

ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intuniv 1 mg Retardtabletten
Intuniv 2 mg Retardtabletten
Intuniv 3 mg Retardtabletten
Intuniv 4 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Intuniv 1 mg Retardtabletten

Eine Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 1 mg Guanfacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Tablette enthält 22,41 mg Lactose (als Monohydrat).

Intuniv 2 mg Retardtabletten

Eine Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 2 mg Guanfacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Tablette enthält 44,82 mg Lactose (als Monohydrat).

Intuniv 3 mg Retardtabletten

Eine Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 3 mg Guanfacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Tablette enthält 37,81 mg Lactose (als Monohydrat).

Intuniv 4 mg Retardtabletten

Eine Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 4 mg Guanfacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung

Eine Tablette enthält 50,42 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Intuniv 1 mg Retardtabletten

Runde, weiße bis fast weiße Tabletten, Durchmesser 7,14 mm, mit der Prägung „1MG“ auf der einen Seite und „503“ auf der anderen.

Intuniv 2 mg Retardtabletten

Längliche, weiße bis fast weiße Tabletten, 12,34 mm x 6,10 mm, mit der Prägung „2MG“ auf der einen Seite und „503“ auf der anderen.

Intuniv 3 mg Retardtabletten

Runde, grüne Tabletten, Durchmesser 7,94 mm, mit der Prägung „3MG“ auf der einen Seite und „503“ auf der anderen.

Intuniv 4 mg Retardtabletten

Längliche, grüne Tabletten, 12,34 mm x 6,10 mm, mit der Prägung „4MG“ auf der einen Seite und „503“ auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intuniv wird angewendet zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren, für die eine Behandlung mit Stimulanzien nicht in Frage kommt oder unverträglich ist oder sich als unwirksam erwiesen hat.

Intuniv muss im Rahmen einer umfassenden therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung der ADHS angewendet werden, die in der Regel sowohl psychologische, pädagogische als auch soziale Maßnahmen umfasst.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines geeigneten Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen begonnen werden.

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

Vor einer Verordnung ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich eines erhöhten Risikos für Somnolenz und Sedierung, Hypotonie und Bradykardie sowie Arrhythmien mit QT-Verlängerung, Gewichtszunahme/Adipositas-Risiko in der Ausgangslage zu beurteilen. Diese Untersuchung sollte den kardiovaskulären Status des Patienten, einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz, beurteilen und eine umfassende Anamnese sollte Begleitmedikationen, frühere und aktuelle internistische und psychiatrische Begleiterkrankungen oder Symptome, familienanamnestisch bekannte plötzliche kardiale/unerklärte Todesfälle sowie eine exakte Erfassung von Körpergröße und -gewicht vor der Behandlung in einem Wachstumsdiagramm (Abschnitt 4.4) beinhalten.

Dosierung

Zu Beginn der Behandlung ist eine sorgfältige Dosistitration und Überwachung des Patienten erforderlich, da die Erzielung einer klinischen Besserung und die Risiken für das Auftreten verschiedener klinisch signifikanter unerwünschter Reaktionen (Kreislaufkollaps, Hypotonie, Bradykardie, Somnolenz und Sedierung) dosis- und expositionsabhängig sind. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass es zu Somnolenz und Sedierung kommen kann, besonders zu Beginn der Behandlung und nach einer Dosissteigerung. Wenn Somnolenz und Sedierung als klinisch bedenklich

einzustufen sind oder persistieren, sollte eine Dosisenkung oder ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen werden.

Für alle Patienten beträgt die empfohlene Initialdosis 1 mg Guanfacin einmal täglich oral.

Die Dosis kann in wöchentlichen Abständen in Schritten von maximal 1 mg angepasst werden. Die Dosis ist je nach Ansprechen des Patienten und Verträglichkeit der Behandlung individuell einzustellen.

In Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit von Intuniv liegt die empfohlene Erhaltungsdosis bei 0,05 – 0,12 mg/kg/Tag. Die Empfehlungen für die Dosistitration bei Kindern und Jugendlichen sind unten aufgeführt (siehe Tabellen 1 und 2). Dosisanpassungen (Dosiserhöhung bzw. -senkung) bis zu einer verträglichen Höchstdosis innerhalb des empfohlenen optimalen, an das Körpergewicht angepassten Dosisbereichs basieren auf der klinischen Beurteilung des therapeutischen Ansprechens des Patienten und der Verträglichkeit und können nach der Initialdosis in wöchentlichen Abständen vorgenommen werden.

Überwachung während der Dosistitration

Während der Dosistitration sollten die Patienten einmal wöchentlich auf Anzeichen und Symptome von Somnolenz und Sedierung, Hypotonie und Bradykardie untersucht werden.

Fortlaufende Überwachung

Im ersten Jahr der Behandlung sollten die Patienten mindestens alle 3 Monate untersucht werden auf

- Anzeichen und Symptome von:
 - Somnolenz und Sedierung
 - Hypotonie
 - Bradykardie
- Gewichtszunahme/Adipositasrisiko

Es wird empfohlen, sich während dieses Zeitraums an der klinischen Beurteilung zu orientieren. Danach sollten Kontrolluntersuchungen alle 6 Monate durchgeführt und die Überwachung nach Dosisanpassungen intensiviert werden (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 1

Dosistitrationsschema für Kinder im Alter von 6-12 Jahren				
Gewichtsgruppe	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4
25 kg und mehr Höchstdosis= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tabelle 2

Dosistitrationsschema für Jugendliche (im Alter von 13 – 17 Jahren)							
Gewichtsguppe ^a	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6	Woche 7
34 – 41,4 kg Höchstdosis= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5 – 49,4 kg Höchstdosis= 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		

Dosistitrationschema für Jugendliche (im Alter von 13 – 17 Jahren)							
Gewichtsguppe ^a	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6	Woche 7
49,5 - 58,4 kg Höchstdosis= 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg und mehr Höchstdosis= 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a Jugendliche müssen ein Körpergewicht von mindestens 34 kg haben.

^b Jugendliche mit einem Körpergewicht von 58,5 kg und darüber können auf eine Dosis von 7 mg/Tag titriert werden, wenn der betreffende Patient mindestens 1 Woche lang mit einer Dosis von 6 mg/Tag behandelt wurde und der Arzt eine gründliche Überprüfung der Verträglichkeit und Wirksamkeit der Behandlung bei diesem Patienten vorgenommen hat.

Der Arzt, der sich entschließt, Guanfacin über einen längeren Zeitraum (mehr als 12 Monate) anzuwenden, sollte im ersten Behandlungsjahr alle 3 Monate und danach mindestens einmal jährlich den Nutzen von Guanfacin basierend auf der klinischen Beurteilung neu bewerten (siehe Abschnitt 4.4). Es sollten behandlungsfreie Zeitabschnitte, vorzugsweise während der Schulferien, in Erwägung gezogen werden, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen.

Abtitrierung und Absetzen des Arzneimittels

Patienten / Betreuungspersonen sind darauf hinzuweisen, dass sie Guanfacin nicht ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt absetzen dürfen.

Beim Beenden der Behandlung muss die Dosis ausschleichend in Schritten von höchstens 1 mg alle 3 bis 7 Tage reduziert werden. Blutdruck und Puls sollten kontrolliert werden, um potenzielle Absetzerscheinungen zu minimieren, insbesondere eine Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Studie zur Aufrechterhaltung der Wirksamkeit trat bei einem Wechsel von Guanfacin zu Placebo bei 7 von 158 (4,4 %) der Probanden eine Erhöhung des Blutdrucks auf Werte über 5 mmHg und über dem 95. Perzentil für Alter, Geschlecht und Statur auf (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wird, kann die Behandlung mit der verordneten Dosis am nächsten Tag wieder aufgenommen werden. Wurden zwei oder mehr aufeinander folgende Dosen versäumt, wird eine Neutitration der Dosis auf der Grundlage der Verträglichkeit von Guanfacin für den Patienten empfohlen.

Umstellung von anderen Guanfacin-Formulierungen

Guanfacin-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung sollten auf Grund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Profile nicht auf mg /mg-Basis substituiert werden.

