiu (t.j. liečba 7 dní v týždni počas roka), vykazovali priemernú zmenu od počiatkovej hodnoty normalizovanú podľa veku a pohlavia, v percentile BMI 4,3 počas 1 roka (priemerný počiatkový percentil a percentil po 12 mesiacoch boli 68,3 a 73,1, v tomto poradí). Preto majú byť merania výšky, hmotnosti a BMI súčasťou rutinného sledovania na začiatku liečby a každé 3 mesiace počas prvého roka, potom každých 6 mesiacov, berúc do úvahy klinické hodnotenie so zachovávaním rastového grafu.

##### *Podrobná QT/QTc štúdia*

Účinok 2 dávok guanfacínu s okamžitým uvoľňovaním (4 mg a 8 mg) na QT interval sa hodnotil v dvojito zaslepenej, randomizovanej, placebom a aktívnym komparátorom kontrolovanej, prekríženej štúdie u zdravých dospelých. Pri oboch dávkach sa pozoroval zjavný nárast v priemernom QTc. Klinický význam tohto nálezu nie je známy.

Vo fáze II-III randomizovaných, dvojito zaslepených štúdiách s monoterapiou jednotlivé nárasty v predĺžení QT<sub>c</sub> intervalu, ktoré prekročili zmenu od počiatkovej hodnoty o viac ako 60 ms korekcie podľa Fridericia a korekcie podľa Bazetta, boli 0 (0,0 %) a 2 (0,3 %) u pacientov na placebe a 1 (0,1 %) a 1 (0,1 %) u pacientov na Intunive. Klinický význam tohto nálezu je nejasný.

### *Zvýšenie tlaku krvi a srdcovej frekvencie po vysadení Intunivu*

Po vysadení Intunivu sa môžu zvýšiť tlak krvi a pulz. V skúsenostiach po uvedení lieku na trh bola po náhlom vysadení Intunivu veľmi zriedkavo hlásená hypertenzná encefalopatia (pozri časť 4.4).

V štúdií udržania účinnosti u detí a dospievajúcich boli po vysadení Intunivu pozorované zvýšenia priemerného systolického a diastolického tlaku krvi približne o 3 mmHg, respektíve 1 mmHg nad pôvodné východiskové hodnoty. U jednotlivcov však môže dôjsť k väčším nárastom hodnôt ako sú tie, ktoré odrážajú priemerné zmeny. U niektorých jednotlivcov sa zvýšenia tlaku krvi pozorovali na konci obdobia sledovania, ktoré trvalo 3 až 26 týždňov po záverečnej dávke (pozri časti 4.2 a 5.1).

### Dospelí pacienti

Intuniv sa neskúmal u dospelých s ADHD.

### Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**.

## **4.9 Predávkovanie**

Prejavy a príznaky predávkovania zahŕňajú hypotenziu, počiatočnú hypertenziu, bradykardiu, letargiu a útlm dýchania. Hemodynamická nestabilita bola tiež spájaná s predávkovaním 3-násobnou odporúčanou dávkou guanfacínu. Opatrenia pri predávkovaní Intunivom zahŕňajú sledovanie a liečbu prejavov a príznakov.

Pediatrickí pacienti (deti a dospievajúci vo veku 6-17 rokov, vrátane), u ktorých sa vyvinula letargia, sa majú sledovať až 24 hodín pre možný rozvoj závažnejšej toxicity vrátane kómy, bradykardie a hypotenzie, kvôli možnosti oneskoreného nástupu týchto symptómov.

Liečba predávkovania môže zahŕňať výplach žalúdka, ak sa uskutoční včas po požití. Tiež môže byť vhodné podanie aktívneho uhlia na obmedzenie absorpcie. Guanfacín nie je dialyzovateľný v klinicky významnom množstve (2,4 %).

## **5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodynamické vlastnosti**

Farmakoterapeutická skupina: Antihypertenzíva, antiadrenergické liečivá s centrálnym účinkom, ATC kód: C02AC02.

#### Mechanizmus účinku

Guanfacín je selektívny alfa<sub>2A</sub>-agonista adrenergických receptorov, pretože má 15-20-krát vyššiu afinitu k tomuto subtypu receptora ako k subtypu alfa<sub>2B</sub> alebo alfa<sub>2C</sub>. Guanfacín nie je stimulujúci. Spôsob účinku guanfacínu pri ADHD nie je celkom stanovený. Predklinický výskum naznačuje, že guanfacín moduluje signalizáciu v prefrontálnom kortexe a v bazálnych gangliách priamou modifikáciou synaptického noradrenalinového prenosu na alfa 2-adrenergických receptoroch.

#### Farmakodynamické účinky

Guanfacín je známy ako antihypertenzívum. Stimuláciou alfa 2A-adrenergických receptorov redukuje sympatické nervové impulzy z vazomotorického centra do srdca a krvných ciev. V dôsledku toho dochádza k poklesu periférnej cievnej rezistencie a krvného tlaku a k zníženiu srdcovej frekvencie.

### Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinok guanfacínu v liečbe ADHD sa skúmal v 5 kontrolovaných štúdiách u detí a dospelých (6 až 17 rokov), v 3 krátkodobých kontrolovaných klinických štúdiách u detí a dospelých vo veku 6 až 17 rokov, v 1 krátkodobej kontrolovannej štúdii u dospelých vo veku 13 až 17 rokov a 1 randomizovanej štúdii s vysadzovaním lieku u detí a dospelých vo veku 6-17, ktorí splnili DSM-IV-TR kritériá pre ADHD. U väčšiny pacientov sa dosiahla optimalizovaná dávka medzi 0,05-0,12 mg/kg/deň.

Tristridsaťsedem pacientov vo veku 6-17 rokov sa hodnotilo v pivotnej štúdii fázy 3 SPD 503-316 s cieľom zhodnotiť bezpečnosť a účinnosť dávkovania jedenkrát denne (deti: 1-4 mg/deň, dospelí 1-7 mg/deň). V tejto 12 týždňovej (6-12 rokov) alebo 15 týždňovej (13-17 rokov), randomizovanej, dvojito zaslepenej štúdii s paralelnými skupinami, s placebom alebo aktívnou referenčnou látkou (atomoxetín), s titráciou dávky, guanfacín na základe hodnotenia investigátorov pomocou ADHD hodnotiacej škály (*ADHD Rating Scale*, ADHD-RS) preukázal významne vyššiu účinnosť na symptómy ADHD ako placebo. ADHD hodnotiaci škála je meradlom pre základné symptómy ADHD. Výsledky týkajúce sa primárneho koncového ukazovateľa štúdie sú uvedené v tabuľke 5.

