

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8

## 1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Intuniv 1 mg таблетки с удължено освобождаване  
Intuniv 2 mg таблетки с удължено освобождаване  
Intuniv 3 mg таблетки с удължено освобождаване  
Intuniv 4 mg таблетки с удължено освобождаване

## 2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

### Intuniv 1 mg таблетка с удължено освобождаване

Всяка таблетка съдържа гуанфацинов хидрохлорид, еквивалентен на 1 mg гуанфацин (guanfacine).

#### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 22,41 mg лактоза (под формата на монохидрат).

### Intuniv 2 mg таблетка с удължено освобождаване

Всяка таблетка съдържа гуанфацинов хидрохлорид, еквивалентен на 2 mg гуанфацин (guanfacine).

#### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 44,82 mg лактоза (под формата на монохидрат).

### Intuniv 3 mg таблетка с удължено освобождаване

Всяка таблетка съдържа гуанфацинов хидрохлорид, еквивалентен на 3 mg гуанфацин (guanfacine).

#### Помощно(и) вещество(а) с известно действие

Всяка таблетка съдържа 37,81 mg лактоза (под формата на монохидрат).

### Intuniv 4 mg таблетка с удължено освобождаване

Всяка таблетка съдържа гуанфацинов хидрохлорид, еквивалентен на 4 mg гуанфацин (guanfacine).

#### Помощно(и) вещество(а) с известно действие:

Всяка таблетка от 4 mg съдържа 50,42 mg лактоза (под формата на монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетка с удължено освобождаване

#### Intuniv 1 mg таблетка с удължено освобождаване

7,14 mm кръгли, бели до почти бели таблетки с вдлъбнато релефно означение „1MG“ от едната страна и „503“ от другата страна.

#### Intuniv 2 mg таблетка с удължено освобождаване

12,34 mm x 6,10 mm елипсоидни, бели до почти бели таблетки с вдлъбнато релефно означение „2MG“ от едната страна и „503“ от другата страна.

#### Intuniv 3 mg таблетка с удължено освобождаване

7,94 mm кръгли, зелени таблетки с вдлъбнато релефно означение „3MG“ от едната страна и „503“ от другата страна.

#### Intuniv 4 mg таблетка с удължено освобождаване

12,34 mm x 6,10 mm елипсоидни, зелени таблетки с вдлъбнато релефно означение „4MG“ от едната страна и „503“ от другата страна.

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

Intuniv е показан за лечение на хиперкинетично разстройство с нарушение на вниманието (ХРНВ) при деца и юноши на възраст 6-17 години, за които стимулантите са неподходящи, не се понасят добре или са доказано неефикасни.

Intuniv трябва да се прилага като част от цялостна програма за лечение на ХРНВ, обикновено включваща психологични, образователни и социални мерки.

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

Лечението трябва да се започне под наблюдението на подходящ специалист по поведенчески разстройства в детската и/или юношеската възраст.

#### Скрининг преди лечението

Преди предписване е необходимо да се проведе оценка на изходно ниво, за да се определят пациентите с повишен риск от сомнолентност и седиране, хипотония и брадикардия, удължаване на QT-интервала, аритмия и увеличаване на теглото/риск от затлъстяване. Тази оценка трябва да обхване сърдечносъдовия статус на пациента, включително кръвно налягане и пулс, да документира цялостната анамнеза за съпътстващо приемани лекарства, предходна и настояща коморбидност и психични разстройства или симптоми, семейна анамнеза за внезапна сърдечна смърт или смърт без изяснена причина и точно записване на ръста и теглото преди лечението върху диаграма на растежа (вж. точка 4.4).

#### Дозировка

В началото на лечението е необходимо внимателно титриране на дозата и наблюдение, тъй като клиничното подобрене и рисковете за няколко клинично значими нежелани реакции (синкоп, хипотония, брадикардия, сомнолентност и седиране) са зависими от дозата и експозицията. Пациентите трябва да бъдат уведомени, че могат да възникнат сомнолентност и седиране, особено на ранен етап от лечението или при увеличаване на дозата. Ако се прецени, че сомнолентността и седирането са клинично тревожещи или персистиращи, трябва да се помисли за понижаване на дозата или прекратяване на приложението.

За всички пациенти препоръчителната начална доза е 1 mg гуанфацин, приеман перорално веднъж дневно.

Дозата може да бъде коригирана на стъпки от не повече от 1 mg гуанфацин на седмица. Дозата трябва да бъде индивидуализирана според отговора и поносимостта на пациента.

В зависимост от отговора и поносимостта на пациента към Intuniv, препоръчителният диапазон на поддържащата доза е 0,05-0,12 mg/kg/ден. Препоръчителното титриране на дозата за деца и юноши е дадено по-долу (вж. таблици 1 и 2). Корекции на дозата (повишаване или намаляване) до максималната поносима доза в рамките на препоръчителния оптимален, коригиран спрямо теглото, дозов диапазон въз основа на клиничната преценка на отговора и поносимостта, могат да се правят на интервали от една седмица след началната доза.

#### *Наблюдение по време на титрирането*

По време на титрирането на дозата трябва да се извършва седмично наблюдение за признаци и симптоми на сомнолентност и седиране, хипотония и брадикардия.

#### *Текущо наблюдение*

През първата година от лечението пациентът трябва да бъде оценяван най-малко на всеки 3 месеца за:

- Признаци и симптоми на:
  - сомнолентност и седиране
  - хипотония
  - брадикардия
- увеличаване на теглото/риск от затлъстяване

Препоръчва се да се прави клинична преценка през този период. След това трябва да последва наблюдение на всеки 6 месеца с по-често наблюдение след всяка корекция на дозата (вж. точка 4.4).

*Таблица 1*

<b>График за титриране на дозата за деца на възраст 6-12 години</b>				
Група според теглото	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3	Седмица 4
25 kg и повече Макс. доза= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

*Таблица 2*

<b>График за титриране на дозата за юноши (на възраст 13-17 години)</b>							
Група според теглото <sup>a</sup>	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3	Седмица 4	Седмица 5	Седмица 6	Седмица 7
34-41,4 kg Макс. доза= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5-49,4 kg Макс.	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		

График за титриране на дозата за юноши (на възраст 13-17 години)							
Група според теглото <sup>a</sup>	Седмица 1	Седмица 2	Седмица 3	Седмица 4	Седмица 5	Седмица 6	Седмица 7
доза= 5 mg							
49,5-58,4 kg Макс. доза= 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg и повече Макс. доза= 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Участниците-юноши трябва да са с тегло най-малко 34 kg.

<sup>b</sup> Юноши с тегло 58,5 kg и повече могат да бъдат титрирани до доза 7 mg/ден, след като участникът е завършил минимум 1 седмица терапия с доза 6 mg/ден и лекарят е извършил цялостен преглед на участника за поносимост и ефикасност.

Лекарят, който реши да прилага гуанфацин за продължителни периоди (над 12 месеца), трябва да извършва преоценка на ползата от терапията с гуанфацин на всеки 3 месеца през първата година и след това най-малко веднъж годишно на базата на клиничната преценка (вж. точка 4.4), както и да предвиди пробни периоди без лекарство, за да се оцени функционалният статус на пациента без фармакотерапия, за предпочитане по време на училищната ваканция.

#### *Низходящо титриране и прекратяване*

Пациентите/обгрижващите ги лица трябва да бъдат инструктирани да не спират гуанфацин, без да се консултират с лекаря.

При спиране на лечението дозата трябва да се намалява постепенно на стъпки от не повече от 1 mg на всеки 3 до 7 дни, а кръвното налягане и пулсът трябва да се следят, за да се сведат до минимум потенциалните ефекти на отнемане, по-специално повишаване на кръвното налягане и сърдечната честота (вж. точка 4.4).

В проучване за поддържане на ефикасността, след преминаването от гуанфацин на плацебо, при 7/158 (4,4%) участници има повишение на стойностите на кръвното налягане с над 5 mmHg, а също и над 95<sup>-тия</sup> перцентил за възраст, пол и ръст (вж. точки 4.8 и 5.1).

#### *Пропусната доза*

Ако е пропусната доза, предписаната доза може да се поднови на следващия ден. Ако са пропуснати две или повече последователни дози, се препоръчва повторно титриране на базата на поносимостта на пациента към гуанфацин.

#### *Преминаване от други лекарствени форми на гуанфацин*

Таблетките гуанфацин с незабавно освобождаване не трябва да се заместват на база mg/mg поради различните фармакокинетични профили.

#### Специални популации

##### *Възрастни и хора в старческа възраст*

Безопасността и ефикасността на гуанфацин при възрастни и хора в старческа възраст с ХРНВ не са установени. Следователно гуанфацин не трябва да се прилага в тази група.