Besondere Patientengruppen

Erwachsene und ältere Personen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Guanfacin bei Erwachsenen und älteren Personen mit ADHS ist nicht erwiesen. Daher sollte Guanfacin bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion

Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen aller Schweregrade kann daher eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

Der Einfluss einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Guanfacin bei pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 - 17 Jahren) wurde nicht untersucht.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 29 - 15 ml/min) und terminalem Nierenversagen (GFR < 15 ml/min oder Dialysepflichtigkeit) ist eine Dosisreduktion erforderlich. Die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Guanfacin bei pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6 - 17 Jahren) wurde nicht untersucht (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder unter 6 Jahren

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Guanfacin bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Patienten, die mit CYP3A4- und CYP3A5-Inhibitoren/-Induktoren behandelt wurden

CYP3A4/5-Inhibitoren haben nachweislich einen erheblichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Guanfacin, wenn sie gleichzeitig mit diesem Arzneimittel angewendet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von moderaten / starken CYP3A4/5-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Grapefruitsaft) oder starken CYP3A4-Induktoren (z. B. Carbamazepin) wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bei gleichzeitiger Anwendung von starken und moderaten CYP3A-Inhibitoren wird eine Reduktion der Guanfacin-Dosis um 50 % empfohlen. Auf Grund der Variabilität der Wechselwirkungen kann eine weitere Dosisreduktion erforderlich sein (siehe oben).

Wenn Guanfacin mit starken Enzyminduktoren kombiniert wird, kann bei Bedarf eine erneute Titration zur Erhöhung der Dosis auf eine Tageshöchstdosis von 7 mg in Erwägung gezogen werden. Wird die Behandlung mit dem Induktor beendet, wird in den darauffolgenden Wochen eine Abtitrierung zur Senkung der Guanfacin-Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Guanfacin wird einmal täglich entweder morgens oder abends eingenommen. Die Tabletten dürfen vor dem Schlucken nicht zerbissen, zerkaut oder anders zerkleinert werden, weil dies die Freisetzung von Guanfacin beschleunigt.

Die Behandlung wird nur für Kinder empfohlen, die in der Lage sind, die Tablette problemlos im Ganzen zu schlucken.

Guanfacin kann mit oder ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme eingenommen werden, es darf aber wegen der erhöhten Exposition nicht in Verbindung mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5 und 5.2).

Guanfacin darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypotonie, Bradykardie und Synkope

Guanfacin kann Synkope, Hypotonie und Bradykardie auslösen. Eine Synkope kann mit einem Risiko für Stürze oder Unfälle verbunden sein, die zu ernsthaften Verletzungen führen können (siehe Abschnitt 4.8 und 4.7).

Vor Einleitung der Therapie sollte der kardiovaskuläre Status des Patienten mit Blutdruck- und Herzfrequenzparametern und familienanamnestisch bekannten plötzlichen kardialen/unerklärten Todesfällen beurteilt werden, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hypotonie, Bradykardie und QT-Verlängerung/einem Arrhythmie-Risiko zu ermitteln. Während der Dosistitration und -stabilisierung sollten die Herzfrequenz- und Blutdruckparameter fortlaufend einmal wöchentlich und im ersten Jahr mindestens alle 3 Monate unter Berücksichtigung der klinischen Beurteilung kontrolliert werden. Danach sollten Kontrolluntersuchungen alle 6 Monate erfolgen, nach Dosisanpassungen häufiger.

Die Behandlung mit Guanfacin von Patienten mit anamnestisch bekannter Hypotonie, Herzblock, Bradykardie oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder einer Vorgeschichte mit Synkope oder einem Zustand, der sie für das Auftreten eines Kreislaufkollapses anfällig machen kann, wie z. B. Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Bradykardie oder Dehydratation, ist mit Vorsicht durchzuführen. Vorsicht ist ferner geboten bei gleichzeitiger Behandlung mit Antihypertensiva oder anderen Arzneimitteln, die den Blutdruck oder die Herzfrequenz senken oder das Risiko für eine Synkope erhöhen (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sind anzuweisen, reichlich Flüssigkeit zu trinken.

Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz bei Therapieabbruch

Nach dem Absetzen von Guanfacin kann es zu einem Anstieg des Blutdrucks und der Pulsfrequenz kommen. Nach der Markteinführung wurde bei abruptem Absetzen der Behandlung in sehr seltenen Fällen eine hypertensive Enzephalopathie beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko eines Blutdruckanstiegs beim Absetzen zu minimieren, ist die Tagesgesamtdosis in Schritten von höchstens 1 mg alle 3 bis 7 Tage zu verringern (siehe Abschnitt 4.2). Bei einer Reduktion der Dosis oder beim Absetzen der Behandlung müssen Blutdruck und Puls überwacht werden.

QTc-Intervall

In randomisierten doppelblinden Monotherapie-Studien der Phase II-III wurden jeweils Zunahmen der Verlängerung des QT_c-Intervalls von 0 (0,0 %) bzw. 2 (0,3 %) unter Placebo und von 1 (0,1 %) bzw. 1 (0,1 %) unter Guanfacin festgestellt, die gegenüber den Ausgangswerten eine Veränderung von über > 60 ms nach Fridericia-Korrektur und Bazett-Korrektur darstellten. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist unklar.

Guanfacin sollte Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte mit QT-Verlängerung, Risikofaktoren für Torsade de Pointes (z. B. Herzblock, Bradykardie, Hypokalämie) oder Patienten, die eine medikamentöse Behandlung erhalten, die bekanntermaßen eine Verlängerung des QT-Intervalls verursacht, mit Vorsicht verordnet werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei diesen Patienten ist eine weitere Abklärung des kardialen Status auf der Grundlage des klinischen Urteils erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Sedierung und Schläfrigkeit

Guanfacin kann überwiegend zu Beginn der Behandlung Schläfrigkeit und Sedierung verursachen, die in der Regel 2-3 Wochen andauern, in manchen Fällen aber auch länger fortbestehen können. Daher wird empfohlen, die Patienten während der Dosistitration und -stabilisierung in wöchentlichen Intervallen engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt 4.2) und danach alle 3 Monate während des ersten Jahres, wobei die klinische Beurteilung zu berücksichtigen ist. Bevor Guanfacin zusammen mit anderen zentral dämpfenden Substanzen (wie z. B. Alkohol, Sedativa, Phenothiazine, Barbiturate oder Benzodiazepine) angewendet wird, sollte das Potenzial für additive sedierende Wirkungen berücksichtigt werden (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sollten während der Behandlung mit Guanfacin keinen Alkohol trinken.

Den Patienten wird davon abgeraten, schwere Maschinen zu bedienen, Fahrzeuge zu führen oder Rad zu fahren, bis sie wissen, wie sie auf die Behandlung mit Guanfacin reagieren (siehe Abschnitt 4.7).

Suizidgedanken

Nach dem Inverkehrbringen wurden bei Patienten, die mit Guanfacin behandelt wurden, suizidale Ereignisse (einschließlich Suizidgedanken, Suizidversuche und vollendeter Suizid) gemeldet. In den meisten Fällen hatten die Patienten psychiatrische Grunderkrankungen. Daher wird empfohlen, dass Betreuer und Ärzte Patienten auf Anzeichen von suizidalen Ereignissen überwachen, sowohl bei der Dosisfindung und -optimierung, als auch beim Absetzen des Arzneimittels. Patienten und Betreuer sollten angehalten werden, dem zuständigen medizinischen Fachpersonal alle beunruhigenden Gedanken oder Gefühle jederzeit mitzuteilen.

Aggression

Aggressives Verhalten oder Feindseligkeit wurden in klinischen Studien und in den Erfahrungen nach der Markteinführung von Guanfacin berichtet. Patienten, die mit Guanfacin behandelt werden, sollten auf das Auftreten von aggressivem Verhalten oder Feindseligkeit überwacht werden.

Wirkungen auf Körpergröße, Körpergewicht und Körpermassenindex (BMI)

Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Guanfacin behandelt werden, kann es zu einer Zunahme des BMI kommen. Daher sind Kontrollen von Körpergröße, Körpergewicht und BMI erforderlich, bevor die Therapie eingeleitet wird, die danach alle 3 Monate während des ersten Jahres wiederholt werden, wobei die klinische Beurteilung zu berücksichtigen ist. Danach sollten Kontrolluntersuchungen alle 6 Monate erfolgen, nach Dosisanpassungen häufiger.

Sonstige Bestandteile

Intuniv enthält Lactose.

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Guanfacin gleichzeitig mit CYP3A4/5-Inhibitoren oder -Induktoren angewendet wird, können die Guanfacin-Plasmakonzentrationen ansteigen oder sinken, was sich auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Guanfacin auswirken kann. Guanfacin kann die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die durch CYP3A4/5 metabolisiert werden, erhöhen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

Guanfacin ist *in vitro* ein Inhibitor von MATE1. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Hemmung von MATE1 klinische Relevanz hat. Die Anwendung von Guanfacin begleitend zu MATE1-Substraten kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Studien *in vitro* haben zudem gezeigt, dass Guanfacin bei Maximalkonzentrationen in einer Pfortader eine inhibitorische Wirkung auf OCT1 ausüben kann. Die Anwendung von Guanfacin begleitend zu OCT1-Substraten mit ähnlichem T_{max} -Wert (z. B. Metformin) kann zu erhöhten C_{max} -Werten dieser Arzneimittel führen.