Tabuľka 5 Súhrn primárnej účinnosti pre štúdiu SPD503-316: ADHD-RS-IV

Liečebné skupiny	N	Počiatková ADHD-RS-IV (SD)	Zmena od počiatkových hodnôt (SD)	Rozdiel oproti placebo (95%CI) <i>Veľkosť účinku</i>	Miera odpovede	Rozdiel oproti placebo (95%CI)
Guanfacín	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)
Atomoxetín	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)	NA	42,3 %	NA

Výsledky sekundárnych koncových ukazovateľov boli v súlade s výsledkami primárneho koncového ukazovateľa. Percento pacientov, ktorí dosiahli kritériá odpovede po titrácii dávky ( $\geq 30\%$  redukcia oproti východiskovému stavu v celkovom skóre ADHD-RS-IV a hodnoty 1 a 2 v CGI-I) bolo 64,3 % pre guanfacín, 55,4 % pre atomoxetín a 42,3 % pre placebo. Guanfacín preukázal významné zlepšenie v učení, fungovaní v škole a rodine podľa merania v skóre WFIRS-P.

Navyše sa realizovala 15 týždňová, dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia na optimalizácii dávky (SPD505-312) u dospelých vo veku 13-17 rokov (n=314) na potvrdenie účinnosti, bezpečnosti a znášanlivosti guanfacínu (1-7 mg/deň) pri liečbe ADHD. Guanfacín preukázalo významne väčšie zlepšenie v celkovom skóre ADHD-RS-IV v porovnaní s pacientmi užívajúcimi placebo. Pacienti liečení guanfacínom boli v porovnaní s pacientmi liečenými placebom v štatisticky významne lepšom stave vo výsledku fungovania, na základe celkového klinického dojmu závažnosti (CGI-S) na záver. Superiorita (štatistická významnosť) nad placebom v rodine a škole, a v oblastiach učenia pomocou skóre WFIRS-P nebola v tejto štúdii stanovená.

Štúdia (SPD503-315) trvajúca 41 týždňov na dlhodobé udržanie účinnosti štúdie, ktorá zahŕňala otvorenú fázu (až do 13 týždňov) nasledovanú dvojito zaslepenou, placebom kontrolovanou, randomizovanou fázou s vysadzovaním lieku (až do 26 týždňov), sa realizovala u pediatrických pacientov (deti a dospelí vo veku 6-17 rokov vrátane) (n=526 v otvorenej fáze a n=315 v dvojito zaslepenej, randomizovanej fáze s vysadzovaním lieku), pri ktorej sa hodnotila účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť jednej dávky guanfacínu denne (deti: 1-4 mg/deň, dospelí: 1-7 mg/deň) v liečbe ADHD. Guanfacín vykázal superioritu nad placebom pri dlhodobom udržaní liečby u detí a dospelých s ADHD, pričom sa meralo kumulatívne zlyhanie liečby (49,3 % u Intunivu a 64,9 % u placeba, p=0,006). Zlyhanie liečby bolo definované ako  $\geq 50\%$  zvýšenie v celkovom skóre ADHD-RS-IV a  $\geq 2$  bodový nárast v skóre CGI-S v porovnaní s príslušnými skóre pri dvojito zaslepenej počiatkovej návšteve. Na konci dvojito zaslepenej liečby bol podiel pacientov normálnych alebo hranične mentálne chorých v porovnaní so skupinou s placebom významne väčší v skupine s guanfacínom, na základe celkového klinického dojmu závažnosti (CGI-S), ktorý zahŕňa hodnotenie fungovania. Superiorita (štatistická významnosť) nad placebom v rodine a škole, a v oblastiach učenia pomocou skóre WFIRS-P nebola v tejto štúdii dôsledne stanovená.

Podobné výsledky účinnosti guanfacínu v liečbe ADHD sa stanovili v 2 randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných štúdiách s fixnou dávkou monoterapie (rozsah 1-4 mg/deň) u pediatrických pacientov (deti a dospelávajúci 6-17 rokov, vrátane). Štúdie SPD503-301 a SPD503-304, ktoré trvali 8 a 9 týždňov, v tomto poradí, sa uskutočnili v USA. Guanfacín preukázal významne väčšie zlepšenie v porovnaní s placebom pri hodnotení zmeny medzi počiatočnou hodnotou a hodnotou pri ukončení liečby v skóre hodnotiacej škály ADHD (ADHD-RS-IV) v oboch štúdiách (k placebo upravená redukcia v priemernom rozmedzí podľa metódy najmenších štvorcov (*least squares*, LS) od 5,4 do 10,0;  $p < 0,02$ ).

Štúdia SPD503-314 sa uskutočnila u detí vo veku 6-12 rokov na hodnotenie účinnosti jednej dávky guanfacínu denne (1-4 mg), ktorá sa podávala ráno alebo večer. Bola to dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná štúdia na optimalizáciu dávky, ktorá trvala 9 týždňov a uskutočnila sa v USA a Kanade. Symptómy ADHD sa hodnotili ako zmena medzi počiatočnou hodnotou a hodnotou v 8. týždni (hodnotenie na konci liečby) v celkovom skóre ADHD hodnotiacej škály (ADHD-RS-IV). Guanfacín preukázal významne väčšie zlepšenie v porovnaní s placebom bez ohľadu na čas podania (dopoludnie alebo popoludnie) (k placebo upravený priemerný rozdiel podľa LS -9,4 pre dávkovanie dopoludnia a -9,8 pre dávkovanie popoludní,  $p < 0,001$ ).