### *Чернодробно увреждане*

При пациенти с различна степен на чернодробно увреждане може да се наложи понижаване на дозата (вж. точка 5.2).

Въздействието на чернодробното увреждане върху фармакокинетиката на гуанфацин при педиатрични пациенти (деца и юноши на възраст 6-17 години) не е оценявано.

### *Бъбречно увреждане*

Може да се наложи понижаване на дозата при пациенти с тежка степен на бъбречно увреждане (GFR 29-15 ml/min) и терминален стадий на бъбречна болест (GFR<15 ml/min) или при които е необходима диализа. Въздействието на бъбречното увреждане върху фармакокинетиката на гуанфацин при педиатрични пациенти (деца и юноши на възраст 6-17 години) не е оценявано (вж. точка 5.2).

### *Деца под 6 години*

Безопасността и ефикасността на гуанфацин при деца на възраст под 6 години все още не са установени. Липсват данни.

### *Пациенти, лекувани с инхибитори /индуктори на CYP3A4 и CYP3A5*

Доказано е, че инхибиторите на CYP3A4/5 имат значим ефект върху фармакокинетиката на гуанфацин, когато се прилагат едновременно. Препоръчва се корекция на дозата при съпътстващо приложение на умерени/силни инхибитори на CYP3A4/5 (напр. кетоконазол, сок от грейпфрут) или силни индуктори на CYP3A4 (напр. карбамазепин) (вж. точка 4.5).

В случай на съпътстващо приложение на силни и умерени инхибитори на CYP3A се препоръчва 50% понижение на дозата гуанфацин. Поради вариабилност на ефекта на взаимодействие може да се наложи допълнително титриране на дозата (вж. по-горе).

Ако гуанфацин се комбинира със силни ензимни индуктори, при необходимост може да се помисли за повторно титриране за повишаване на дозата до максималната дневна доза 7 mg. Ако индуциращото лечение бъде прекратено, през следващите седмици се препоръчва повторно титриране за намаляване на дозата гуанфацин (вж. точка 4.5).

### Начин на приложение

Перорално приложение.

Гуанфацин се приема веднъж дневно, сутрин или вечер. Таблетките не трябва да се разтрошава, дъвче или чупи преди гълтане, тъй като това повишава скоростта на освобождаване на гуанфацина.

Лечението се препоръчва само при деца, за които не е проблем да гълтат таблетката цяла.

Гуанфацин може да се прилага със или без храна, но не трябва да се прилага с храни с високо съдържание на мазнини, поради повишена експозиция (вж. точки 4.5 и 5.2).

Гуанфацин не трябва да се прилага заедно със сок от грейпфрут (вж. точка 4.5).

## **4.3 Противопоказания**

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

## 4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

### Хипотония, брадикардия и синкоп

Гуанфацин може да причини синкоп, хипотония и брадикардия. Синкопът може да включва рискове от падане или инциденти, които биха могли да доведат до сериозно нараняване (вж. точки 4.8 и 4.7)

Преди започване на лечението трябва да се оцени сърдечносъдовият статус на пациента, включително пулс и кръвно налягане, семейната анамнеза за внезапна сърдечна смърт или смърт без изяснена причина, за да се определят пациентите с повишен риск от хипотония, брадикардия и удължаване на QT-интервала/риск от аритмия. Наблюдението на пулса и кръвното налягане трябва да продължи ежеседмично по време на титрирането и стабилизирането на дозата и най-малко на всеки 3 месеца през първата година, като се вземе предвид клиничната преценка. След това трябва да последва 6-месечно наблюдение, с по-често наблюдение след всяка корекция на дозата.

Препоръчва се повишено внимание, когато с гуанфацин се лекуват пациенти с анамнеза за хипотония, сърдечен блок, брадикардия или сърдечносъдово заболяване, или с анамнеза за синкоп или състояние, предразполагащо към поява на синкоп, като хипотония, ортостатична хипотония, брадикардия или дехидратация. Препоръчва се също така повишено внимание, когато се лекуват пациенти, приемащи съпътстващо антихипертензивни средства или други лекарствени продукти, които могат да понижат кръвното налягане или да забавят пулса, или да повишат риска от синкоп (вж. точка 4.5). На пациентите трябва да се препоръча да пият много течности.

### Повишаване на кръвното налягане и сърдечната честота при спиране на лечението

Кръвното налягане може да се повиши, а пулсът да се ускори след спиране на гуанфацин. От постмаркетинговия опит, хипертонична енцефалопатия е съобщавана много рядко при рязко спиране на лечението (вж. точка 4.8). За да се сведе до минимум рискът от повишаване на кръвното налягане при спиране на лечението, общата дневна доза трябва да се намалява постепенно на стъпки от не повече от 1 mg на всеки 3 до 7 дни (вж. точка 4.2). Кръвното налягане и пулсът трябва да се наблюдават при намаляване на дозата или спиране на лечението.

### QTc-интервал

В рандомизирани двойнослепи проучвания фаза II-III с монотерапия съответните увеличения в удължаването на QT<sub>c</sub> интервала, които надвишават промяна от изходното ниво над > 60 ms от корекцията по формулата Fridericia и корекцията по формулата Bazett, са 0 (0,0%) и 2 (0,3%) за пациентите на плацебо и 1 (0,1%) и 1 (0,1%) за пациентите на гуанфацин. Клиничната значимост на тази находка е несигурна.

Гуанфацин трябва да се предписва внимателно при пациенти с известна анамнеза за удължаване на QT-интервала, рискови фактори за torsade de pointes (напр. сърдечен блок, брадикардия, хипокалиемия) или пациенти, приемащи лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT-интервала (вж. точка 4.5). Тези пациенти трябва да получат допълнителна оценка на сърдечната дейност, въз основа на клиничната преценка (вж. точка 4.8).

### Седиране и сомнолентност

Гуанфацин може да причини сомнолентност и седиране, предимно в началото на лечението, което обикновено може да продължи 2-3 седмици, а в някои случаи и повече. Ето защо се препоръчва пациентите да бъдат внимателно наблюдавани ежеседмично по време на титрирането и стабилизирането на дозата (вж. точка 4.2) и на всеки 3 месеца през първата година, като се има предвид клиничната преценка. Преди гуанфацин да се използва с които и да

е други централнодействащи депресанти (като например алкохол, седативи, фенотиазини, барбитурати или бензодиазепини), трябва да се има предвид потенциалът за адитивни седативни ефекти (вж. точка 4.5). Пациентите не трябва да пият алкохол, докато приемат гуанфацин.

Пациентите се съветват да не работят с тежки машини, да не шофират и да не карат велосипед, докато не разберат как реагират на лечението с гуанфацин (вж. точка 4.7).

#### Суицидна идеация

Пациенти с възникваща суицидна идеация или суицидно поведение по време на лечението за ХРНВ трябва да бъдат прегледани незабавно от своя лекар. Може да е необходимо лечение на подлежащото психично заболяване и трябва да се обмисли възможна промяна в програмата за лечение на ХРНВ.

#### Ефекти върху ръста, теглото и индекса на телесната маса (ИТМ)

Деца и юноши, лекувани с гуанфацин, могат да увеличат техния ИТМ. Ето защо преди започване на терапията и след това на всеки 3 месеца през първата година трябва да се проследяват ръстът, теглото и ИТМ, като се вземе предвид клиничната преценка. След това трябва да последва 6-месечно наблюдение, с по-често наблюдение след всяка корекция на дозата.

#### Помощни вещества

Intuniv съдържа лактоза. Пациенти с редки наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, пълнен лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат този лекарствен продукт.

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Когато гуанфацин се използва едновременно с инхибитори или индуктори на CYP3A4/5, плазмените концентрации на гуанфацин могат да се повишат или понижат, като могат евентуално да повлияят ефикасността и безопасността на гуанфацин. Гуанфацин може да повиши плазмените концентрации на съпътстващо прилаганите лекарствени продукти, които се метаболизират посредством CYP3A4/5 (вж. точки 4.2, 4.4 и 5.2).

Гуанфацин е *in vitro* инхибитор на MATE1 и клиничната значимост на инхибирането на MATE1 не може да се изключи. Едновременното приложение на гуанфацин с MATE1 субстрати може да доведе до повишаване на плазмените концентрации на тези лекарствени продукти. Освен това, въз основа на *in vitro* проучвания, гуанфацин може да бъде инхибитор на OAT1 при максимални концентрации в порталната вена. Едновременното приложение на гуанфацин с OAT1 субстрати с подобна  $T_{max}$  (напр. метформин) може да доведе до повишаване на  $C_{max}$  на тези лекарствени продукти.