Die pharmakodynamische Wirkung von Guanfacin kann einen additiven Effekt haben, wenn das Arzneimittel gleichzeitig mit anderen Mitteln eingenommen wird, die zu Sedierung, Hypotonie oder einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (siehe Abschnitt 4.4).

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Man rechnet jedoch mit vergleichbaren Resultaten bei Kindern und Jugendlichen im angegebenen Altersbereich.

Arzneimittel, die zur QT-Verlängerung führen

Guanfacin verursacht eine Abnahme der Herzfrequenz. Angesichts der Wirkung von Guanfacin auf die Herzfrequenz wird die gleichzeitige Anwendung von Guanfacin mit Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen, generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A4- und CYP3A5-Inhibitoren

Vorsicht ist geboten, wenn Guanfacin bei Patienten angewendet wird, die Ketoconazol und andere moderate oder starke CYP3A4/5-Inhibitoren einnehmen. Es wird zu einer Senkung der Guanfacin-Dosis innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs geraten (siehe Abschnitt 4.2). Die gleichzeitige Anwendung von Guanfacin mit moderaten oder starken CYP3A4/5-Inhibitoren erhöht die Guanfacin-Konzentrationen im Plasma und das Risiko für unerwünschte Reaktionen wie Hypotonie, Bradykardie und Sedierung. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ketoconazol kam es zu einem erheblichen Anstieg der Rate und des Umfangs der Guanfacin-Exposition. Die Höchstkonzentrationen von Guanfacin im Plasma (C_{max}) und die Exposition (AUC) nahmen um das 2- bzw. 3-Fache zu. Andere CYP3A4/5-Inhibitoren können eine vergleichbare Wirkung haben; Tabelle 3 enthält eine Auflistung von Beispielen für moderate und starke CYP3A4/5-Inhibitoren, die jedoch nicht endgültig ist.

CYP3A4-Induktoren

Wenn die Patienten Guanfacin gleichzeitig mit einem CYP3A4-Induktor einnehmen, wird zu einer Erhöhung der Dosis von Guanfacin innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs geraten (siehe Abschnitt 4.2). Zu einer signifikanten Abnahme der Rate und des Umfangs der Guanfacin-Exposition kam es bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin, einem CYP3A4-Induktor. Die Spitzenkonzentrationen im Plasma (C_{max}) und die Exposition (AUC) von Guanfacin nahmen um 54 % bzw. 70 % ab. Andere CYP3A4-Induktoren können eine ähnliche Wirkung haben; Tabelle 3 enthält eine Auflistung von Beispielen für CYP3A4/5-Induktoren, die jedoch nicht endgültig ist.

Tabelle 3

Moderate CYP3A4/5-Inhibitoren	Starke CYP3A4/5-Inhibitoren	CYP3A4-Induktoren
Aprepitant	Boceprevir	Bosentan
Atazanavir	Chloramphenicol	Carbamazepin
Ciprofloxacin	Clarithromycin	Efavirenz
Crizotinib	Indinavir	Etravirin
Diltiazem	Itraconazol	Modafinil
Erythromycin	Ketoconazol	Nevirapin
Fluconazol	Posaconazol	Oxcarbazepin
Fosamprenavir	Ritonavir	Phenobarbital

Moderate CYP3A4/5-Inhibitoren	Starke CYP3A4/5-Inhibitoren	CYP3A4-Induktoren
Imatinib	Saquinavir	Phenytoin
Verapamil	Suboxon	Primidon
Grapefruitsaft	Telaprevir	Rifabutin
	Telithromycin	Rifampicin
		Johanniskraut
<i>Siehe Abschnitt 4.2 zu weiteren Dosierungsempfehlungen</i>		

Valproinsäure

Die gleichzeitige Anwendung von Guanfacin und Valproinsäure kann zu einem Anstieg der Valproinsäurekonzentrationen führen. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt; allerdings werden Guanfacin und Valproinsäure durch Glucuronidierung verstoffwechselt, und dies führt möglicherweise zu einer kompetitiven Hemmung. Wenn Guanfacin gleichzeitig mit Valproinsäure angewendet wird, sollten die Patienten auf mögliche additive zentralnervöse (ZNS) Wirkungen beobachtet werden und eine Überwachung der Valproinsäurekonzentrationen im Serum sollte in Erwägung gezogen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung kann eine Anpassung der Dosis von Valproinsäure und Guanfacin angezeigt sein.

Antihypertensiva

Vorsicht ist geboten, wenn Guanfacin gleichzeitig mit antihypertensiven Arzneimitteln angewendet wird, da ein Potenzial für additive pharmakodynamische Wirkungen wie Hypotonie und Synkope besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel mit zentral dämpfender Wirkung

Bei gleichzeitiger Anwendung von Guanfacin mit zentral dämpfenden Arzneimitteln (z. B. Alkohol, Sedativa, Hypnotika, Benzodiazepine, Barbiturate und Antipsychotika) ist wegen des Potenzials für additive pharmakodynamische Wirkungen wie Sedierung und Somnolenz Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Orales Methylphenidat

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen hatten weder Guanfacin noch retardiertes Methylphenidat-HCl (als Osmotic Release Oral System) einen Einfluss auf die Pharmakokinetik des jeweils anderen Arzneimittels, wenn beide in Kombination eingenommen wurden.

Lisdexamfetamindimesilat

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen induzierte die Anwendung von Guanfacin in Kombination mit Lisdexamfetamindimesilat einen Anstieg der maximalen Guanfacin-Plasmakonzentrationen um 19 %, während die Exposition (AUC) um 7 % erhöht war. Diese geringfügigen Änderungen werden nicht als klinisch bedeutsam gewertet. In dieser Studie wurde keine Wirkung auf die D-Amphetamin-Exposition nach der Kombination von Guanfacin und Lisdexamfetamindimesilat beobachtet.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Guanfacin sollte nicht zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen werden, da dies die Exposition erhöht. Es wurde nachgewiesen, dass fettreiche Mahlzeiten einen signifikanten Einfluss auf die Resorption von Guanfacin haben (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Guanfacin bei Schwangeren vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Die Anwendung von Guanfacin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Guanfacin und dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen und toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Guanfacin und seine Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Guanfacin verzichtet werden soll/die Behandlung mit Guanfacin zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Wirkung von Guanfacin auf die Fertilität beim Menschen vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Wirkung auf die männliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Guanfacin hat mäßigen bis großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Guanfacin kann Schwindel und Schläfrigkeit verursachen. Diese Wirkungen treten vorwiegend zu Beginn der Behandlung auf und können bei Fortsetzung der Behandlung seltener werden. Auch Synkope wurde beobachtet.

Die Patienten sind vor diesen möglichen Wirkungen zu warnen und darauf hinzuweisen, dass sie auf die genannten Tätigkeiten verzichten müssen, falls sie von diesen Wirkungen betroffen sind (siehe Abschnitt 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Somnolenz (40,6 %), Kopfschmerzen (27,4 %), Müdigkeit (18,1 %), Oberbauchschmerzen (12,0 %) und Sedierung (10,2 %). Die schwerwiegendsten, häufig gemeldeten Nebenwirkungen sind Hypotonie (3,2 %), Gewichtszunahme (2,9 %), Bradykardie (1,5 %) und Synkope (0,7 %). Die Nebenwirkungen Somnolenz und Sedierung traten überwiegend zu Beginn der Behandlung auf und können im typischen Fall 2-3 Wochen andauern, in manchen Fällen aber auch länger fortbestehen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigte alle Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien und Spontanmeldungen zusammengetragen wurden. Alle Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen sind *kursiv* gesetzt.