#### *Súbežné podávanie so psychostimulanciami*

Účinok súbežného podávania psychostimulancií sa testoval v prídavnej štúdii u pacientov, ktorí odpovedali na psychostimulanciá len čiastočne. Štúdia bola dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná, multicentrická, na optimalizáciu dávky, v trvaní 9 týždňov. Bola navrhnutá s cieľom hodnotenia účinnosti a bezpečnosti guanfacínu (1, 2, 3 a 4 mg/deň) pri súbežnom podávaní s dlhodobopôsobiacimi psychostimulanciami (amfetamín, lisdexamfetamín, metylfenidát, dexmetylfenidát) u detí a dospelávajúcich vo veku 6-17 rokov s diagnózou ADHD a so suboptimálnou, čiastočnou odpoveďou na psychostimulanciá. Suboptimálna odpoveď bola definovaná ako celkové skóre  $\geq 24$  v ADHD-RS-IV a skóre  $\geq 3$  v CGI-S pri skríningu a na počiatku. Primárna účinnosť sa hodnotila ako celkové skóre v ADHD-RS-IV.

Výsledky ukázali, že u pacientov liečených pridaným guanfacínom bolo zlepšenie v ADHD-RS-IV väčšie ako u pacientov liečených pridaným placebom (20,7 (12,6) bodov oproti 15,9 (11,8); rozdiel 4,9 95% CI 2,6; 7,2)). Žiadny vekový rozdiel sa nepozoroval vo vzťahu k odpovedi na ADHD-RS-IV.

#### *Štúdia pri ADHD so symptómami opozičného vzdoru*

Štúdia SPD503-307 bola 9 týždňová, dvojito zaslepená, randomizovaná, placebom kontrolovaná, na optimalizáciu dávky guanfacínu (1-4 mg/deň) uskutočnená u detí vo veku 6-12 rokov s ADHD a so symptómami opozičného vzdoru ( $n=217$ ). Symptómy opozičného vzdoru sa hodnotili pomocou skóre v Connersovej Rodičovskej hodnotiacej škále – subškála odporu – revidovanom dlhom formulári (CPRS-R:L) ako zmena od počiatočných hodnôt po finálne/záverečné hodnoty. Výsledky preukázali štatisticky významne ( $p \leq 0,05$ ) zväčšené priemerné zníženie v skóre subškály odporu CPRS-R:L v závere oproti počiatku (naznačujúc zlepšenie) v skupine s guanfacínom v porovnaní s placebom (10,9 bodov oproti 6,8 pre guanfacín oproti placebo, v tomto poradí) a veľkosť účinku bola 0,6 ( $p < 0,001$ ). Tieto zníženia znamenajú percentuálne zníženie 56 % oproti 33 % pre guanfacín oproti placebo, v tomto poradí.

## **5.2 Farmakokinetické vlastnosti**

### Absorpcia

Guanfacín sa ľahko absorbuje s dosiahnutím maximálnej plazmatickej koncentrácie približne 5 hodín po perorálnom podaní u pediatrických pacientov (detí a dospelávajúci vo veku 6-17 rokov, vrátane). U dospelých sa priemerná expozícia guanfacínu zvýšila ( $C_{max}$  ~75 % a AUC ~40 %) pri užití Intunivu spolu s veľmi masťnými jedlami, v porovnaní s užitím nalačno (pozri časť 4.2).

### Distribúcia

Guanfacín sa mierne viaže na plazmatické bielkoviny (približne 70 %) nezávisle od koncentrácie lieku.

### Biotransformácia

Guanfacín sa metabolizuje oxidáciou sprostredkovanou CYP3A4/5 s následnými reakciami II fázy sulfatáciou a glukuronidáciou. Hlavným cirkulujúcim metabolitom je 3-OH-guanfacín-sulfát, ktorý nevykazuje farmakologickú aktivitu.

Guanfacín je substrátom CYP3A4/5 a CYP3A5, a jeho expozícia je ovplyvnená induktormi a inhibítormi CYP3A4 a CYP3A5. V ľudských pečňových mikrozómoch guanfacín neinhibuje aktivity iných hlavných izoenzymov cytochrómu P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 alebo CYP3A5); tiež sa nepredpokladá, že guanfacín bude induktorom CYP3A, CYP1A2 a CYP2B6.

### Prenášače

Súdiac podľa štúdií *in vitro*, guanfacín je substrátom pre OCT1 a OCT2, ale nie pre BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 alebo MATE2. Guanfacín nie je inhibítorom BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 alebo MATE2K, ale je inhibítorom MATE1 a môže byť inhibítorom OCT1 pri maximálnych koncentráciách v portálnej véne.

### Eliminácia

Guanfacín sa vylučuje filtráciou a aktívnou sekréciou obličkami a pečňou. Aktívna renálna sekrécia je mediovaná prostredníctvom prenášača OCT2. Obličková exkrécia je hlavná vylučovacia cesta (80 %), pričom pôvodný liek tvorí 30 % rádioaktivity v moči. Hlavné močové metabolity boli 3-hydroxyguanfacín glukuronid, guanfacín dihydrodiol, 3-hydroxyguanfacín sulfát. Polčas eliminácie guanfacínu je približne 18 hodín.

Farmakokinetika guanfacínu je podobná u detských (vo veku 6 až 12 rokov) a dospelých (vo veku 13 až 17 rokov) pacientov s ADHD, a u zdravých dospelých dobrovoľníkov.

### Osobitné skupiny

U detí s ADHD mladších ako 6 rokov sa neuskutočnili žiadne štúdie s Intunivom.

Systémová expozícia guanfacínu je podobná u mužov a žien, ktorí dostávajú rovnakú dávku v mg/kg.

Formálne farmakokinetické štúdie s ohľadom na etnickú príslušnosť sa neuskutočnili. Neexistuje žiadny dôkaz akéhokoľvek vplyvu ethnicity na farmakokinetiku Intunivu.

## **5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti**

V štúdiách na myšiach s dávkami až do 10 mg/kg/deň sa počas 78 týždňov nepozorovali žiadne karcinogénne účinky. U samcov potkanov, ale nie u samíc, sa pri dávke 5 mg/kg/deň počas 102 týždňov pozoroval významne vyšší výskyt adenómov pankreatických ostrovčekov. Klinický význam nie je známy.

Guanfacín nebol genotoxický v žiadnom z rôznych modelov, vrátane Amesovho testu a *in vitro* testu chromozómovej aberácie.