Фармакодинамичният ефект на гуанфацин може да има адитивно действие, когато се приема с други продукти, за които е известно, че причиняват седиране, хипотония или удължаване на QT-интервала (вж. точка 4.4).

Проучвания за взаимодействия са проведени само при възрастни. Очаква се, обаче, резултатът да бъде подобен и в посочения педиатричен възрастов диапазон.



## Лекарствени продукти, удължаващи QT-интервала

Гуанфацин забавя пулса. Като се има предвид ефектът на гуанфацин върху пулса, едновременната употреба на гуанфацин с удължаващи QT-интервала лекарствени продукти по принцип не се препоръчва (вж. точка 4.4).

## Инхибитори на CYP3A4 и CYP3A5

Трябва да се подхожда внимателно, когато гуанфацин се прилага при пациенти, приемащи кетоконазол и други умерени и силни инхибитори на CYP3A4/5; препоръчва се понижение на дозата гуанфацин в рамките на препоръчителния дозов диапазон (вж. точка 4.2). Едновременното приложение на гуанфацин с умерени и силни инхибитори на CYP3A4/5 повишава плазмените концентрации на гуанфацин и риска от нежелани реакции като хипотония, брадикардия и седиране. Констатирано е значимо повишение на скоростта и степента на експозиция на гуанфацин, когато се прилага с кетоконазол; пиковите плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) и експозицията (AUC) на гуанфацин се увеличават съответно 2 и 3 пъти. Други инхибитори на CYP3A4/5 могат да имат сравним ефект, вижте таблица 3 за списъка с примери на умерени и силни инхибитори на CYP3A4/5. Този списък не е окончателен.

## Индуктори на CYP3A4

Когато пациентите приемат гуанфацин едновременно с индуктор на CYP3A4, препоръчва се повишаване на дозата гуанфацин в рамките на препоръчителния дозов диапазон (вж. точка 4.2). Констатирано е значимо понижение на скоростта и степента на експозиция на гуанфацин, когато се прилага съпътстващо с рифампицин, индуктор на CYP3A4. Пиковите плазмени концентрации ( $C_{max}$ ) и експозицията (AUC) на гуанфацин се понижават съответно с 54% и 70%. Други индуктори на CYP3A4 могат да имат сравним ефект, вижте таблица 3 за списъка с примери за индуктори на CYP3A4/5. Този списък не е окончателен.

Таблица 3

Умерени инхибитори на CYP3A4/5	Силни инхибитори на CYP3A4/5	Индуктори на CYP3A4
Апрепитант	Боцепревир	Бозентан
Атазанавир	Хлорамфеникол	Карбамазепин
Ципрофлоксацин	Кларитромицин	Ефавиренц
Кризотиниб	Индинавир	Етравирин
Дилтиазем	Итраконазол	Модафинил
Еритромицин	Кетоконазол	Невирапин
Флуконазол	Позаконазол	Окскарбазепин
Фозампренавир	Ритонавир	Фенобарбитал
Иматиниб	Саквинавир	Фенитоин
Верапамил	Субоксон	Примидон
Сок от грейпфрут	Телапревир	Рифабутин
	Телитромицин	Рифампицин
		Жълт кантарион

*Вижте точка 4.2 за допълнителни препоръки за дозиране*

## Валпроева киселина

Съпътстващото приложение на гуанфацин и валпроева киселина може да доведе до повишени концентрации на валпроева киселина. Механизмът на това взаимодействие е неизвестен, въпреки че и гуанфацин, и валпроева киселина се метаболизират посредством глюкурониране, при което вероятно се случва конкурентно инхибиране. Когато гуанфацин се прилага едновременно с валпроева киселина, пациентите трябва да се наблюдават за потенциални адитивни ефекти върху централната нервна система (ЦНС) и да се обърне внимание на

серумните концентрации на валпроевата киселина. При съпътстващо приложение може да се наложат корекции на дозата валпроева киселина и гуанфацин.

#### Антихипертензивни лекарствени продукти

Трябва да се подхожда внимателно, когато гуанфацин се прилага едновременно с антихипертензивни лекарствени продукти, поради потенциала за адитивни фармакодинамични ефекти като например хипотония и синкоп (вж. точка 4.4).

#### Потискащи ЦНС лекарствени продукти

Трябва да се подхожда внимателно, когато гуанфацин се прилага едновременно с потискащи ЦНС лекарствени продукти (напр. алкохол, седативи, хипнотични средства, бензодиазепини, барбитурати и антипсихотици), поради потенциала за адитивни фармакодинамични ефекти като например седиране и сомнолентност (вж. точка 4.4).

#### Перорален метилфенидат

В едно проучване за взаимодействия се оказва, че нито гуанфацин, нито пероралната система с осмотично освобождаване (Osmotic Release Oral System – OROS)-метилфенидат HCl с удължено освобождаване засягат фармакокинетиката на други лекарствени продукти, с които се приемат в комбинация.

#### Лиздексамфетамин димезилат

В едно проучване за лекарствени взаимодействия, приложението на гуанфацин в комбинация с лиздексамфетамин димезилат индуцира 19% повишение на максималните плазмени концентрации на гуанфацин, а експозицията (AUC) се повишава със 7%. Не се очаква тези малки промени да бъдат клинично значими. В това проучване не се наблюдава никакъв ефект върху експозицията на d-амфетамин след комбинация на гуанфацин и лиздексамфетамин димезилат.

#### Взаимодействия с храни

Гуанфацин не трябва да се прилага с храни с високо съдържание на мазнини, поради повишената експозиция, тъй като е доказано, че храните с високо съдържание на мазнини имат значителен ефект върху абсорбцията на гуанфацин (вж. точка 4.2).

### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

#### Бременност

Липсват или има ограничени данни от употребата на гуанфацин при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Гуанфацин не се препоръчва по време на бременност и при жени с детероден потенциал, които не използват контрацепция.

#### Кърмене

Не е известно дали гуанфацин и неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Наличните фармакодинамични и токсикологични данни при животни показват екскреция на гуанфацин и неговите метаболити в млякото (вж. точка 5.3). Следователно, не може да се изключи риск за кърмачето.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се прекрати и/или да се преустанови терапията с гуанфацин, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

#### Фертилитет

Липсват или има ограничени данни по отношение на ефекта върху фертилитета при употребата на гуанфацин при хората.

Проучванията при животни показват ефект върху мъжкия фертилитет (вж. точка 5.3).

#### **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

Гуанфацин може да повлиява в умерена до значителна степен способността за шофиране и работа с машини. Гуанфацин може да причини замайване и сомнолентност. Тези ефекти възникват предимно в началото на лечението и по-рядко в хода на лечението. Случаи на синкоп също са наблюдавани. Пациентите трябва да бъдат предупредени за тези възможни ефекти и да са инструктирани, че ако бъдат засегнати, те трябва да избягват тези дейности (вж. точка 4.4).

#### **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

##### Резюме на профила на безопасност

Най-често съобщаваните нежелани реакции включват сомнолентност (40,6%), главоболие (27,4%), умора (18,1%), болка в горната част на корема (12,0%) и седиране (10,2%).

Най-сериозните нежелани реакции, съобщавани често, включват хипотония (3,2%), увеличаване на теллото (2,9%), брадикардия (1,5%) и синкоп (0,7%). Нежеланите реакции сомнолентност и седиране възникват предимно в началото на лечението и обикновено могат да продължат 2-3 седмици, а в някои случаи и по-дълго.

##### Табличен списък на нежеланите реакции

Следната таблица представя всички нежелани реакции въз основата на клинични изпитвания и спонтанни съобщения. Всички нежелани реакции от постмаркетинговия опит са дадени *в курсив*.

Следните дефиниции се отнасят до терминологията за честотата, използвана по-долу: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ) и с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка).