Die nachfolgend verwendeten Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:

sehr häufig ($\geq 1/10$),

häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$),

gelegentlich ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$),

selten ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$),

sehr selten ($< 1/10.000$) und

nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 4. Nebenwirkungen	
Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie
Unerwünschte Arzneimittelwirkung	
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Verminderter Appetit	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	
Depression	Häufig
Angst	Häufig
Affektlabilität	Häufig
Insomnie	Häufig
Durchschlafstörungen	Häufig
Alpträume	Häufig
Agitiertheit	Gelegentlich
Aggression	Gelegentlich
Halluzinationen	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	
Somnolenz	Sehr häufig
Kopfschmerzen	Sehr häufig
Sedierung	Häufig
Schwindel	Häufig
Lethargie	Häufig
Krampfanfall	Gelegentlich
Synkope/Bewusstlosigkeit	Gelegentlich
Orthostatischer Schwindel	Gelegentlich
Hypersomnie	Selten
Herzerkrankungen	
Bradykardie	Häufig
AV-Block 1. Grades	Gelegentlich
<i>Tachykardie</i>	<i>Gelegentlich</i>
Sinusarrhythmie	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	
Hypotonie	Häufig
Orthostatische Hypotonie	Häufig
Blässe	Gelegentlich

Tabelle 4. Nebenwirkungen	
Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie
Unerwünschte Arzneimittelwirkung	
Hypertonie	Selten
<i>Hypertensive Enzephalopathie</i>	<i>Sehr selten</i>
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Asthma	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Bauchschmerzen	Sehr häufig
Erbrechen	Häufig
Diarrhö	Häufig
Übelkeit	Häufig
Verstopfung	Häufig
Bauch-/Magenbeschwerden	Häufig
Mundtrockenheit	Häufig
Dyspepsie	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
<i>Hautausschlag</i>	<i>Häufig</i>
<i>Pruritis</i>	<i>Gelegentlich</i>
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Enuresis	Häufig
Pollakisurie	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
<i>Erektile Dysfunktion</i>	<i>Nicht bekannt</i>
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Ermüdung	Sehr häufig
Reizbarkeit	Häufig
Asthenie	Gelegentlich
Brustkorbschmerzen	Gelegentlich
Unwohlsein	Selten
Untersuchungen	
Blutdruckabfall	Häufig
Gewichtszunahme	Häufig
Blutdruckanstieg	Gelegentlich
Abnahme der Herzfrequenz	Gelegentlich
Anstieg der Alaninaminotransferase	Gelegentlich

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Somnolenz/Sedierung, Hypotonie, Bradykardie und Synkope

Der Gesamtpool der mit Guanfacin behandelten Patienten zeigt, dass es bei 40,6 % der mit Guanfacin behandelten Patienten zu Somnolenz und bei 10,2 % zu Sedierung kam. Bradykardie trat bei 1,5 %, Hypotonie bei 3,2 % und Synkope bei 0,7 % aller mit Guanfacin behandelten Patienten auf. Das Auftreten von Somnolenz/Sedierung und Hypotonie war in den ersten Wochen der Behandlung am stärksten ausgeprägt und nahm danach allmählich ab.

Wirkungen auf Körpergröße, Körpergewicht und Körpermassenindex (BMI)

Eine sorgfältige Überwachung des Körpergewichts deutet darauf hin, dass Kinder und Jugendliche, die Guanfacin in der Studie einnahmen (d. h. eine Behandlung an 7 Tagen pro Woche während des gesamten Jahres), eine um Alter und Geschlecht normalisierte mittlere Veränderung der BMI-Perzentile gegenüber dem Ausgangswert um 4,3 im Verlauf von 1 Jahr erreichten (die durchschnittlichen Perzentilen zu Studienbeginn (Baseline) und nach 12 Monaten waren 68,3 bzw. 73,1). Folglich sollten Körpergröße, Körpergewicht und BMI im Rahmen der routinemäßigen Überwachung zu Beginn der Behandlung und während des ersten Jahres alle 3 Monate kontrolliert werden, und danach alle 6 Monate unter Berücksichtigung der klinischen Beurteilung und Führen einer Wachstumstabelle.

Umfassende QT /QTc-Studie

Die Wirkung von 2 Dosisstufen einer Guanfacin-Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (4 mg und 8 mg) auf das QT-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten, placebo- und verumkontrollierten Cross-over-Studie an gesunden Erwachsenen untersucht. Bei beiden Dosen wurde eine offensichtliche Zunahme des mittleren QTc-Intervalls beobachtet. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

In randomisierten, doppelblinden Monotherapie-Studien der Phase II-III wurden jeweils Zunahmen der QTc-Intervall-Verlängerung bei 0 (0,0 %) bzw. 2 (0,3 %) der Patienten unter Placebo und bei 1 (0,1 %) bzw. 1 (0,1 %) der Guanfacin-Patienten beobachtet, welche die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert um mehr als 60 ms nach Fridericia-Korrektur und Bazett-Korrektur überschritten. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist unklar.

Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz beim Absetzen von Guanfacin

Nach dem Absetzen von Guanfacin kann es zu einem Anstieg des Blutdrucks und der Pulsfrequenz kommen. Nach der Markteinführung wurde bei abruptem Absetzen von Guanfacin in sehr seltenen Fällen eine hypertensive Enzephalopathie beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Studie zur Aufrechterhaltung der Wirksamkeit mit Kindern und Jugendlichen wurden nach dem Absetzen von Guanfacin Anstiege des mittleren systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks von etwa 3 mmHg bzw. 1 mmHg über den ursprünglichen Ausgangswert hinaus beobachtet. Die individuellen Anstiegswerte können jedoch auch über den durchschnittlichen Veränderungen liegen. Die Blutdruckanstiege wurden bei einigen Patienten am Ende der Nachuntersuchungsphase beobachtet, deren Dauer zwischen 3 und 26 Wochen nach Gabe der letzten Dosis lag (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Erwachsene Patienten

Guanfacin wurde bei Erwachsenen mit ADHS nicht untersucht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu den Anzeichen und Symptomen einer Überdosierung gehören Hypotonie, initiale Hypertonie, Bradykardie, Lethargie und Atemdepression. Nach einer Überdosierung von Guanfacin um das 3-Fache der empfohlenen Tagesdosis wurde auch hämodynamische Instabilität beobachtet. Die

Behandlung einer Guanfacin-Überdosierung sollte eine Überwachung auf diese Anzeichen und Symptome und entsprechende Therapiemaßnahmen einschließen.

Pädiatrische Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren je einschließlich), die Lethargie zeigen, sollten für bis zu 24 Stunden auf die Entwicklung von schwerwiegenderen Toxizitätserscheinungen, wie u. a. Koma, Bradykardie oder Hypotonie, beobachtet werden, weil die Möglichkeit besteht, dass diese Symptome verzögert auftreten.

Die Behandlung einer Überdosierung kann eine Magenspülung beinhalten, wenn diese bald nach der Einnahme des Arzneimittels durchgeführt wird. Zur Begrenzung der Resorption ist die Gabe von Aktivkohle sinnvoll. Guanfacin kann durch Dialyse nur zu 2,4 % und damit nicht in klinisch bedeutsamen Mengen aus dem Körper entfernt werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertonika, antiadrenerge Mittel, zentral wirkend, ATC-Code: C02AC02

Wirkmechanismus

Guanfacin ist ein selektiver α_{2A} -adrenerger Rezeptor-Agonist mit einer 15-20 Mal höheren Affinität für diesen Rezeptor-Subtyp als für α_{2B} - oder α_{2C} -Subtypen. Guanfacin ist kein Stimulans. Der Wirkmechanismus von Guanfacin bei der Behandlung von ADHS ist nicht vollständig geklärt. Präklinische Forschungen deuten darauf hin, dass Guanfacin die Signalübertragung im präfrontalen Kortex und in den Basalganglien durch eine direkte Modifikation der synaptischen Noradrenalin-Übertragung an den α_2 -Adrenozeptoren verändert.

Pharmakodynamische Wirkungen

Guanfacin ist ein bekanntes Antihypertensivum. Durch die Stimulation der α_{2A} -adrenergen Rezeptoren bewirkt Guanfacin eine Reduktion der sympathischen Nervenimpulse vom vasomotorischen Zentrum zum Herzen und zu den Blutgefäßen. Dies führt zu einer Abnahme des peripheren Gefäßwiderstandes und des Blutdrucks und zu einer Senkung der Herzfrequenz.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirkungen von Guanfacin in der ADHS-Behandlung wurden in 5 kontrollierten Studien an Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren), 3 kontrollierten Kurzzeitstudien an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, 1 kontrollierten Kurzzeitstudie an Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren und 1 randomisierten klinischen Prüfung zum Arzneimittelentzug an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren untersucht. Alle Teilnehmer erfüllten die Kriterien des DSM-IV-TR für ein ADHS. Die Mehrheit der Patienten erreichte eine optimierte Dosis zwischen 0,05 und 0,12 mg/kg/Tag.