Všeobecná toxicita, ktorá sa pozorovala u zvierat (potkany, psy) pri liečbe guanfacínom zahŕňala predĺženie nekorigovaného QT intervalu (srdce), atrofickú slezinu a pokles počtu bielych krviniek, postihnutie pečene - vrátane zvýšeného bilirubínu a hodnôt ALT, podráždené a zapálené črevá, zvýšené hladiny kreatinínu a močovínového dusíka v krvi (obličky), zákal rohovky (oko)-len u potkanov a myší, alveolárne makrofágové infiltrácie a pneumonitída a znížená spermatogenéza.

V štúdiu fertility u samíc potkanov pri dávkach až 22-krát vyšších ako je maximálna odporúčaná dávka u ľudí na báze mg/m<sup>2</sup> sa nepozorovali žiadne vedľajšie účinky.

Samčia plodnosť bola ovplyvnená pri 8 mg/kg/deň, najnižšej testovanej dávke, ktorá je ekvivalentná 10,8-násobku maximálnej odporúčanej dávke u ľudí – 0,12 mg/kg na báze mg/m<sup>2</sup>. Kvôli nedostatku vhodných toxikokinetických údajov nebolo možné porovnanie s klinickou expozíciou u ľudí.

Pri guanfacíne sa preukázala embryofetálna vývojová toxicita u myší a potkanov (NOAEL 0,5 mg/kg/deň) a u králikov (NOAEL 3,0 mg/kg/deň), spolu s toxicitou u matky. Kvôli nedostatku vhodných toxikokinetických údajov nebolo možné porovnanie s klinickou expozíciou u ľudí.

## **6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE**

### **6.1 Zoznam pomocných látok**

hypromelóza 2208  
kopolymér kyseliny metakrylovej-etylakrylátu  
monohydrát laktózy  
povidón  
krosopovidón typu A  
mikrokryštalická celulóza  
koloidný oxid kremičitý bezvodý  
nátriumlaurylsulfát  
polysorbát 80  
kyselina fumarová  
dibehenát glycerolu

#### 3 mg a 4 mg tablety navyše obsahujú

hlinitý lak indigokarmínu E 132  
žltý oxid železitý E 172

### **6.2 Inkompatibility**

Neaplikovateľné.

### **6.3 Čas použiteľnosti**

4 roky.

### **6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie**

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

### **6.5 Druh obalu a obsah balenia**

Pretlačovacie pásové balenie je zložené z 2 vrstiev, čirej teplom formovateľnej pevnej vrstvy, ktorá je navrstvená s PCTFE na PVC podklade, na ktorom je pripevnená pretlačovacia hliníková fólia. Blistre sa uchovávajú v kartónových škatuliach.

Intuniv 1 mg veľkosti balenia: 7 alebo 28 tabliet.  
Intuniv 2 mg veľkosti balenia: 7, 28 alebo 84 tabliet.  
Intuniv 3 mg veľkosti balenia: 28 alebo 84 tabliet.  
Intuniv 4 mg veľkosti balenia: 28 alebo 84 tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

### **6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu**

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.



## **7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
5 Riverwalk,  
Citywest Business Campus,  
Dublin 24,  
ÍRSKO

## **8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

Tableta Intuniv 1 mg  
EU/1/15/1040/001-002

Tableta Intuniv 2 mg  
EU/1/15/1040/003-005

Tableta Intuniv 3 mg  
EU/1/15/1040/006-007

Tableta Intuniv 4 mg  
EU/1/15/1040/008-009

## **9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE**

Dátum prvej registrácie: 17. septembra 2015

## **10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRÍLOHA II**

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

## **A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

SHIRE PHARMACEUTICALS LIMITED  
Hampshire International Business Park  
Chineham  
Basingstoke  
Hampshire  
RG24 8EP  
VEĽKÁ BRITÁNIA

## **B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2)

## **C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**

### **• Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii predloží prvú periodicky aktualizovanú správu o bezpečnosti tohto lieku do 6 mesiacov po registrácii.

## **D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

### **• Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

### **• Dodatočné opatrenia na minimalizáciu rizika**

1. Pred uvedením Intunivu na trh musí držiteľ rozhodnutia o registrácii v každej členskej krajine dohodnúť s kompetentnou národnou autoritou obsah a formu vzdelávacieho programu, vrátane komunikáčnych médií, spôsobu distribúcie a iné hľadiská programu.

2. Držiteľ rozhodnutia o registrácii zabezpečí, že po diskusii a dohode s kompetentnou národnou autoritou budú v každom členskom štáte informovaní všetci zdravotnícki pracovníci, ktorí budú predpisovať Intuniv, formou informačného listu k prístupu / budú im poskytnuté:

- Súhrn charakteristických vlastností lieku (SPC) a písomná informácia pre používateľa
- Vzdelávací materiál (vrátane kontrolného zoznamu pre predpisujúce lekáre) len pre zdravotníckych pracovníkov

**Vzdelávací materiál a kontrolný zoznam pre predpisujúcich lekárov** majú obsahovať nasledovné kľúčové informácie:

- Informáciu o rizikách spojených s používaním Intunivu: bradykardia, synkopa, hypotenzia, znížený tlak krvi, zvýšený tlak krvi po vysadení, prípady útlmu a prírastok hmotnosti
  - Kontrolný zoznam na identifikáciu pacientov s rizikom závažných nežiaducich účinkov pred začatím liečby
  - Kontrolný zoznam na priebežné sledovanie a riadenie bezpečnosti pacientov, vrátane fázy titrácie počas liečby Intunivom
  - Tabuľku na priebežné sledovanie pacientov (vitálne funkcie, výška, hmotnosť) počas liečby Intunivom
  - Kontrolný zoznam na vysadenie liečby guanfacínom, vrátane sledovania tlaku krvi a pulzu pacientov počas znižovania dávky.
- **Povinnosť vykonať postregistračné opatrenia**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii do určeného termínu vykoná tieto opatrenia:

<b>Popis</b>	<b>Termín vykonania</b>
SHP503-401: Za účelom preskúmania dlhodobej bezpečnosti Intunivu (s dôrazom na účinky na neurokognitívne funkcie) u detí a dospelých s ADHD vo veku 6-17 rokov, držiteľ rozhodnutia o registrácii uskutoční a predloží výsledky porovnávacej štúdie bezpečnosti podľa odsúhlaseného protokolu.	Predloženie záverečnej správy štúdie: 31.januára 2022