<b>Таблица 4. Нежелани реакции</b>	
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Категория според честотата</b>
<b>Нежелана реакция</b>	
<b>Нарушения на имунната система</b>	
Свръхчувствителност	Нечести
<b>Нарушения на метаболизма и храненето</b>	
Понижен апетит	Чести
<b>Психични нарушения</b>	
Депресия	Чести
Тревожност	Чести
Афективна лабилност	Чести
Безсъние	Чести
Безсъние в средата на нощта	Чести

<b>Таблица 4. Нежелани реакции</b>	
<b>Системо-органен клас</b>	<b>Категория според честотата</b>
<b>Нежелана реакция</b>	
Кошмари	Чести
Ажитираност	Нечести
Халюцинации	Нечести
<b>Нарушения на нервната система</b>	
Сомнолентност	Много чести
Главоболие	Много чести
Седиране	Чести
Замайване	Чести
Летаргия	Чести
Конвулсии	Нечести
Синкоп/загуба на съзнание	Нечести
Постурално замайване	Нечести
Хиперсомния	Редки
<b>Сърдечни нарушения</b>	
Брадикардия	Чести
Атриовентрикуларен блок първа степен	Нечести
<i>Тахикардия</i>	<i>Нечести</i>
Синусова аритмия	Нечести
<b>Съдови нарушения</b>	
Хипотония	Чести
Ортостатична хипотония	Чести
Бледост	Нечести
Хипертония	Редки
<i>Хипертонична енцефалопатия</i>	<i>Много редки</i>
<b>Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения</b>	
Астма	Нечести
<b>Стомашно-чревни нарушения</b>	
Коремна болка	Много чести
Повръщане	Чести
Диария	Чести
Гадене	Чести
Констипация	Чести
Коремен/стомашен дискомфорт	Чести
Изсъхване на устата	Чести
Диспепсия	Нечести
<b>Нарушения на кожата и подкожната тъкан</b>	
<i>Обрив</i>	<i>Чести</i>
<i>Пруритус</i>	<i>Нечести</i>
<b>Нарушения на бъбреците и пикочните пътища</b>	
Енурезис	Чести
Полакиурия	Нечести
<b>Нарушения на възпроизводителната система и гърдата</b>	
<i>Еректилна дисфункция</i>	<i>С неизвестна честота</i>

<b>Таблица 4. Нежелани реакции</b>	
<b>Системо-органен клас</b> Нежелана реакция	<b>Категория според честотата</b>
<b>Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение</b>	
Умора	Много често
Раздразнимост	Често
Астения	Нечесто
Гръдна болка	Нечесто
Неразположение	Редки
<b>Изследвания</b>	
Понижено кръвно налягане	Често
Увеличаване на теллото	Често
Повишено кръвно налягане	Нечесто
Забавен пулс	Нечесто
Повишена аланин аминотрансфераза	Нечесто

#### Описание на подбрани нежелани реакции

##### *Сомнолентност/седиране, хипотония, брадикардия и синкоп*

В общия сбор от лекувани с гуанфацин пациенти сомнолентност възниква при 40,6%, а седиране при 10,2% от лекуваните с гуанфацин пациенти. Брадикардия възниква при 1,5%, хипотония при 3,2%, а синкоп възниква при 0,7% от всички лекувани с гуанфацин пациенти. Появата на сомнолентност/седиране и хипотония е най-изявена през първите няколко седмици от лечението и намалява постепенно след това.

##### *Ефекти върху ръста, теллото и индекса на телесната маса (ИТМ)*

Внимателното проследяване на теллото показва, че децата и юношите, които са приемали гуанфацин в проучването (т.е. лечение в продължение на 7 дни седмично през цялата година), показват нормализирана спрямо възраст и пол средна промяна от изходното ниво на персентила на ИТМ, 4,3 над 1 година (средните персентили на изходното ниво и на 12 месеца са съответно 68,3 и 73,1). Поради това, като част от рутинното наблюдение ръстът, теллото и ИТМ трябва да се наблюдават в началото на лечението и на всеки 3 месеца през първата година, а след това на 6 месеца, като се вземе предвид клиничната преценка и се попълва диаграмата на растежа.

##### *Цялостно проучване за QT/QTc*

Ефектът на 2 дозови нива гуанфацин с незабавно освобождаване (4 mg и 8 mg) върху QT-интервала е оценен в едно двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано и контролирано с активно вещество, кръстосано проучване при здрави възрастни. Явно повишение на средния QTc интервал се наблюдава и за двете дози. Тази находка няма известно клинично значение.

В рандомизирани, двойнослепи проучвания фаза II-III с монотерапия съответните повишения на удължаването на QTc-интервала, надвишаващи промяната от изходното ниво по-голяма от 60 ms от корекцията по формулата Fridericia и корекцията по формулата Bazett, са 0 (0,0%) и 2 (0,3%) при пациентите на плацебо и 1 (0,1%) и 1 (0,1%) при пациентите на гуанфацин. Клиничната значимост на тази находка е несигурна.

##### *Повишаване на кръвното налягане и сърдечната честота при спиране на лечението с гуанфацин*

Кръвното налягане може да се повиши, а пулсът да се ускори след спиране на гуанфацин. От постмаркетинговия опит хипертонична енцефалопатия е съобщавана много рядко при рязко спиране на гуанфацин (вж. точка 4.4).

В проучване за поддръжане на ефикасността при деца и юноши, при спиране на гуанфацин се наблюдава повишение на средното систолно и диастолно кръвно налягане съответно с приблизително 3 mmHg и 1 mmHg над първоначалното изходно ниво. Отделни лица обаче могат да имат повишение, което е по-голямо от средните промени. Повишенията на кръвното налягане са наблюдавани при някои лица в края на периода на проследяване, който варира между 3 и 26 седмици след последната доза (вж. точки 4.2 и 5.1).

#### Възрастни пациенти

Гуанфацин не е проучван при възрастни с ХРНВ.

#### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

### **4.9 Предозиране**

Признаците и симптомите на предозиране могат да включват хипотония, начална хипертония, брадикардия, летаргия и респираторна депресия. Хемодинамична нестабилност също се асоциира с предозиране на гуанфацин 3 пъти над препоръчителната дневна доза. Мерките при предозиране с гуанфацин трябва да включват наблюдение и лечение на тези признаци и симптоми.

Педиатрични пациенти (деца и юноши на възраст 6-17 години включително), които развият летаргия, трябва да бъдат наблюдавани за развитие на по-сериозна токсичност, включително кома, брадикардия и хипотония в продължение на 24 часа, поради възможно забавяне на появата на тези симптоми.

Лечението на предозиране може да включва стомашна промивка, ако се извърши скоро след поглъщането. Активният въглен може да е полезен за ограничаване на абсорбцията. Гуанфацин не се диализира в клинично значими количества (2,4%).

## **5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА**

### **5.1 Фармакодинамични свойства**

Фармакотерапевтична група: Антихипертензивни средства, антиадренергични средства, с централно действие АТС код: C02AC02.

#### Механизъм на действие

Гуанфацин е селективен алфа<sub>2A</sub>-адренергичен рецепторен агонист, който има 15-20 пъти по-висок афинитет към този подтип рецептори, отколкото към подтиповете алфа<sub>2B</sub> или алфа<sub>2C</sub>. Гуанфацин не е стимулант. Начинът на действие на гуанфацин при ХРНВ не е изцяло установен. Предклиничните изследвания предполагат, че гуанфацин модулира сигналите в предфронталния кортекс и базалните ганглии посредством пряко модифициране на синаптичната трансмисия на норадреналин в алфа<sub>2A</sub>-адренергичните рецептори.

#### Фармакодинамични ефекти

Гуанфацин е известно антихипертензивно средство. Стимулирайки алфа<sub>2A</sub>-адренергичните рецептори, гуанфацин редуцира симпатиковите нервни импулси от вазомоторния център към

сърцето и кръвоносните съдове. Това води до намаляване на резистентността на периферните кръвоносни съдове, понижаване на кръвното налягане и забавяне на пулса.

### Клинична ефикасност и безопасност

Ефектите на гуанфацин при лечението на ХРНВ са проучени в 5 контролирани проучвания при деца и юноши (от 6 до 17 години), 3 краткосрочни контролирани изпитвания при деца и юноши на възраст от 6 до 17 години, 1 краткосрочно контролирано проучване при юноши на възраст от 13 до 17 години и 1 рандомизирано изпитване за преустановяване на лечението при деца и юноши на възраст 6-17 години, всички от които отговарят на критериите DSM-IV-TR за ХРНВ. Мнозинството пациенти получават оптимизирана доза между 0,05-0,12 mg/kg/ден.

Триста тридесет и седем пациенти на възраст 6-17 години са оценени в основното проучване фаза 3 SPD 503-316, за да се оцени безопасността и ефикасността при прилагане веднъж дневно (деца: 1-4 mg/ден, юноши: 1-7 mg/ден). При това 12-седмично (6-12 години) или 15-седмично (13-17 години), рандомизирано, двойносляпо проучване с паралелни групи, с плацебо и активно референтно вещество (атомоксетин) с титриране на дозата гуанфацин, показва значително по-голяма ефикасност от плацебо по отношение на симптомите на ХРНВ на базата на оценките на изследователя по скалата за оценка на ХРНВ (ADHD Rating Scale, ADHD-RS). Скалата за оценка на ХРНВ е начин за измерване на основните симптоми на ХРНВ. Резултатите от проучването по отношение на първичната крайна точка са дадени в Таблица 5.