In der Phase-3-Zulassungsstudie SPD503-316 wurden 337 Patienten im Alter von 6-17 Jahren untersucht, um die Sicherheit und Wirksamkeit einer einmal täglichen Gabe (Kinder: 1-4 mg/Tag, Jugendliche: 1-7 mg/Tag) zu bewerten. In dieser 12-wöchigen (6-12 Jahre) oder 15-wöchigen (13-17 Jahre) randomisierten, doppelblinden, placebo- und verumkontrollierten (Atomoxetin) Dosistitrationsstudie mit Parallelgruppen zeigte Guanfacin eine signifikant größere Wirksamkeit als das Placebo auf die Symptome des ADHS, wie aus den Prüferbewertungen auf der ADHS-Bewertungsskala (ADHD-RS) hervorging. Die ADHS-Bewertungsskala ist ein Maß für die Hauptsymptome des ADHS. Die Ergebnisse für den primären Endpunkt der Studie sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5. Zusammenfassung der primären Wirksamkeitsparameter für Studie: SPD503-316: ADHD-RS-IV

Behandlungsgruppen	N	Baseline-ADHD-RS-IV (SD)	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (SD)	Unterschied gegenüber Placebo (95 % KI) <i>Effektgröße</i>	Responder	Unterschied gegenüber Placebo (95 % KI)
Guanfacin	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)
Atomoxetin	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)	NZ	42,3 %	NZ

Die Ergebnisse der sekundären Endpunkte stimmten mit denen des primären Endpunkts überein. Die prozentualen Anteile der Patienten, welche die Ansprechkriterien erfüllten (≥ 30 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert beim ADHD-RS-IV-Gesamtscore und ein CGI-I-Wert von 1 oder 2) betragen 64,3 % für Guanfacin, 55,4 % für Atomoxetin und 42,3 % für Placebo. Guanfacin zeigte auch eine signifikante Besserung bei der Lernleistung, beim schulischen Verhalten sowie beim Verhalten in der Familie, wie die gemessenen WFIRS-P-Werte belegten.

Ferner wurde eine 15-wöchige, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Dosisoptimierungsstudie (SPD503-312) an Jugendlichen im Alter von 13–17 Jahren ($n=314$) durchgeführt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Guanfacin (1–7 mg/Tag) bei der ADHS-Behandlung zu bestätigen. Guanfacin zeigte eine signifikant größere Besserung des ADHD-RS-IV-Gesamtscores im Vergleich zu Placebo. Mit Guanfacin behandelte Patienten befanden sich am Endpunkt der Studie in Bezug auf das Funktionsergebnis in einem statistisch signifikant besseren Zustand als die mit Placebo behandelten Patienten, wie die CGI-S-Messung (*Global Clinical Impression of Severity*; Skala zur Erhebung des globalen klinischen Eindrucks des Schweregrades) zeigte. Die Überlegenheit (statistische Signifikanz) gegenüber Placebo in den Domänen Familie, Schule und Lernen des WFIRS-P-Score wurde in dieser Studie nicht nachgewiesen.

Studie (SPD503-315) war eine 41-wöchige Studie zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit einer Erhaltungstherapie, die eine offene Phase (bis zu 13 Wochen), gefolgt von einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Absetzphase (bis zu 26 Wochen) umfasste und an pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren je einschließlich) durchgeführt wurde ($n=526$ in der offenen Phase und $n=315$ in der doppelblinden randomisierten Absetzphase) und die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer einmal täglichen Gabe von Guanfacin (Kinder: 1-4 mg/Tag, Jugendliche: 1-7 mg/Tag) in der ADHS-Behandlung bewertete. Guanfacin war dem Placebo bei der langfristigen Erhaltungstherapie von Kindern und Jugendlichen mit ADHS überlegen, wie die Messungen des kumulativen Behandlungsversagens zeigten (49,3 % für Guanfacin und 64,9 % für Placebo, $p = 0,006$). Ein Behandlungsversagen war definiert als ein Anstieg des ADHD-RS-IV-Gesamtscores um ≥ 50 % und ein Anstieg des CGI-S-Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zu den entsprechenden Scores beim Baseline-Besuch der Doppelblindphase. Am Ende der doppelblinden Behandlung zeigte ein signifikant größerer Anteil von Patienten in der Guanfacin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein unauffälliges Verhalten oder eine Borderline-Störung, wie die Messungen auf der CGI-S-Skala (Global Clinical Impression of Severity) belegten, die auch eine Bewertung der Funktionsfähigkeit einschlossen. Die Überlegenheit (statistische Signifikanz) gegenüber Placebo im Hinblick auf die Domänen Verhalten in Familie und Schule und Lernen des WFIRS-P-Scores konnte in dieser Studie nicht übereinstimmend nachgewiesen werden.

Ähnliche Ergebnisse für die Wirksamkeit von Guanfacin in der ADHS-Behandlung wurden in 2 randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Monotherapie-Studien mit Gabe einer Fixdosis (Bereich 1-4 mg/Tag) an pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren je einschließlich) erzielt. Studie SPD503-301 und SPD503-304 waren 8- bzw. 9-wöchige Studien, die beide in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurden. In beiden Studien zeigte Guanfacin im Vergleich zu Placebo eine signifikant größere Besserung in Bezug auf die Veränderung des Scores der ADHS-Bewertungsskala (ADHD-RS-IV) zwischen Ausgangswert und Abschlussbeurteilung während

der Behandlung (die Placebo-adjustierte Abnahme des nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS) bestimmten Mittelwerts lag zwischen 5,4 und 10,0; $p < 0,02$).

Studie SPD503-314 wurde an Kindern im Alter von 6-12 Jahren durchgeführt, um die Wirksamkeit einer einmal täglich entweder morgens oder abends verabreichten Dosis von Guanfacin (1-4 mg) zu bewerten. Bei dieser Studie handelte es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Dosisoptimierungsstudie von 9 Wochen Dauer, die in den Vereinigten Staaten und in Kanada durchgeführt wurde. Die Symptome des ADHS wurden anhand der Veränderung der Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 8 (Abschlussbeurteilung während Behandlung) auf der ADHS-Bewertungsskala (ADHD-RS-IV) bewertet. Guanfacin zeigte eine signifikant größere Besserung im Vergleich zu Placebo, unabhängig von der Tageszeit (morgens oder abends) der Einnahme (Placebo-adjustierter Unterschied zwischen den nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS) bestimmten Mittelwerten: -9,4 bei morgendlicher Einnahme und -9,8 bei abendlicher Einnahme; $p < 0,001$).

Gleichzeitige Anwendung mit Psychostimulanzien

Die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung mit Psychostimulanzien wurde in einer Studie zur zusätzlichen Gabe von Guanfacin bei Patienten untersucht, die teilweise auf Psychostimulanzien angesprochen hatten. Die Studie wurde als 9-wöchige doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische klinische Prüfung zur Dosisoptimierung durchgeführt. Sie war dazu angelegt, die Wirksamkeit und Sicherheit von Guanfacin (1, 2, 3 und 4 mg/Tag) zu bewerten, wenn es gleichzeitig mit langwirksamen Psychostimulanzien (Amphetamin, Lisdexamfetamin, Methylphenidat, Dexmethylphenidat) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren mit der Diagnose ADHS angewendet wurde, die nur suboptimal teilweise auf Psychostimulanzien angesprochen haben. Ein suboptimales Ansprechen war definiert als ein ADHD-RS-IV-Gesamtscore von ≥ 24 und ein CGI-S-Score ≥ 3 beim Screening und bei der Ausgangswernerhebung. Die primäre Wirksamkeitsbeurteilung war der ADHD-RS-IV-Gesamtscore.

Die Ergebnisse zeigten, dass die zusätzlich mit Guanfacin behandelten Patienten eine größere Besserung auf der ADHD-RS-IV erreichten als Patienten mit zusätzlicher Placebo-Gabe (20,7 (12,6) Punkte vs. 15,9 (11,8); Unterschied: 4,9; 95 % KI 2,6; 7,2). Im Hinblick auf das anhand der ADHD-RS-IV erhobene Ansprechen wurden keine Altersunterschiede beobachtet.

Studie zu ADHS mit oppositionellen Symptomen

Studie SPD503-307 war eine 9-wöchige, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Dosisoptimierung mit Guanfacin (1-4 mg/Tag), die an Kindern im Alter von 6-12 Jahren mit ADHS und oppositionellen Symptomen durchgeführt wurde ($n=217$). Die oppositionellen Symptome wurden bewertet als Veränderung des Scores der Oppositional Subscale der Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form (CPRS-R:L) vom Ausgangswert bis zum Endpunkt. Die Ergebnisse zeigen eine statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) größere mittlere Abnahme der Scores am Endpunkt im Vergleich zum Ausgangswert (was auf eine Besserung hinweist) auf der Oppositional Subscale der CPRS-R:L in der Guanfacin-Gruppe im Vergleich zu Placebo (10,9 Punkte vs. 6,8 für Guanfacin vs. Placebo), bei einer Effektgröße von 0,6 ($p < 0,001$). Diese Abnahmen stellen eine prozentuale Reduktion um 56 % vs. 33 % für Guanfacin vs. Placebo dar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Guanfacin wird rasch resorbiert und die Spitzenkonzentrationen im Plasma werden bei pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren je einschließlich) etwa 5 Stunden nach der oralen Anwendung erreicht. Bei Erwachsenen stieg die mittlere Exposition gegenüber Guanfacin ($C_{\max} \sim 75\%$ und $AUC \sim 40\%$), wenn Guanfacin zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wurde und nicht auf nüchternen Magen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

Unabhängig von der Wirkstoffkonzentration wird Guanfacin in moderatem Umfang (zu etwa 70 %) an Plasmaproteine gebunden.