### **PRÍLOHA III**

#### **OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## **A. OZNAČENIE OBALU**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Intuniv 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
guanfacín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje guanfacíniumchlorid zodpovedajúci 1 mg guanfacínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje tiež laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.  
Tablety prehltajte celé. Nežujte, nedeľte ani nedrvtvte.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO  
ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 24  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1040/001 7 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
EU/1/15/1040/002 28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekárske predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Intuniv 1 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:



**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**PRETLAČOVACIE BALENIE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Intuniv 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
guanfacín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Intuniv 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
guanfacín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje guanfacíniumchlorid zodpovedajúci 2 mg guanfacínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje tiež laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

7 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
84 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Tablety prehltajte celé. Nežujte, nedeľte ani nedrvtvte.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 24  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1040/003 7 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
EU/1/15/1040/004 28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
EU/1/15/1040/005 84 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Intuniv 2 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**PRETLAČOVACIE BALENIE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Intuniv 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
guanfacín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Intuniv 3 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
guanfacín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje guanfacíniumchlorid zodpovedajúci 3 mg guanfacínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTKO**

Obsahuje tiež laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
84 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.  
Tablety prehltajte celé. Nežujte, nedeľte ani nedrvtvte.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 24  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1040/006 28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
EU/1/15/1040/007 84 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Intuniv 3 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**PRETLAČOVACIE BALENIE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Intuniv 3 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
guanfacín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

**ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**

**VONKAJŠIA ŠKATUĽA**

**1. NÁZOV LIEKU**

Intuniv 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
guanfacín

**2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)**

Každá tableta obsahuje guanfacíniumchlorid zodpovedajúci 4 mg guanfacínu.

**3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK**

Obsahuje tiež laktózu. **Ďalšie informácie nájdete v písomnej informácii pre používateľa.**

**4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH**

28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
84 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

**5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA**

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

Perorálne použitie.

Tablety prehltajte celé. Nežujte, nedeľte ani nedrvtte.

**6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ**

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

**7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**

**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE**



**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

**11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 24  
Írsko

**12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)**

EU/1/15/1040/008 28 tabliet s predĺženým uvoľňovaním  
EU/1/15/1040/009 84 tabliet s predĺženým uvoľňovaním

**13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA**

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis.

**15. POKYNY NA POUŽITIE**

**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Intuniv 4 mg

**17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD**

Dvojrozmerný čiarový kód s jedinečným identifikátorom.

**18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM**

PC:  
SN:  
NN:

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA BLISTROCH ALEBO STRIPOCH**

**PRETLAČOVACIE BALENIE**

**1. NÁZOV LIEKU**

Intuniv 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním  
guanfacín

**2. NÁZOV DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (ako logo držiteľa rozhodnutia o registrácii)

**3. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

**4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE**

Lot

**5. INÉ**

## **B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA**

## Písomná informácia pre používateľa

**Intuniv 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním**  
**Intuniv 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním**  
**Intuniv 3 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním**  
**Intuniv 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním**  
guanfacín

▼ Tento liek je predmetom ďalšieho monitorovania. To umožní rýchle získanie nových informácií o bezpečnosti. Môžete prispieť tým, že nahlásite akékoľvek vedľajšie účinky, ak sa u vás vyskytnú. Informácie o tom, ako hlásiť vedľajšie účinky, nájdete na konci časti 4.

**Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.**

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.
- Táto písomná informácia je napísaná tak, že osoba, ktorá užíva tento liek, aj číta túto informáciu. Ak dávate tento liek svojmu dieťaťu, nahraďte výraz “vy” výrazom “vaše dieťa”.

**V tejto písomnej informácii sa dozviete:**

1. Čo je Intuniv a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Intuniv
3. Ako užívať Intuniv
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Intuniv
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

### **1. Čo je Intuniv a na čo sa používa**

#### **Čo je Intuniv**

Intuniv obsahuje liečivo guanfacín. Tento liek patrí do skupiny liekov, ktoré ovplyvňujú mozgovú aktivitu. Tento liek môže pomôcť zlepšiť vašu pozornosť, koncentráciu a zmierniť vašu impulzivnosť (prudké reagovanie) a hyperaktivitu (zvýšená aktivita).

#### **Na čo sa Intuniv používa**

Tento liek sa používa na liečbu poruchy pozornosti s hyperaktivitou (*Attention Deficit Hyperactivity Disorder*, ADHD) u detí a dospievajúcich vo veku 6-17 rokov, u ktorých súčasná liečba stimulujúcimi (povzbudzujúcimi) liekmi nie je vhodná a/alebo nedostatočne kontroluje ADHD príznaky.

Tento liek sa podáva ako súčasť liečebného programu, ktorý zvyčajne zahŕňa aj nasledovné:

- psychologickú terapiu
- vzdelávaciu terapiu
- sociálnu terapiu

Ak sa necítite lepšie alebo ak sa cítite horšie a veľmi ospalo alebo malátne po užívaní tohto lieku po dobu približne 6 týždňov, obráťte sa na svojho lekára. Je možné, že lekár vám bude chcieť upraviť liečbu.

## O ADHD

Ľudia s ADHD ťažko zvládajú:

- byť v pokoji
- koncentrovať sa.

ADHD môže spôsobovať problémy v každodennom živote. Deti a mladí ľudia s ADHD môžu mať ťažkosti s učením a robením domácich úloh. Robí im ťažkosti slušne sa správať doma, v škole alebo na iných miestach.

ADHD neovplyvňuje inteligenciu dieťaťa a mladého človeka.

## 2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Intuniv

### Neužívajte Intuniv:

- ak ste alergický na guanfacín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).

### Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať tento liek, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik:

- ak máte nízky alebo vysoký tlak krvi, problémy so srdcom alebo rodinnú anamnézu srdcových ochorení
- ak ste nedávno omdleli
- ak máte samovražedné myšlienky alebo pocity
- ak trpíte nejakým iným psychiatrickým ochorením

Pri užívaní počas dlhšieho obdobia môže Intuniv ovplyvniť hmotnosť a výšku, lekár bude preto sledovať váš rast.

Neprestaňte užívať Intuniv bez toho, aby ste sa poradili so svojím lekárom. Ak náhle prestanete užívať Intuniv, môžu sa u vás vyvinúť príznaky z vysadenia – zvýšená srdcová frekvencia a vysoký tlak krvi (pozri časť 4).