Таблица 5. Обобщение на първичната ефикасност при проучване SPD503-316: ADHD-RS-IV

Група на лечение	N	Изходно ниво ADHD-RS-IV (SD)	Промяна от изходното ниво (SD)	Разлика от плацебо (95%CI) <i>Величина на ефекта</i>	Респондери	Разлика от плацебо (95%CI)
Гуанфацин	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)
Атомоксетин	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)
Плацебо	111	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	NA	42,3%	NA

Резултатите за вторичните крайни точки са подобни на тези за първичната крайна точка. Процентът участници, които покриват критериите за отговор ( $\geq 30\%$  понижение от изходното ниво в общия скор по ADHD-RS-IV и стойност за CGI-I 1 или 2), е 64,3% за гуанфацин, 55,4% за атомоксетин и 42,3% за плацебо. Гуанфацин показва също значително подобрене по отношение на учене, поведение в училище и в семейството, измерени чрез WFIRS-P скор.

Освен това едно 15-седмично, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване за оптимизиране на дозата (SPD503-312) е проведено при юноши на възраст 13-17 години (n=314) за потвърждаване на ефикасността, безопасността и поносимостта на гуанфацин (1-7 mg/ден) при лечението на ХРНВ. Гуанфацин показва значително по-голямо подобрене в общия скор по ADHD-RS-IV в сравнение с участниците, получаващи плацебо. Лекуваните с гуанфацин пациенти са в статистически значимо по-добро състояние по отношение на функционалния резултат, измерен според клиничното общо впечатление за тежест (*clinical global impression of severity*, CGI-S) в крайната точка, в сравнение с лекуваните с плацебо пациенти. Превъзходство (статистическа значимост) над плацебо в областите семейство и училище, и учене от скор по WFIRS-P не е установено в това проучване.

Проучване (SPD503-315) е 41-седмично дългосрочно проучване за поддържане на ефикасност, което включва открита фаза (до 13 седмици), последвана от двойносляпа, плацебо-контролирана, рандомизирана фаза на преустановяване на лечението (до 26 седмици), проведено при педиатрични пациенти (деца и юноши на възраст 6-17 години включително)

(n=526 в откритата фаза и n=315 в двойносляпата рандомизирана фаза на преустановяване на лечението) за оценка на ефикасността, безопасността и поносимостта при прилагане на гуанфацин веднъж дневно (деца: 1-4 mg/ден, юноши: 1-7 mg/ден) при лечението на ХРНВ. Гуанфацин показва превъзходство спрямо плацебо при дългосрочно поддържане на лечението при деца и юноши с ХРНВ, измерено чрез кумулативен неуспех на лечението (49,3% за гуанфацин и 64,9% за плацебо, p=0,006). Неуспехът на лечението се дефинира като  $\geq 50\%$  увеличение на общия скор по ADHD-RS-IV и  $\geq 2$  пункта повишение на CGI-S скор в сравнение със съответните скорове при двойносляпата визита на изходното ниво. В края на тяхното двойносляпо лечение значително по-голям процент от участниците в групата на гуанфацин в сравнение с тези на плацебо са нормални или с гранично психично заболяване, измерено чрез клиничното общо впечатление за тежест (CGI-S), което включва оценка на поведението. Превъзходство (статистическа значимост) над плацебо в областите семейство и училище, и учене от скор по WFIRS-P не е категорично установено в това проучване.

Подобни резултати за ефикасност на гуанфацин при лечението на ХРНВ са получени при 2 рандомизирани, двойнослепи, плацебо-контролирани изпитвания с фиксирана доза (диапазон от 1-4 mg/ден) при монотерапия при педиатрични пациенти (деца и юноши на възраст 6-17 години включително). Проучванията SPD503-301 и SPD503-304 са с продължителност съответно 8 и 9 седмици, като и двете са проведени в Съединените щати. Гуанфацин показва значително по-голямо подобрене в сравнение с плацебо по отношение на промяната от изходното ниво до последния прием при оценката на лечението, според скор по ADHD Rating Scale (ADHD-RS-IV) и в двете проучвания (плацебо-коригирано редуциране на средния диапазон на най-малките квадрати от 5,4 до 10,0, p<0,02).

Проучване SPD503-314 е проведено при деца на възраст 6-12 години за оценка на ефикасността при прилагане веднъж дневно на гуанфацин (1-4 mg), приложена или сутрин, или вечер. Това е двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване за оптимизиране на дозата с продължителност 9 седмици, проведено в Съединените щати и Канада. Симптомите на ХРНВ са оценени като промяната от изходното ниво до седмица 8 (последен прием при оценката на лечението), според общите скорове по ADHD Rating Scale (ADHD-RS-IV). Гуанфацин показва значително по-голямо подобрене в сравнение с плацебо независимо от времето на приложение (сутрин или вечер) (плацебо-коригирана средна разлика на най-малките квадрати от -9,4 и -9,8 при приложение съответно сутрин и вечер, p<0,001).

#### *Едновременно приложение с психостимуланти*

Ефектът на едновременно приложение с психостимуланти е проучен в едно допълнително проучване при частични респондери на психостимуланти. Проучването е двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано, многоцентрово 9-седмично проучване за оптимизиране на дозата. Предназначено е за оценка на ефикасността и безопасността на гуанфацин (1, 2, 3 и 4 mg/ден), когато се прилага едновременно с продължително действащи психостимуланти (амфетамин, лиздексамфетамин, метилфенидат, дексметилфенидат) при деца и юноши на възраст 6-17 години с диагноза ХРНВ и субоптимален, частичен отговор към психостимуланти. Субоптималният отговор е дефиниран като общ скор по ADHD-RS-IV от  $\geq 24$  и скор по CGI-S  $\geq 3$  при скрининга и на изходното ниво. Първичната оценка за ефикасност е общият скор по ADHD-RS-IV.

Резултатите показват, че пациентите, лекувани при добавяне на гуанфацин, се подобряват повече по ADHD-RS-IV в сравнение с лекуваните при добавяне на плацебо (20,7 (12,6) точки спрямо 15,9 (11,8); разлика: 4,9 (95% CI 2,6, 7,2). Не се наблюдават възрастови различия по отношение на отговора по ADHD-RS-IV.

#### *Проучване на ХРНВ със симптоми на противопоставяне*

Проучване SPD503-307 е 9-седмично, двойносляпо, рандомизирано, плацебо-контролирано проучване с оптимизиране на дозата гуанфацин (1-4 mg/ден), проведено при деца на възраст 6-12 години с ХРНВ със симптоми на противопоставяне (n=217). Симптомите на противопоставяне са оценени като промяната от изходното ниво до крайната точка по подskalата за противопоставяне на Скалата за оценка от родителите на Connors (*Oppositional*



*Subscale of the Conners' Parent Rating Scale*) – ревизирана дълга форма (CPRS-R:L). Резултатите показват статистически значими ( $p \leq 0,05$ ) по-големи средни редукиции в крайната точка от изходното ниво (което показва подобрене) при подskalата за противопоставяне на скорвете по CPRS-R:L в групата на гуанфацин в сравнение с плацебо (съответно 10,9 точки спрямо 6,8 за гуанфацин спрямо плацебо) и величината на ефекта е 0,6 ( $p < 0,001$ ). Тези редукиции представляват процентно намаление от съответно 56% спрямо 33% за гуанфацин спрямо плацебо.

## 5.2 Фармакокинетични свойства

### Абсорбция

Гуанфацин се абсорбира лесно, като пикови плазмени концентрации се достигат приблизително 5 часа след пероралното приложение при педиатрични пациенти (деца и юноши на възраст 6-17 години включително). При възрастни средната експозицията на гуанфацин се повишава ( $C_{max}$  ~75% и AUC ~40%), когато гуанфацин се приема заедно с храна с високо съдържание на мазнини, в сравнение с приема на гладно (вж. точка 4.2).

### Разпределение

Гуанфацин се свързва в умерена степен с плазмените протеини (приблизително 70%) независимо от концентрацията на активното вещество.

### Биотрансформация

Гуанфацин се метаболизира посредством CYP3A4/5 чрез оксидация, с последващи реакции от фаза II на сулфатиране и глюкурониране. Основният циркулиращ метаболит е 3-ОН-гуанфацин сулфат, който няма фармакологична активност.

Гуанфацин е субстрат на CYP3A4 и CYP3A5 и експозицията му се повлиява от индуктори и инхибитори на CYP3A4 и CYP3A5. В човешки чернодробни микросоми, гуанфацин не инхибира активността на другите основни цитохром P450 изоензими (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 или CYP3A5); освен това не се очаква гуанфацин да бъде индуктор на CYP3A, CYP1A2 и CYP2B6.