Biotransformation

Guanfacin wird über eine CYP3A4/5-vermittelte Oxidation mit Sulfatierung und Glucuronidierung als anschließenden Phase-II-Reaktionen verstoffwechselt. Der im Blut auftretende Hauptmetabolit ist 3-OH-Guanfacinsulfat, das pharmakologisch inaktiv ist.

Guanfacin ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5 und die Exposition wird von CYP3A4- und CYP3A5-Induktoren und -Inhibitoren beeinflusst. In menschlichen Lebermikrosomen zeigte Guanfacin keine Hemmung der Aktivitäten der anderen wichtigen Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 oder CYP3A5); Guanfacin ist vermutlich auch kein Induktor von CYP3A, CYP1A2 und CYP2B6.

Transporterproteine

Studien *in vitro* haben gezeigt, dass Guanfacin ein Substrat von OCT1 und OCT2, jedoch nicht von BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2 ist. Guanfacin ist kein Inhibitor von BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 oder MATE2K, jedoch ein Inhibitor von MATE1. Es kann bei Maximalkonzentrationen in einer Pfortader ein Inhibitor von OCT1 sein.

Elimination

Guanfacin wird über die Nieren mittels Filtration und aktiver Sekretion sowie über die Leber ausgeschieden. Die aktive renale Sekretion wird durch den OCT2-Transporter vermittelt. Mindestens 50 % der Ausscheidung von Guanfacin erfolgt über die Leber. Die renale Ausscheidung ist der Haupteliminationsweg (80 %), wobei die Muttersubstanz für 30 % der Radioaktivität im Urin verantwortlich ist. Die im Urin ausgeschiedenen Hauptmetaboliten waren 3-Hydroxy-Guanfacinglucuronid, Guanfacindihydrodiol und 3-Hydroxyguanfacinsulfat. Die Eliminationshalbwertszeit von Guanfacin liegt bei etwa 18 Stunden.

Die Pharmakokinetik von Guanfacin bei Kindern (6 bis 12 Jahre) und Jugendlichen (13 bis 17 Jahre) mit ADHS und gesunden erwachsenen Probanden ist vergleichbar.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine Studien mit Guanfacin an Kindern unter 6 Jahren mit ADHS durchgeführt.

Die systemische Exposition gegenüber Guanfacin ist bei Männern und Frauen, die mit derselben mg/kg-Dosis behandelt werden, vergleichbar.

Formale pharmakokinetische Untersuchungen zur Ethnie wurden nicht durchgeführt. Es gibt keine Anhaltspunkte für einen Einfluss der Ethnie auf die Pharmakokinetik von Guanfacin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Studien von 78 Wochen Dauer an Mäusen, die mit Dosen von bis zu 10 mg/kg/Tag behandelt wurden, wurde keine karzinogene Wirkung beobachtet. Bei männlichen Ratten wurde unter der Behandlung mit 5 mg/kg/Tag Guanfacin über 102 Wochen eine signifikante Zunahme der Inzidenz von Adenomen der Inselzellen des Pankreas beobachtet, aber nicht bei weiblichen Ratten. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

Guanfacin erwies sich in einer Reihe von Testmodellen, darunter der Ames-Test und ein chromosomaler Aberrationstest *in vitro*, als nicht genotoxisch.

Bei Tieren (Ratte, Hund) unter der Behandlung mit Guanfacin beobachtete allgemeine Toxizitätserscheinungen waren eine Verlängerung des nicht korrigierten QT-Intervalls (Herz), Milzatrophy und eine Abnahme der weißen Blutzellen, Beeinträchtigungen der Leberfunktion – mit Erhöhung von Bilirubin und ALT, Darmreizung und -entzündung, Creatininanstieg und erhöhte Harnstoff-Stickstoff-Werte im Blut (Niere) sowie Hornhauttrübung (Auge) nur bei Ratte und Maus, alveolare Makrophageninfiltration und Pneumonitis sowie reduzierte Spermatogenese.

In einer Fertilitätsstudie an weiblichen Ratten wurden nach Dosen des bis zu 22-Fachen der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis auf mg/m²-Basis keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Eine Wirkung auf die Fertilität männlicher Tiere wurde nach einer Dosis von 8 mg/kg/Tag, der niedrigsten getesteten Dosis, festgestellt, die dem 10,8-Fachen der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von 0,12 mg/kg auf der Basis von mg/m² entspricht. Auf Grund des Fehlens von brauchbaren toxikokinetischen Daten war kein Vergleich mit der klinischen Exposition beim Menschen möglich.

Guanfacin zeigte bei Mäusen und Ratten eine Toxizität auf die embryofetale Entwicklung (NOAEL 0,5 mg/kg/Tag) und ebenso bei Kaninchen (NOAEL 3,0 mg/kg/Tag) bei einer Toxizität für die Muttertiere. Auf Grund des Fehlens von brauchbaren toxikokinetischen Daten war kein Vergleich mit der klinischen Exposition beim Menschen möglich.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)
Lactose-Monohydrat
Povidon
Crospovidon Typ A
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat
Polysorbat 80
Fumarsäure
Glyceroldibehenat (Ph.Eur.)

3 mg und 4 mg Retardtabletten enthalten außerdem:

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Blisterstreifen bestehen aus 2 Schichten, einer durchsichtigen steifen Tiefziehfolie, die mit PCTFE auf eine PVC-Folie laminiert ist und an der eine Durchdrück-Aluminiumfolie angebracht ist. Die Blisterpackungen sind in Pappschachteln verpackt.

Intuniv 1 mg Retardtabletten

Packungsgrößen: 7 oder 28 Tabletten.

Intuniv 2 mg Retardtabletten

Packungsgrößen: 7, 28 oder 84 Tabletten.

Intuniv 3 mg Retardtabletten

Packungsgrößen: 28 oder 84 Tabletten.

Intuniv 4 mg Retardtabletten

Packungsgrößen: 28 oder 84 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland
medinfoEMEA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

Intuniv 1 mg Retardtabletten

EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg Retardtabletten

EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg Retardtabletten

EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg Retardtabletten

EU/1/15/1040/008-009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. September 2015

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juni 2020

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

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

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte [Periodic Safety Update Reports (PSURs)]**

Die Anforderungen an die Einreichung von PSURs für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen (MAH) führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können, oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

- **Zusätzliche Maßnahmen zur Risikominimierung**

1. Vor der Markteinführung von Intuniv in jedem Mitgliedsstaat sind vom Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen Inhalt und Format des Schulungsprogramms, einschließlich Kommunikationsmedien, Distributionsmodalitäten und andere Aspekte des Programms mit der jeweils zuständigen nationalen Behörde abzustimmen.

2. Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen muss sicherstellen, dass nach den Gesprächen und nach Abstimmung mit der jeweils zuständigen nationalen Behörde in jedem Mitgliedsstaat, in dem Intuniv auf den Markt gebracht wird, alle Ärzte, bei denen mit der Verordnung von Intuniv zu rechnen ist, mit einem Benachrichtigungsschreiben über den Zugang zu folgendem Informationsmaterial in Kenntnis gesetzt werden bzw. dieses erhalten:

- Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) und Gebrauchsinformation,
- Schulungsmaterial für Ärzte (einschließlich Checkliste für verordnende Ärzte).

Das Schulungsmaterial und die Checkliste für verordnende Ärzte sollen insbesondere folgende wichtige Punkte enthalten:

- Informationen über die mit Intuniv verbundenen Risiken wie Bradykardie, Synkope, Hypotonie/Blutdruckabfall, Blutdruckanstieg nach Absetzen des Arzneimittels, Sedierungsereignisse und Gewichtszunahme;
- Eine Checkliste zur Ermittlung von Patienten mit einem Risiko für schwerwiegende Nebenwirkungen vor Einleitung der Intuniv-Therapie;
- Eine Checkliste für die fortlaufende Überwachung und das Sicherheitsmanagement von Patienten, einschließlich der Titrationsphase während der Intuniv-Therapie;
- Tabelle für die fortlaufende Überwachung (Vitalparameter, Körpergröße, Körpergewicht) von Patienten während der Intuniv-Therapie.
- Eine Checkliste für das Absetzen der Therapie mit Guanfacin, einschließlich einer Überwachung von Blutdruck und Puls der Patienten während der Abtitrierung.