Ak sa vás týka niektoré z vyššie uvedeného (alebo si nie ste istí), oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi pred užitím tohto lieku. Je to preto, že tento liek môže tieto problémy zhoršiť. Lekár vás bude pravidelne sledovať, aby zistil, ako na vás liek pôsobí.

### Deti (vo veku menej ako 6 rokov) a dospelí (starší ako 18 rokov)

Tento liek sa nemá používať u detí vo veku menej ako 6 rokov a u dospelých, starších ako 18 rokov, pretože nie je známe, či u nich tento liek funguje alebo či je bezpečný.

### Čo bude kontrolovať váš lekár, keď budete užívať Intuniv

Predtým ako začnete užívať tento liek, lekár skontroluje či je tento liek pre vás bezpečný a či vám pomôže. Počas liečby týmto liekom bude váš lekár opakovať tieto kontroly týždenne počas začiatkovej fázy liečby, po nastavení dávky aspoň každé 3 mesiace počas prvého roku a potom aspoň dvakrát ročne. Tieto kontroly budú zahŕňať:

- meranie tlaku krvi a pulzovú frekvenciu a iné kontroly srdca, ak to bude vhodné
- sledovanie odpovede na liečbu, najmä či u vás liek vyvoláva ospalosť alebo malátnosť

- vašu výšku a hmotnosť

### Iné lieky a Intuniv

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Je to preto, že Intuniv a niektoré iné lieky sa môžu vzájomne ovplyvňovať.

Predovšetkým povedzte svojmu lekárovi alebo lekárnikovi, ak užívate niektorý z nasledovných typov liekov:

- lieky, ktoré znižujú tlak krvi (antihypertenzíva)
- lieky na liečbu epilepsie, ako napríklad kyselina valproová
- lieky, ktoré spôsobujú ospalosť (sedatíva)
- lieky na duševné problémy (benzodiazepíny, barbituráty a antipsychotiká)
- lieky, ktoré môžu ovplyvniť spôsob eliminácie Intunivu pečeňou (pozri tabuľku nižšie)

Lieky	Použitie na liečbu
Aprepitant	Nauzea (nevoľnosť) a vertigo (závrat).
Atazanavir, efavirenz, etravirín, fosamprenavir, indinavir, nevirapín, ritonavir, sachinavir	HIV infekcia.
Ciprofloxacín, chloramfenikol, klaritromycín, erytromycín, rifabutín, rifampicín, telitromycín	Bakteriálne infekcie.
Flukonazol, itraconazol, posakonazol	Plesňové infekcie.
Krizotinib, imatinib	Nádorové ochorenie.
Diltiazem, verapamil	Kardiovaskulárne (srdcovocievne) ochorenia.
Boceprevir, telaprevir	Vírusové hepatitídy (zápaly pečene).
Suboxone	Závislosť na návykových látkach.
Bosentan	Kardiovaskulárne stavy (napr. zúženie krvných ciev v pľúcach).
Karbamazepín, oxkarbazepín, fenobarbital, fenytoín, primidón	Používané na kontrolu epilepsie.
Modafinil	Je to liek, ktorý podporuje bdelosť a používa sa na liečbu porúch spánku.
Ľubovník bodkovaný	Je to rastlinný prípravok používaný na liečbu depresie.

Ak sa vás týka niektoré z vyššie uvedeného alebo si nie ste istí, oznámte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi pred užitím tohto lieku.

### Intuniv a jedlo, nápoje a alkohol

- Neužívajte tento liek s mastnými jedlami (napr. veľmi mastné raňajky), pretože to môže ovplyvniť spôsob, akým tento liek funguje.
- Nepite grapefruitovú šťavu s týmto liekom, pretože to môže ovplyvniť spôsob, akým tento liek funguje.
- Nepite alkohol počas užívania tohto lieku, pretože to môže vyvolať ospalosť alebo malátnosť.

### Tehotenstvo a dojčenie

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

- Neužívajte tento liek, ak ste tehotná alebo nepoužívate antikoncepciu. Nie je známe, či bude mať Intuniv vplyv na vaše nenarodené dieťa.

- Nedoďte počas užívania tohto lieku, pokiaľ to neodporuší váš lekár.

### **Vedenie vozidiel a obsluha strojov**

Počas užívania tohto lieku môžete pociťovať závraty a malátnosť, hlavne na začiatku liečby a môže to trvať 2 až 3 týždne, prípadne dlhšie. Ak sa to stane, nevedzte vozidlá, nebicyklujte, neobsluhujte žiadne nástroje ani stroje, ani sa nezúčastňujte na aktivitách, ktoré by mohli spôsobiť zranenie, kým neviete ako na vás tento liek pôsobí. Mdloby boli tiež hlásené, ale nie sú častým účinkom.

### **Intuniv obsahuje laktózu:**

Laktóza je typ cukru. Ak vám lekár povedal, že neznášate alebo nemôžete stráviť niektoré cukry, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek.

### **3. Ako užívať Intuniv**

Liečbu začnete pod dohľadom príslušného špecialistu pre poruchy správania u detí a/alebo dospievajúcich.

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár alebo lekárnik. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika.

Ako súčasť liečby vás bude lekár dôkladne sledovať, aby zistil, ako na vás Intuniv pôsobí počas počiatočného dávkovania a/alebo úpravy dávkovania.

### **Koľko Intunivu užívať**

- Lekár vám na začiatku predpíše 1 mg na deň. Lekár môže zvýšiť dávku podľa vašej hmotnosti a podľa toho, ako na vás Intuniv pôsobí, ale nie o viac ako 1 mg za týždeň. Podľa toho, ako reagujete na liečbu, môže lekár vašu dávku zvyšovať pomalšie. Odporúčaná dávka je medzi 0,05 až 0,12 mg na kg telesnej hmotnosti na deň.
- Účinok liečby môžete spozorovať hneď po začatí liečby, niektorí pacienti si môžu všimnúť zlepšenie po prvom týždni, ale mohlo by to trvať dlhšie.
- Vaša denná dávka bude medzi 1 a 7 mg v závislosti od vášho veku a od toho, ako reagujete na Intuniv, ale nebude viac ako 7 mg.