### Транспортери

Въз основа на *in vitro* проучвания, гуанфацин е субстрат на OCT1 и OCT2, но не и на BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 или MATE2. Гуанфацин не е инхибитор на BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 или MATE2K, но е инхибитор на MATE1 и може да бъде инхибитор на OCT1 при максимални концентрации в порталната вена.

### Елиминиране

Гуанфацин се очиства както посредством бъбреците чрез филтрация и активна секреция, така и чрез черния дроб. Активната бъбречна секреция се медира от OCT2 транспортер. Поне 50% от клирънса на гуанфацин е чернодробен. Бъбречната екскреция е основният път на елиминиране (80%), като на основното активно вещество се пада 30% от радиоактивността в урината. Основните метаболити в урината са 3-хидрокси гуанфацин глюкуронид, гуанфацин дихидродиол, 3-хидрокси гуанфацин сулфат. Елиминационният полуживот на гуанфацин е приблизително 18 часа.

Фармакокинетиката на гуанфацин е подобна при деца (на възраст 6 до 12) и юноши (на възраст 13 до 17) с ХРНВ и здрави възрастни доброволци.

## Специални популации

Не са провеждани проучвания с гуанфацин при деца с ХРНВ под 6-годишна възраст.

Системната експозиция на гуанфацин е подобна при мъже и жени, получаващи една и съща доза mg/kg.

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания при различните раси. Няма данни за въздействието на етническата принадлежност върху фармакокинетиката на гуанфацин.

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

При проучвания с продължителност 78 седмици при мишки в дози до 10 mg/kg/ден не е наблюдаван канцерогенен ефект на гуанфацин. Значително повишение на честотата на аденоми на Лангерхансовите острови се наблюдава при мъжките плъхове, лекувани с 5 mg/kg/ден гуанфацин за 102 седмици, но не и при женските плъхове. Клиничната значимост е неизвестна.

Гуанфацин не е генотоксичен при различни тестови модели, включително теста на Ames и *in vitro* теста за хромозомни аберации.

Общата токсичност, наблюдавана при животни (плъхове, кучета) при третиране с гуанфацин, включва удължаване на некоригирания QT интервал (сърце), атрофична слезка и понижен брой на белите кръвни клетки, засегнат черен дроб – включително повишени нива на билирубин и ALT, раздразнени и възпалени черва, повишени нива на креатинин и уреен азот в кръвта (бъбрек), помътняване на роговицата (око) само при плъхове и мишки, инфилтриране на макрофаги в алвеолите и пневмонит, както и редуцирана сперматогенеза.

Не са наблюдавани нежелани реакции при проучване на фертилитета при женски плъхове в дози до 22 пъти над максималната препоръчителна доза при хората на база mg/m<sup>2</sup>.

Мъжкният фертилитет е засегнат при 8 mg/kg/ден, най-ниската изпитвана доза, еквивалентна на 10,8 пъти максималната препоръчителна доза при хората 0,12 mg/kg на база mg/m<sup>2</sup>. Поради липса на подходящи токсикокинетични данни, сравнение с клиничната експозиция при хората е невъзможно.

Гуанфацин показва ембриофетална токсичност в развитието при мишки и плъхове (NOAEL 0,5 mg/kg/ден) и при зайци (NOAEL 3,0 mg/kg/ден), при наличие на майчина токсичност. Поради липса на подходящи токсикокинетични данни, сравнение с клиничната експозиция при хората е невъзможно.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Хипромелоза 2208  
Съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат  
Лактоза монохидрат  
Повидон  
Кросповидон тип А  
Микрокристална целулоза  
Силициев диоксид, колоиден безводен  
Натриев лаурилсулфат  
Полисорбат 80  
Фумаринова киселина  
Глицеролов дибехенат

Таблетките с удължено освобождаване от 3 mg и 4 mg също съдържат:  
Индигокармин алуминиев лак (Е 132)  
Железен оксид, жълт (Е 172)

## **6.2 Несъвместимости**

Неприложимо

## **6.3 Срок на годност**

4 години

## **6.4 Специални условия на съхранение**

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

## **6.5 Вид и съдържание на опаковката**

Блистерите се състоят от 2 слоя, прозрачно термопластично твърдо PVC фолио, ламинирано с РСТFE, към която е залепено алуминиево фолио. Блистерите са поставени в картонени кутии.

Intuniv 1 mg таблетка с удължено освобождаване  
видове опаковки: 7 или 28 таблетки

Intuniv 2 mg таблетка с удължено освобождаване  
видове опаковки: 7, 28 или 84 таблетки

Intuniv 3 mg таблетка с удължено освобождаване  
видове опаковки: 28 или 84 таблетки

Intuniv 4 mg таблетка с удължено освобождаване  
видове опаковки: 28 или 84 таблетки

Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

## **6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне**

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

## **8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Intuniv 1 mg таблетка с удължено освобождаване

EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg таблетка с удължено освобождаване

EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg таблетка с удължено освобождаване

EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg таблетка с удължено освобождаване

EU/1/15/1040/008-009

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 17 септември 2015 г.

Дата на последно подновяване:

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

## **A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

## **Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

## **В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

## **Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

1. Преди пускането на пазара на Intuniv във всяка държава членка, притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да съгласува съдържанието и формата на обучителната програма, включително комуникационните средства, начините на разпространение и всички други аспекти на програмата, с националния компетентен орган.

2. ПРУ трябва да гарантира, че след обсъждане и съгласуването с националния компетентен орган във всяка държава членка, където Intuniv се пуска на пазара, всички медицински специалисти, от които се очаква да предписват Intuniv, са информирани посредством информационно писмо, че имат достъп до / им е предоставено следното:

- Кратка характеристика на продукта (КХП) и листовка

- Обучителен материал (включително контролен списък за предписващия) за медицинските специалисти

**Обучителният материал и контролният списък за предписващия** трябва да съдържат следните основни елементи:

- Информация за рисковете, свързани с Intuniv: брадикардия, синкоп, хипотония/понижено кръвно налягане, повишаване на кръвното налягане при преустановяване на лечението, събития на седация и увеличаване на теглото
- Контролен списък преди започване на лечението с Intuniv, за определяне на пациентите с риск от сериозни нежелани лекарствени реакции
- Контролен списък за текущо проследяване и контрол на безопасността на пациентите, включващ фазата на титриране по време на лечението с Intuniv
- Схема за текущо проследяване (жизнени показатели, ръст, тегло) на пациентите по време на лечението с Intuniv.
- Контролен лист за прекратяване приема на гуанфацин, включващ проследяване на кръвното налягане и пулса на пациентите, по време на низходящото титриране на дозата.
- **Задължение за провеждане на мерки след разрешаване за употреба**

В определения срок ПРУ трябва да изпълни следните мерки:

Описание	Срок
SHR503-401: За да се проучи дългосрочната безопасност (особено влиянието върху неврокогнитивната функция) на Intuniv при деца и юноши на възраст 6–17 години с ХРНВ, ПРУ трябва да проведе и да представи резултатите от сравнително проучване за безопасност в съответствие със съгласуван протокол.	Подаване на окончателния доклад от проучването: 31 януари 2022 г.

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**



## **A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Intuniv 1 mg таблетки с удължено освобождаване  
гуанфацин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа гуанфацинов хидрохлорид, еквивалентен на 1 mg гуанфацин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 таблетки с удължено освобождаване  
28 таблетки с удължено освобождаване

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение  
Гълтайте таблетката цяла. Не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1040/001 7 таблетки с удължено освобождаване  
EU/1/15/1040/002 28 таблетки с удължено освобождаване

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Intuniv 1 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ**  
**БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Intuniv 1 mg таблетки с удължено освобождаване  
гуанфацин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (под формата на логото на ПРУ)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Intuniv 2 mg таблетки с удължено освобождаване  
гуанфацин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа гуанфацинов хидрохлорид, еквивалентен на 2 mg гуанфацин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

7 таблетки с удължено освобождаване  
28 таблетки с удължено освобождаване  
84 таблетки с удължено освобождаване

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Гълтайте таблетката цяла. Не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1040/003 7 таблетки с удължено освобождаване  
EU/1/15/1040/004 28 таблетки с удължено освобождаване  
EU/1/15/1040/005 84 таблетки с удължено освобождаване

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Intuniv 2 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Intuniv 2 mg таблетки с удължено освобождаване  
гуанфацин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (под формата на логото на ПРУ)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Intuniv 3 mg таблетки с удължено освобождаване  
гуанфацин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа гуанфацинов хидрохлорид, еквивалентен на 3 mg гуанфацин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 таблетки с удължено освобождаване  
84 таблетки с удължено освобождаване

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Гълтайте таблетката цяла. Не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**



**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1040/006 28 таблетки с удължено освобождаване  
EU/1/15/1040/007 84 таблетки с удължено освобождаване

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Intuniv 3 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Intuniv 3 mg таблетки с удължено освобождаване  
гуанфацин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (под формата на логото на ПРУ)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГО**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**

**КАРТОНЕНА КУТИЯ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Intuniv 4 mg таблетки с удължено освобождаване  
гуанфацин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всяка таблетка съдържа гуанфацинов хидрохлорид, еквивалентен на 4 mg гуанфацин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Съдържа също лактоза. **Вижте листовката за допълнителна информация.**

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

28 таблетки с удължено освобождаване  
84 таблетки с удължено освобождаване

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.