- **Verpflichtung zur Durchführung von Maßnahmen nach der Zulassung**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen schließt innerhalb des festgelegten Zeitrahmens folgende Maßnahmen ab:

Beschreibung	Fällig am
SHP503-401: Zur Untersuchung der langfristigen Sicherheit (insbesondere der Wirkungen auf die neurokognitive Funktion) von Intuniv bei Kindern und Jugendlichen mit ADHS im Alter von 6-17 Jahren soll der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen die Ergebnisse einer nach einem vereinbarten Prüfplan durchgeführten vergleichenden Sicherheitsstudie vorlegen.	Einreichung des Studienabschlussberichts: 31. August 2024

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intuniv 1 mg Retardtabletten
Guanfacin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 1 mg Guanfacin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Retardtabletten
28 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Tablette im Ganzen schlucken. Nicht zerkauen, zerdrücken oder zerkleinern.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1040/001 7 Retardtabletten
EU/1/15/1040/002 28 Retardtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Intuniv 1 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intuniv 1 mg Retardtabletten
Guanfacin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (als Logo des pharmazeutischen
Unternehmers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intuniv 2 mg Retardtabletten
Guanfacin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 2 mg Guanfacin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

7 Retardtabletten
28 Retardtabletten
84 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Tablette im Ganzen schlucken. Nicht zerkauen, zerdrücken oder zerkleinern.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1040/003 7 Retardtabletten
EU/1/15/1040/004 28 Retardtabletten
EU/1/15/1040/005 84 Retardtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Intuniv 2 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intuniv 2 mg Retardtabletten
Guanfacin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (als Logo des pharmazeutischen
Unternehmers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intuniv 3 mg Retardtabletten
Guanfacin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 3 mg Guanfacin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. **Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.**

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Retardtabletten
84 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Tablette im Ganzen schlucken. Nicht zerkauen, zerdrücken oder zerkleinern.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1040/006 28 Retardtabletten
EU/1/15/1040/007 84 Retardtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Intuniv 3 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intuniv 3 mg Retardtabletten
Guanfacin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (als Logo des pharmazeutischen
Unternehmers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intuniv 4 mg Retardtabletten
Guanfacin

2. WIRKSTOFF(E)

Eine Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 4 mg Guanfacin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Lactose. Siehe Packungsbeilage für weitere Informationen.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

28 Retardtabletten
84 Retardtabletten

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.

Zum Einnehmen.

Tablette im Ganzen schlucken. Nicht zerkauen, zerdrücken oder zerkleinern.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/15/1040/008 28 Retardtabletten
EU/1/15/1040/009 84 Retardtabletten

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Intuniv 4 mg

17. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – 2D-BARCODE

2D-Barcode mit individuellem Erkennungsmerkmal.

18. INDIVIDUELLES ERKENNUNGSMERKMAL – VOM MENSCHEN LESBARES FORMAT

PC
SN
NN

MINDESTANGABEN AUF BLISTERPACKUNGEN ODER FOLIENSTREIFEN

BLISTERPACKUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intuniv 4 mg Retardtabletten
Guanfacin

2. NAME DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (als Logo des pharmazeutischen
Unternehmers)

3. VERFALLDATUM

Verw. bis

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.

5. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Intuniv 1 mg Retardtabletten
Intuniv 2 mg Retardtabletten
Intuniv 3 mg Retardtabletten
Intuniv 4 mg Retardtabletten
Guanfacin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt, Apotheker oder das medizinische Fachpersonal.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.
- Der Text dieser Packungsbeilage ist so formuliert, dass er sich an die Person richtet, die das Arzneimittel einnimmt und diese Packungsbeilage liest. Wenn Sie dieses Arzneimittel Ihrem Kind geben, ersetzen Sie bitte überall „Sie“ durch „Ihr Kind“.

Was in dieser Packungsbeilage steht:

1. Was ist Intuniv und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Intuniv beachten?
3. Wie ist Intuniv einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Intuniv aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Intuniv und wofür wird es angewendet?

Was ist Intuniv?

Intuniv enthält den Wirkstoff Guanfacin. Dieses Arzneimittel gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, welche auf die Aktivität des Gehirns einwirken. Es kann dazu beitragen, Ihre Aufmerksamkeit und Konzentrationsfähigkeit zu verbessern und Ihre Impulsivität und Hyperaktivität zu verringern.

Wofür wird Intuniv angewendet?

Dieses Arzneimittel wird zur Behandlung der „Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung“ (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren angewendet, deren gegenwärtige Behandlung mit Stimulanzien (den Organismus anregende Arzneimittel) nicht geeignet ist und/oder deren gegenwärtige Medikation die ADHS-Symptome nicht ausreichend kontrollieren kann.

Dieses Arzneimittel wird im Rahmen eines Behandlungsprogramms angewendet, zu dem in der Regel Folgendes gehört:

- Psychotherapie
- Pädagogische Therapie
- Soziale Therapie

Über ADHS

Für Menschen mit ADHS ist es schwer:

- still zu sitzen,
- sich zu konzentrieren.

ADHS kann zu Problemen im Alltag führen. Kinder und Jugendliche mit ADHS können Schwierigkeiten haben zu lernen oder ihre Hausaufgaben zu erledigen. Ihnen fällt es schwer, sich zuhause, in der Schule oder an anderen Orten angebracht zu verhalten.

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Intuniv beachten?

Intuniv darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Guanfacin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen:

- Wenn Sie einen niedrigen oder hohen Blutdruck haben, an Herzproblemen leiden oder wenn in der Vorgeschichte Ihrer Familie Herzerkrankungen aufgetreten sind.
- Wenn Sie vor kurzem einen Ohnmachtsanfall hatten.
- Wenn Sie Selbsttötungsgedanken oder Selbsttötungsgefühle haben.
- Wenn Sie an einer anderen psychiatrischen Störung leiden.

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen und:

- Wenn Sie aggressive Gefühle oder aggressives Verhalten bei sich feststellen.
- Wenn Sie Suizidgedanken oder -gefühle haben.

Intuniv kann, wenn es über längere Zeit eingenommen wird, einen Einfluss auf Ihr Körpergewicht und Ihre Körpergröße haben. Ihr Arzt wird daher Ihr Wachstum überwachen.

Sie dürfen die Einnahme von Intuniv nicht abbrechen, ohne vorher mit Ihrem Arzt gesprochen zu haben. Wenn Sie die Einnahme von Intuniv abrupt abbrechen, können bei Ihnen Absetzerscheinungen wie eine höhere Herzfrequenz und Bluthochdruck auftreten (siehe Abschnitt 4).

Wenn einer der oben genannten Umstände auf Sie zutrifft (oder Sie nicht sicher sind, ob dies der Fall ist), sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen. Dies ist wichtig, weil dieses Arzneimittel diese Probleme verschlimmern kann. Ihr Arzt wird Routineuntersuchungen bei Ihnen durchführen, um zu überprüfen, wie sich dieses Arzneimittel auf Sie auswirkt.

Kinder (unter 6 Jahren) und Erwachsene (ab 18 Jahren)

Dieses Arzneimittel sollte nicht bei Kindern unter 6 Jahren und bei Erwachsenen ab 18 Jahren angewendet werden, weil nicht bekannt ist, ob es wirkt und sicher ist.

Kontrolluntersuchungen durch Ihren Arzt während der Einnahme von Intuniv

Bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, wird Ihr Arzt überprüfen, dass dieses Arzneimittel für Sie unbedenklich ist und dass es Ihnen helfen wird. Während der Behandlung wird Ihr Arzt diese Kontrolluntersuchungen in wöchentlichen Abständen wiederholen, während Sie auf die für Sie richtige Dosis eingestellt werden sowie immer dann, wenn eine Dosisanpassung vorgenommen wurde. Im Lauf des ersten Behandlungsjahres erfolgen diese Untersuchungen mindestens alle 3 Monate und später mindestens zweimal jährlich. Diese Kontrolluntersuchungen können Folgendes beinhalten:

- Kontrolle Ihres Blutdrucks und Ihrer Herzfrequenz und andere Untersuchungen Ihres Herzens, falls erforderlich
- Überprüfung Ihres Ansprechens auf die Behandlung und insbesondere, ob es durch die Behandlung bei Ihnen zu Schläfrigkeit oder Benommenheit kommt
- Kontrolle Ihres Körpergewichts und Ihrer Körpergröße.

Wenn Sie sich nach der Einnahme dieses Arzneimittels über rund 6 Wochen nicht besser oder gar schlechter fühlen und starke Schläfrigkeit oder Benommenheit auftreten, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Ihr Arzt wird dann ggf. Ihre Behandlung nochmals überdenken.

Einnahme von Intuniv zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden. Das sollten Sie deshalb tun, weil Intuniv und einige andere Arzneimittel sich gegenseitig beeinflussen können.