### **Ako užívať Intuniv**

- Tento liek sa má užívať jedenkrát denne ráno alebo večer.
- Môže sa užiť s jedlom alebo bez jedla, ale neužívajte ho s mastnými jedlami (napr. veľmi mastné raňajky).
- Tablety prehltnite celé a zapite vodou alebo inou tekutinou (ale nie grapefruitovou šťavou).
- Tablety nelámate, nedrvtite ani nežúvajte, ovplyvní to účinnosť tablety. Ak neviete tabletu prehltnúť vcelku, poraďte sa so svojim lekárom.

### **Dĺžka liečby**

Ak potrebujete užívať Intuniv dlhšie ako rok, lekár bude sledovať, ako reagujete na liečbu a môže na krátky čas prerušiť liečbu; toto sa môže stať cez školské prázdniny. Na základe toho sa ukáže, či ešte stále potrebujete užívať tento liek.

### **Ak užijete viac Intunivu, ako máte**

Ak užijete viac Intunivu, ako máte, poraďte sa s lekárom alebo choďte priamo do nemocnice. Zoberte so sebou aj balenie lieku a povedzte, koľko lieku ste užili.

Môžu sa objaviť nasledujúce vedľajšie účinky: nízky alebo vysoký tlak krvi, pomalý tep srdca, pomalé dýchanie, pocit únavy alebo vyčerpanosti.

#### **Ak zabudnete užiť Intuniv**

Ak zabudnete užiť dávku, počkajte až do nasledujúceho dňa a užite obvyklú dávku.

- Ak ste zabudli užiť dve alebo viac dávok, poraďte sa so svojim lekárom, keďže môže byť potrebné, aby ste opätovne začali liečbu Intunivom v nižšej dávke.
- Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

#### **Ak prestanete užívať Intuniv**

Neprestaňte užívať tento liek bez toho, aby ste sa poradili so svojim lekárom.

- Ak prestanete užívať tento liek, váš tlak krvi a srdcový tep sa môžu zvýšiť (pozri časť 4 nižšie).
- Pri ukončení liečby lekár postupne zníži dávku Intunivu, aby sa minimalizovali akékoľvek vedľajšie účinky.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

#### **4. Možné vedľajšie účinky**

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého. Ak sa toho obávate, poraďte sa so svojim lekárom.

**Ak sa necítite dobre akýmkoľvek spôsobom počas užívania lieku, povedzte to ihneď dospelaj osobe.**

#### **Závažné vedľajšie účinky**

Zaznamenali sa nasledujúce závažné vedľajšie účinky. Časté: pocit malátnosti (útlm), pocit závratu (hypotenzia), pomalý srdcový tep (bradykardia). Menej časté: pocit na odpadnutie alebo strata vedomia (synkopa). Veľmi zriedkavé: závažný vedľajší účinok z vysadenia prejavujúci sa vysokým tlakom krvi po náhlom vysadení Intunivu; príznaky môžu zahŕňať bolesti hlavy, pocit zmätenosti, nervozitu, rozrušenie a trasenie (hypertenzná encefalopatia).

Niektoré z týchto vedľajších účinkov sa s väčšou pravdepodobnosťou objavia na začiatku liečby a môžu vymiznúť pri pokračovaní liečby. Ak sa u vás objavia niektoré z týchto vedľajších účinkov, ihneď sa obráťte na svojho lekára.

#### **Veľmi časté: môžu postihnúť viac ako 1 z 10 ľudí**

- pocit ospalosti (somnolencia)
- pocit únavy (vyčerpanosť)
- bolesť hlavy
- bolesť brucha (abdominálna bolesť).

#### **Časté: môžu postihnúť menej ako 1 z 10 ľudí**

- pocit nepokoja alebo podráždenosti
- problémy so spánkom (insomnia) alebo narušený spánok (stredne ťažká insomnia) alebo nočné mory
- depresia, obavy (úzkosť) alebo zmeny nálady (afektívna labilita)
- nedostatok energie (letargia)
- prírastok hmotnosti



- strata chuti do jeda
- pocit sucha v ústach
- pomočovanie sa (enuréza)
- pocit na vracanie (nauzea) alebo vracanie (vomitus)
- hnačka, bolesť brucha (abdominálny diskomfort) alebo zápcha
- nízky tlak krvi pri postavení sa (ortostatická hypotenzia)
- vyrážka.

#### **Menej časté: môžu postihnúť menej ako 1 zo 100 ľudí**

- alergické reakcie (hypersenzitivita)
- bolesť na hrudníku
- zlé trávenie (dyspepsia)
- problémy s dýchaním (astma)
- pocit slabosti (asténia)
- bledá farba kože (bledosť)
- záchvat alebo kŕče
- časté nutkanie na močenie (polakizúria)
- pocit rozrušenia
- zmeny vo výsledkoch pečeňových krvných testov (zvýšená alanínaminotransferáza)
- zvýšenie krvného tlaku
- nepravidelný srdcový rytmus (sínusová arytmia a atrioventrikulárna blokáda prvého stupňa)
- rýchly tep srdca (tachykardia)
- spomalený tep srdca
- pocit závratu pri postavení sa (posturálne závraty)
- svrbenie kože (pruritis)
- videnie alebo počutie vecí, ktoré tam nie sú (halucinácie).

#### **Zriedkavé: môžu postihnúť menej ako 1 z 1000 ľudí**

- nadmerná spavosť (hypersomnia)
- vysoký tlak krvi (hypertenzia)
- necítiť sa dobre (slabosť).

#### **Veľmi zriedkavé: môžu postihnúť menej ako 1 z 10 000 ľudí**

- závažný vedľajší účinok z vysadenia prejavujúci sa vysokým tlakom krvi po náhlom vysadení Intunivu; príznaky môžu zahŕňovať bolesti hlavy, pocit zmätenosti, nervozitu, rozrušenie a trasenie (hypertenzná encefalopatia).

#### **Neznáme: častosť sa nedá odhadnúť z dostupných údajov**

- ťažkosti s dosiahnutím alebo udržaním erekcie (erektilná dysfunkcia).

#### **Hlásenie vedľajších účinkov**

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo prostredníctvom **národného systému hlásenia uvedeného v Prílohe V**. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

### **5. Ako uchovávať Intuniv**

Tento liek uchovávať mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na vonkajšej škatuli a pretlačovacom balení po EXP.

Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.  
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne podmienky na uchovávanie.

Nepoužívajte tento liek pokiaľ tablety alebo blistre vyzerajú poškodené.  
Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne.  
Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

## **6. Obsah balenia a ďalšie informácie**

### **Čo Intuniv obsahuje**

- Každá 1 mg tableta obsahuje guanfacíniumchlorid zodpovedajúci 1 mg guanfacínu
- Každá 2 mg tableta obsahuje guanfacíniumchlorid zodpovedajúci 2 mg guanfacínu
- Každá 3 mg tableta obsahuje guanfacíniumchlorid zodpovedajúci 3 mg guanfacínu
- Každá 4 mg tableta obsahuje guanfacíniumchlorid zodpovedajúci 4 mg guanfacínu
- Iné zložky sú hypromelóza, kopolymér kyseliny metakrylovej-etylakrylátu, monohydrát laktózy, povidón, krosopovidón typ A, mikrokryštalická celulóza, koloidný oxid kremičitý bezvodý, natriumlaurylsulfát, polysorbát 80, kyselina fumarová, dibehenát glycerolu
- 3 mg a 4 mg tablety obsahujú tiež hlinitý lak indigokarmínu E 132 a žltý oxid železitý E 172

### **Ako vyzerá Intuniv a obsah balenia**

Intuniv je tableta s predĺženým uvoľňovaním, čo znamená, že liečivo je uvoľňované z tablety dlhší čas. Tablety sú dostupné v baleniach po 7, 28 alebo 84 tabliet, ale na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

- 1 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú okrúhle a biele, tvrdé tablety, s vyrazeným znakom 1MG na jednej strane a 503 na druhej strane.
- 2 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú podlhovasté a biele, tvrdé tablety, s vyrazeným znakom 2MG na jednej strane a 503 na druhej strane
- 3 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú okrúhle a zelené, tvrdé tablety, s vyrazeným znakom 3MG na jednej strane a 503 na druhej strane.
- 4 mg tablety s predĺženým uvoľňovaním sú podlhovasté a zelené, tvrdé tablety, s vyrazeným znakom 4MG na jednej strane a 503 na druhej strane.

### **Držiteľ rozhodnutia o registrácii**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
5 Riverwalk  
Citywest Business Campus  
Dublin 24  
Írsko  
Tel + 44 (0) 800 055 6614  
e-mail medinfouk@shire.com

## **Výrobca**

Shire Pharmaceuticals Limited  
Hampshire International Business Park  
Basingstoke  
Hampshire RG24 8EP  
VEĽKÁ BRITÁNIA  
Tel +44 (0)800-055 6614  
e-mail medinfouk@shire.com

**Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v**

### **Ďalšie zdroje informácií**

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky  
<http://www.ema.europa.eu>.

**PRÍLOHA IV**  
**VEDECKÉ ZÁVERY A DÔVODY ZMENY PODMIENOK ROZHODNUTIA O**  
**REGISTRÁCI**

## Vedecké závery

Vzhľadom na hodnotiacu správu Výboru pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) o periodicky aktualizovaných správach o bezpečnosti lieku (PSURs) pre guanfacín dospel Výbor pre humánne lieky (CHMP) k týmto vedeckým záverom:

Jeden závažný prípad erektilnej dysfunkcie, ku ktorému došlo pri titrácii dávky smerom nahor, poukazuje na biologický gradient alebo na závislosť účinku od dávky, bol hlásený počas obdobia zahrnutého touto periodicky aktualizovanou správou o bezpečnosti lieku (PSUR). Existuje časový súvis medzi vývojom erektilnej dysfunkcie ako nežiaducej reakcie na liek a zhoršením svrbenia a prípadov svrbivej vyrážky s krátkym časom do výskytu (1 deň) po zvýšení dávky; tieto udalosti odozneli po prerušení liečby, čo poukazuje na pozitívne vysadenie. Pre súbežnú liečbu melatonínom sa uvádzajú nežiaduce účinky svrbenie a svrbivá vyrážka, ale nie erektilná dysfunkcia. Neboli popísané žiadne ďalšie potenciálne komplikujúce faktory. Informácia obsiahnutá v tomto ojedinelom prípade naznačuje pozitívnu súvislosť medzi guanfacínom a vývojom erektilnej dysfunkcie, ktorá je podporená aj z biologického hľadiska: noradrenergny systém hrá dôležitú úlohu v regulácii pohlavnej funkcie mužov od centrálného nervového systému až po stimuláciu oblastí riadiacich erekciu pohlavného údu. Sexuálne správanie samcov bolo potlačené u potkanov, ktorým bol podaný agonista alfa-2 adrenoceptorov klonidín priamou injekciou do mediálnej preoptickéj oblasti.

Tiež existujú dôkazy priamej adrenergetickej regulácie žíl v pohlavnom úde; k prevažnej časti účinku dochádza prostredníctvom alfa-1 adrenoceptorov, ale je možná aj účasť alfa-2 adrenoceptorov. Je známe, že stimulácia alfa-2 adrenoceptorov v kavernóznych telesách hrá úlohu v erektilnej dysfunkcii.

Na základe dostupných poznatkov, Výbor pre hodnotenie farmakovigilančných rizík (PRAC) dospel k záveru, že erektilná dysfunkcia má byť pridaná do časti 4.8 súhrnu charakteristických vlastností lieku, trieda orgánových systémov "Poruchy reprodukčného systému a prsníkov" s frekvenciou výskytu "neznáme", s následnou aktualizáciou časti 4 písomnej informácie pre používateľa.

Preto, vzhľadom na údaje uvedené v posudzovanej správe o bezpečnosti lieku, PRAC považoval, že zmeny v informáciách o lieku v prípade liekov obsahujúcich guanfacín sú oprávnené.

Výbor pre humánne lieky (CHMP) súhlasí s vedeckými závermi PRAC.

## Dôvody zmeny podmienok rozhodnutia o registrácii

Na základe vedeckých záverov pre guanfacín je CHMP toho názoru, že pomer prínosu a rizika lieku obsahujúceho liečivo guanfacín je nezmenený za predpokladu, že budú prijaté navrhované zmeny v informáciách o lieku.

CHMP odporúča zmenu podmienok rozhodnutia o registrácii.