Перорално приложение.

Гълтайте таблетката цяла. Не дъвчете, не разделяйте и не разтрошавайте.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Ирландия

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/15/1040/008 28 таблетки с удължено освобождаване  
EU/1/15/1040/009 84 таблетки с удължено освобождаване

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Intuniv 4 mg

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN

**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ БЛИСТЕРИТЕ И ЛЕНТИТЕ  
БЛИСТЕРИ**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

Intuniv 4 mg таблетки с удължено освобождаване  
гуанфацин

**2. ИМЕ НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (под формата на логото на ПРУ)

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. ДРУГИ**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за пациента

**Intuniv 1 mg** таблетки с удължено освобождаване

**Intuniv 2 mg** таблетки с удължено освобождаване

**Intuniv 3 mg** таблетки с удължено освобождаване

**Intuniv 4 mg** таблетки с удължено освобождаване

гуанфацин (guanfacine)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.
- Тази листовка е написана така, че да се чете от лицето, приемащо лекарството. Ако давате това лекарство на Вашето дете, моля заменете навсякъде „Вие“ с „Вашето дете“.

### Какво съдържа тази листовка:

1. Какво представлява Intuniv и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Intuniv
3. Как да приемате Intuniv
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Intuniv
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### 1. Какво представлява Intuniv и за какво се използва

#### Какво представлява Intuniv

Intuniv съдържа активното вещество гуанфацин. Това лекарство принадлежи към група лекарства, които повлияват мозъчната дейност. Това лекарство може да помогне за подобряване на Вашето внимание, концентрация и да Ви направи по-малко импулсивни и хиперактивни.

#### За какво се използва Intuniv

Това лекарство се използва за лечение на „хиперкинетично разстройство с нарушение на вниманието“ (ХРНВ) при деца и юноши на възраст 6-17 години, за които съществуващите лекарства стимуланти не са подходящи и/или текущото лечение не контролира достатъчно симптомите на ХРНВ.

Лекарството се дава като част от програма за лечение, която обикновено включва следното:

- психотерапия

- образователна терапия
- социална терапия

## **За ХРНВ**

За хората с ХРНВ е трудно:

- да седят спокойно
- да се концентрират.

ХРНВ може да предизвика проблеми в ежедневието. Децата и младежите с ХРНВ могат да имат затруднения при учене и подготовка на домашните. Те могат да срещат трудности с поведението у дома, в училище или на други места.

## **2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Intuniv**

### **Не приемайте Intuniv:**

- ако сте алергични към гуанфацин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).

### **Предупреждения и предпазни мерки**

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство, ако:

- имате ниско или високо кръвно налягане, сърдечни проблеми или имате семейна анамнеза за сърдечни проблеми
- наскоро сте имали припадък
- имате мисли или желание за самоубийство
- страдате от някакви други психични заболявания.

Intuniv може да засегне теглото и ръста Ви, ако се приема в продължение на дълги периоди от време, ето защо Вашият лекар ще наблюдава растежа Ви.

Не спирайте приема на Intuniv без да говорите с Вашия лекар. Ако внезапно спрете приема на Intuniv, може да развиете симптоми на отнемане, като повишена сърдечна честота и високо кръвно налягане (вижте точка 4).

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас (или ако не сте сигурни), говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство. Това е защото това лекарство може да влоши тези проблеми. Вашият лекар ще Ви наблюдава редовно, за да види как Ви действа това лекарство.

### **Деца (под 6-годишна възраст) и възрастни (на и над 18 години)**

Това лекарство не трябва да се използва при деца под 6-годишна възраст и от възрастни на и над 18 години, защото не е известно дали действа и дали е безопасно.

### **Какво ще провери Вашият лекар, когато приемате Intuniv**

Преди да започнете да приемате това лекарство Вашият лекар ще Ви прегледа, за да се увери, че това лекарство е безопасно за Вас и че ще Ви помогне. Докато приемате това лекарство, Вашият лекар ще повтаря тези прегледи ежеседмично в началното на лечението; след всяка корекция на дозата; най-малко на 3 месеца през първата година; най-малко два пъти годишно след това. Тези прегледи могат да включват:

- измерване на кръвното налягане, пулса и други изследвания на сърцето, ако е необходимо



- реакцията Ви към лечението, по-специално дали Ви прави сънливи или унесени
- измерване на ръста и тегло Ви.

Вие трябва да разговаряте с Вашия лекар, ако не се чувствате по-добре или ако се почувствате по-зле, ако много Ви се спи или сте унесени, след като приемате това лекарство за около 6 седмици. Вашият лекар може да реши да промени лечението.

### Други лекарства и Intuniv

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това е така, защото Intuniv и някои други лекарства могат да влияят едно на друго.

По-специално, трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате някое от следните видове лекарства:

- лекарства, които понижават кръвното налягане (антихипертензивни)
- лекарства за епилепсия, като например валпроева киселина
- лекарства, от които Ви се приспива (успокоителни)
- лекарства за лечение на проблеми с психичното здраве (бензодиазепини, барбитурати и антипсихотици)
- лекарства, които могат да засегнат начина, по който Intuniv се елиминира от черния дроб (моля, вижте таблицата по-долу)

Лекарство	Използвано за лечение на
Апрепитант	Гадене и световъртеж
Атазанавир, ефавиренц, етравирин, фозампренавир, индинавир, невирапин, ритонавир, сагвинавир	ХИВ инфекция
Ципрофлоксацин, клорамфеникол, кларитромицин, еритромицин, рифабутин, рифампицин, телитромицин	Бактериални инфекции
Флуконазол, итраконазол, позаконазол, кетоконазол	Гъбични инфекции
Кризотиниб, иматиниб	Рак
Дилтиазем, верапамил	Сърдечносъдови заболявания
Боцепревир, телапревир	Вирусен хепатит
Субоксон	Зависимост от психоактивни вещества
Бозентан	Сърдечносъдови заболявания (напр. стесняване на кръвоносните съдове в белия дроб)
Карбамазепин, окскарбазепин, фенобарбитал, фенитоин, примидон	Използват се за контролиране на епилепсия
Модафинил	Лекарство за поддържане на състоянието на бодрост, което се използва за лечение на нарушения на съня
Жълт кантарион	Билкови продукти, които се използват за лечение на депресия

Ако някое от гореизброените се отнася за Вас или ако не сте сигурни, информирайте Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете това лекарство.

### Intuniv с храна, напитки и алкохол

- Не приемайте това лекарство с храни, богати на мазнини (напр. закуска с високо съдържание на мазнини), тъй като това може да повлияе действието на това лекарство.

- Не приемайте сок от грейпфрут с това лекарство, тъй като това може да повлияе действието на това лекарство.
- Не пийте алкохол, когато приемате това лекарство, тъй като това може да Ви направи сънливи или унесени.

### **Бременност и кърмене**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство.

- Не приемайте това лекарство, ако сте бременна или не използвате контрацепция. Не е известно дали Intuniv ще засегне плода.
- Недейте да кърмите, докато приемате Intuniv, освен ако Вашият лекар не Ви е казал да го правите.

### **Шофиране и работа с машини**

Може да се почувствате замаяни и унесени, докато приемате това лекарство, особено в началото на лечението, като това може да продължи 2 до 3 седмици, възможно и по-дълго. Ако се случи това, не шофирайте, не карайте велосипед, не използвайте никакви инструменти или машини и не участвайте в дейности, които биха могли да причинят нараняване, докато не сте сигурни как Ви действа това лекарство. Има и съобщения за припадане, но това не е честа реакция.

### **Intuniv съдържа лактоза**

Лактозата е вид захар. Ако Вашият лекар Ви е казал, че имате непоносимост към някои захари, свържете се с него, преди да приемете този лекарствен продукт.

### **Intuniv съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на таблетка, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

## **3. Как да приемате Intuniv**

Вашето лечение ще започне под наблюдението на подходящ специалист по детски и/или юношески поведенчески разстройства.

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар или фармацевт. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Като част от лечението Вашият лекар ще наблюдава внимателно как Ви действа Intuniv в началото на лечението и/или след корекции на дозата.

### **Колко да приемате**

- Вашият лекар ще Ви предпише като начало 1 mg на ден. Вашият лекар може да увеличи дозата въз основа на телесното Ви тегло и на това как Ви действа Intuniv, но не с повече от 1 mg на седмица. В зависимост от това как реагирате на лечението Вашият лекар може да увеличава дозата по-бавно. Препоръчителната поддържаща доза е между 0,05 до 0,12 mg на kg телесно тегло на ден.
- Възможно е да не забележите незабавен ефект след започване на лечението, някои пациенти могат да забележат подобрене след първата седмица, но може да е необходимо и по-дълго време.

- Вашата дневна доза ще бъде между 1 и 7 mg в зависимост от възрастта Ви и това как реагирате на Intuniv, но не повече от 7 mg.

### **Как да приемате Intuniv**

- Това лекарство трябва да се приема веднъж дневно, сутрин или вечер.
- То може да се приема със или без храна, но не го приемайте с мазни храни (напр. закуска с високо съдържание на мазнини).
- Гълтайте таблетката цяла с вода или друга течност (но не сок от грейпфрут).
- Не чупете, не разтрошавайте и не дъвчете таблетката, това ще повлияе на начина, по който действа таблетката. Трябва да кажете на Вашия лекар, ако не можете да гълтате таблетката цяла.

### **Продължителност на лечението**

Ако трябва да приемате Intuniv за повече от година, Вашият лекар ще наблюдава отговора Ви спрямо лечението и може да спре приема на лекарството за кратко време; това може да се случи през училищната ваканция. Това ще покаже дали все още имате нужда да приемате лекарството.

### **Ако сте приели повече от необходимата доза Intuniv**

Ако сте приели повече от необходимата доза Intuniv, говорете с лекар или незабавно идете в болница. Вземете със себе си опаковката на лекарството и кажете колко сте приели.

Могат да се проявят следните ефекти: ниско или високо кръвно налягане, забавен пулс, забавена честота на дишане, чувство на умора или изтощение.

### **Ако сте пропуснали да приемете Intuniv**

Ако пропуснете доза, изчакайте до следващия ден и приемете обичайната си доза.

- Ако сте пропуснали две или повече дози, говорете с Вашия лекар, тъй като може да се наложи да възобновите приема на Intuniv с по-ниска доза.
- Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

### **Ако сте спрели приема на Intuniv**

Не спирайте да приемате това лекарство, без първо да говорите с Вашия лекар.

- Ако спрете да приемате това лекарство, кръвното Ви налягане може да се повиши, а пулсът може да се учести (вижте точка 4 по-долу).
- За да спрете лекарството, Вашият лекар бавно ще намали дозата Intuniv, за да сведе до минимум евентуални нежелани реакции.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

## **4. Възможни нежелани реакции**

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Ако имате някакви притеснения, говорете с Вашия лекар.

**Ако не се чувствате добре по някакъв начин, докато приемате Вашето лекарство, моля незабавно уведомете някой възрастен.**

## Сериозни нежелани реакции

Съобщават се следните сериозни нежелани реакции: унесеност (седиране), замайване (хипотония), забавена сърдечна дейност (брадикардия), прималвяване или загуба на съзнание (синкоп), сериозна нежелана реакция на отнемане, като високо кръвно налягане след внезапно спиране на Intuniv; симптомите могат да включват главоболие, чувство на обърканост, нервност, възбуда и тремори (хипертонична енцефалопатия).

Някои от тези нежелани реакции е по-вероятно да се появят в началото на лечението и могат да отшумят в хода на лечението. Ако получите някои от тези нежелани реакции, незабавно се обадете на Вашия лекар.

## Други нежелани реакции

Съобщени са нежеланите реакции по-долу.

### Много чести (може да засегнат повече от 1 на 10 души)

- сънливост (сомнолентност)
- чувство на умора
- главоболие
- коремна болка.

### Чести (може да засегнат до 1 на 10 души)

- ниска сърдечна честота
- понижаване на кръвното налягане
- усещане за безпокойство или раздразнителност
- проблеми със съня (безсъние) или нахъсан сън (безсъние в средата на нощта) или кошмари
- депресия, угриженост (тревожност) или промени в настроението (афективна лабилност)
- липса на енергия (летаргия)
- наддаване на тегло
- загуба на апетит
- сухота в устата
- изпускане на урина (енурезис)
- гадене или повръщане
- диария, коремен дискомфорт или запек
- ниско кръвно налягане при изправяне (ортостатична хипотония)
- обрив.

### Нечести (може да засегнат до 1 на 100 души)

- алергична реакция (свръхчувствителност)
- гърдна болка
- нарушено храносмилане (диспепсия)
- затруднено дишане (астма)
- усещане за слабост (астения)
- бледност
- припадъци или конвулсии
- потребност за често уриниране (полакиурия)
- превъзбуденост
- промени в резултатите от чернодробните кръвни тестове (повишена аланин аминотрансфераза)
- повишено кръвно налягане
- необичаен сърдечен ритъм (синусова аритмия и атрио-вентрикуларен блок първа степен)
- ускорен пулс (тахикардия)
- забавен пулс

- замайване при изправяне (постурално замайване)
- сърбеж по кожата (пруритус)
- виждане или чуване на несъществуващи неща (халюцинации).

**Редки** (може да засегнат до 1 на 1 000 души)

- сън по-продължителен от нормалното (хиперсомния)
- високо кръвно налягане (хипертония)
- общо неразположение (чувство на дискомфорт).

**Много редки** (може да засегнат до 1 на 10 000 души)

- сериозна нежелана реакция на отнемане, като високо кръвно налягане, след внезапно спиране на Intuniv; симптомите могат да включват главоболие, чувство на обърканост, нервност, възбуда и тремори (хипертонична енцефалопатия).

**С неизвестна честота** (от наличните данни не може да бъде направена оценка)

- затруднено получаване или поддържане на ерекция (еректилна дисфункция).

### **Съобщаване на нежелани реакции**

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## **5. Как да съхранявате Intuniv**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху картонената кутия и блистера след „Годен до:“ и EXP. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Този лекарствен продукт не изисква специални условия на съхранение.

Не използвайте това лекарство, ако таблетките или блистерите изглеждат повредени.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## **6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация**

### **Какво съдържа Intuniv**

- Всяка таблетка от 1 mg съдържа гуанфацинов хидрохлорид, еквивалентен на 1 mg гуанфацин
- Всяка таблетка от 2 mg съдържа гуанфацинов хидрохлорид, еквивалентен на 2 mg гуанфацин
- Всяка таблетка от 3 mg съдържа гуанфацинов хидрохлорид, еквивалентен на 3 mg гуанфацин
- Всяка таблетка от 4 mg съдържа гуанфацинов хидрохлорид, еквивалентен на 4 mg гуанфацин

- Други съставки: хипромелоза 2208, съполимер на метакрилова киселина-етилакрилат, лактоза монохидрат, повидон, кросповидон тип А, микрокристална целулоза, безводен колоиден силициев диоксид, натриев лаурилсулфат, полисорбат 80, фумаринова киселина, глицеролов дибехенат.
- Таблетките от 3 mg и 4 mg съдържат също индигокармин алуминиев лак (Е 132) и жълт железен оксид (Е 172).

### **Как изглежда Intuniv и какво съдържа опаковката**

Intuniv е таблетка с удължено освобождаване, което означава, че активното вещество се освобождава от таблетката в продължение на известен период от време. Таблетките се предлагат в опаковки по 7, 28 или 84 таблетки, но не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати на пазара.

- Таблетките по 1 mg с удължено освобождаване са кръгли, бели, твърди таблетки, с вдлъбнато релефно означение 1MG от едната страна и 503 от другата страна.
- Таблетките по 2 mg с удължено освобождаване са елипсовидни, бели, твърди таблетки, с вдлъбнато релефно означение 2MG от едната страна и 503 от другата страна.
- Таблетките по 3 mg с удължено освобождаване са кръгли, зелени, твърди таблетки, с вдлъбнато релефно означение 3MG от едната страна и 503 от другата страна.
- Таблетките по 4 mg с удължено освобождаване са елипсовидни, зелени, твърди таблетки, с вдлъбнато релефно означение 4MG от едната страна и 503 от другата страна.

### **Притежател на разрешението за употреба и производител**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
 Block 2 & 3 Miesian Plaza  
 50 – 58 Baggot Street Lower  
 Dublin 2  
 Ирландия  
 Тел.: +800 66838470

Имейл: [medinfoEMEA@shire.com](mailto:medinfoEMEA@shire.com)

### **Дата на последно преразглеждане на листовката**

### **Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.