Insbesondere sollten Sie Ihren Arzt oder Apotheker informieren, wenn Sie eines der folgenden Arzneimittel einnehmen bzw. anwenden:

- Arzneimittel zur Senkung Ihres Blutdrucks (Antihypertensiva)
- Arzneimittel zur Behandlung von Epilepsie wie z. B. Valproinsäure
- Arzneimittel, die zu Schläfrigkeit führen (Sedativa)
- Arzneimittel zur Behandlung von psychischen Störungen (Benzodiazepine, Barbiturate und Antipsychotika)
- Arzneimittel, die Einfluss darauf haben können, wie Intuniv über die Leber aus dem Körper entfernt wird (siehe nachstehende Tabelle).

Arzneimittel	Zur Behandlung von:
Aprepitant	Übelkeit und Schwindel
Atazanavir, Efavirenz, Etravirin, Fosamprenavir, Indinavir, Nevirapin, Ritonavir, Saquinavir	HIV-Infektion
Ciprofloxacin, Chloramphenicol, Clarithromycin, Erythromycin, Rifabutin, Rifampicin, Telithromycin	Bakterielle Infektionen
Fluconazol, Itraconazol, Posaconazol, Ketoconazol	Pilzinfektionen
Crizotinib, Imatinib	Krebs
Diltiazem, Verapamil	Herz-Kreislauf-Erkrankungen
Boceprevir, Telaprevir	Virushepatitis
Suboxone	Drogenabhängigkeit
Bosentan	Herz-Kreislauf-Erkrankungen (z. B. Verengung der Blutgefäße in der Lunge)
Carbamazepin, Oxcarbazepin, Phenobarbital, Phenytoin, Primidon	Epilepsiekontrolle

Arzneimittel	Zur Behandlung von:
Modafinil	Ein Arzneimittel, das die Aufmerksamkeit fördert und zur Behandlung von Schlafstörungen angewendet wird.
Johanniskraut	Ein pflanzliches Arzneimittel zur Behandlung von Depressionen.

Wenn eine der obigen Möglichkeiten auf Sie zutrifft oder Sie nicht sicher sind, sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie dieses Arzneimittel einnehmen.

Einnahme von Intuniv zusammen mit Nahrungsmitteln, Getränken und Alkohol

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht zu einer fetthaltigen Mahlzeit (z. B. zu einem fettreichen Frühstück) ein, da dies die Wirkung des Arzneimittels beeinflussen kann.
- Trinken Sie keinen Grapefruitsaft, wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, denn er kann einen Einfluss auf die Wirkung des Arzneimittels haben.
- Trinken Sie keinen Alkohol, wenn Sie dieses Arzneimittel einnehmen, denn dies kann zu Schläfrigkeit oder Benommenheit führen.

Schwangerschaft und Stillzeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen, schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat.

- Nehmen Sie dieses Arzneimittel nicht ein, wenn Sie schwanger sind oder keine Empfängnisverhütungsmittel anwenden. Es ist nicht bekannt, ob Intuniv einen Einfluss auf Ihr ungeborenes Baby hat.
- Stillen Sie Ihr Kind nicht, während Sie Intuniv einnehmen, es sei denn, Ihr Arzt hat es Ihnen ausdrücklich gestattet.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Während der Einnahme dieses Arzneimittels kann Ihnen unter Umständen schwindelig werden oder Sie fühlen sich benommen. Dies ist besonders zu Beginn der Behandlung der Fall und diese Symptome können 2 bis 3 Wochen und möglicherweise auch länger anhalten. Wenn Sie diese Symptome haben, führen Sie keine Fahrzeuge, fahren Sie nicht Rad und benutzen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen und nehmen Sie an keinen Aktivitäten teil, die mit einer Verletzungsgefahr verbunden sind, bis Sie wissen, wie sich dieses Arzneimittel auf Sie auswirkt. Es wurde auch über Bewusstlosigkeit berichtet, aber dies ist keine häufige Wirkung.

Intuniv enthält Lactose:

Lactose ist eine Zuckerart. Bitte nehmen Sie Intuniv erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie unter einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

Intuniv enthält Natrium:

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h. es ist nahezu „natriumfrei“.

3. Wie ist Intuniv einzunehmen?

Ihre Behandlung beginnt unter der Aufsicht eines Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt oder Apotheker ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind.

Im Rahmen Ihrer Behandlung wird Ihr Arzt Sie während Ihrer Einstellung auf die für Sie richtige Dosis und/oder nach einer Anpassung der Dosis streng überwachen, um zu sehen, wie Intuniv sich auf Sie auswirkt.

Wie viel ist einzunehmen?

- Ihr Arzt wird die Behandlung mit 1 mg pro Tag beginnen. Er kann Ihre Dosis je nach Ihrem Körpergewicht und je nach der Wirkung, die Intuniv bei Ihnen hat, erhöhen, aber nicht um mehr als 1 mg pro Woche. Je nach Ihrem Ansprechen auf die Behandlung kann Ihr Arzt die Dosis auch langsamer erhöhen. Die empfohlene Erhaltungsdosis liegt zwischen 0,05 und 0,12 mg pro kg Körpergewicht pro Tag.
- Zu Behandlungsbeginn werden Sie unter Umständen nicht sofort eine Wirkung merken. Manche Patienten stellen eine Besserung nach der ersten Woche fest, aber es kann auch länger dauern.
- Ihre Tagesdosis wird zwischen 1 und 7 mg liegen, je nach Ihrem Alter und Ihrem Ansprechen auf die Intuniv-Behandlung, aber sie beträgt nicht mehr als 7 mg.

Wie ist Intuniv einzunehmen?

- Dieses Arzneimittel muss einmal täglich, entweder morgens oder abends, eingenommen werden.
- Es kann mit oder ohne Mahlzeit eingenommen werden, aber es soll nicht zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit (z. B. einem fettreichen Frühstück) eingenommen werden.
- Schlucken Sie die Tablette im Ganzen mit etwas Wasser oder einer anderen Flüssigkeit (aber nicht mit Grapefruitsaft).
- Die Tablette darf nicht zerkleinert, zerdrückt oder zerkaut werden, weil dies die Wirkung der Tablette beeinträchtigt. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie die Tablette nicht im Ganzen schlucken können.

Dauer der Behandlung

Wenn Sie Intuniv länger als ein Jahr einnehmen müssen, wird Ihr Arzt Ihr Ansprechen auf die Behandlung überwachen. Er kann das Arzneimittel auch für kurze Zeit absetzen, in der Regel während der Schulferien. Dies wird zeigen, ob Sie das Arzneimittel weiter einnehmen müssen.

Wenn Sie eine größere Menge von Intuniv eingenommen haben, als Sie sollten

Wenn Sie mehr von Intuniv eingenommen haben, als Sie sollten, wenden Sie sich sofort an einen Arzt oder suchen Sie das nächstgelegene Krankenhaus auf. Nehmen Sie die Arzneimittelpackung mit und sagen Sie dem Arzt, wie viel Sie von dem Arzneimittel eingenommen haben.

Folgende Wirkungen können auftreten: Blutdruckabfall oder Blutdruckanstieg, verlangsamte Herzfrequenz, verlangsamte Atemfrequenz, Müdigkeit oder Erschöpfung.

Wenn Sie die Einnahme von Intuniv vergessen haben

Wenn Sie eine Dosis vergessen haben, warten Sie bis zum nächsten Tag und nehmen Sie dann Ihre übliche Dosis ein.

- Wenn Sie zwei oder mehr Dosen vergessen haben, sprechen Sie mit Ihrem Arzt, denn möglicherweise müssen Sie die Anwendung von Intuniv mit einer niedrigeren Dosis wieder aufnehmen.
- Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Intuniv abbrechen

Brechen Sie die Einnahme dieses Arzneimittels nicht ab, ohne vorher mit Ihrem Arzt zu sprechen.

- Wenn Sie die Einnahme dieses Arzneimittels abbrechen, kann es zu einem Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz kommen (siehe Abschnitt 4 unten).
- Wenn das Arzneimittel abgesetzt werden soll, wird Ihr Arzt Ihre Intuniv-Dosis langsam reduzieren, um etwaige Nebenwirkungen auf ein Minimum zu beschränken.

Wenn Sie weitere Fragen zur Einnahme dieses Arzneimittels haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Wenn Sie sich Sorgen machen, sprechen Sie mit Ihrem Arzt.

Wenn Sie sich während der Behandlung mit diesem Arzneimittel in irgendeiner Weise unwohl fühlen, wenden Sie sich sofort an einen Erwachsenen.

Schwerwiegende Nebenwirkungen

Folgende schwerwiegende Nebenwirkungen wurden gemeldet: Benommenheit (Sedierung), Schwindel (Hypotonie), verlangsamte Herzfrequenz (Bradykardie). Schwächeanfall oder Bewusstseinsverlust (Kreislaufkollaps). hoher Blutdruck bei abruptem Absetzen von Intuniv als eine schwerwiegende, absetzbedingte Nebenwirkung; mögliche Symptome sind Kopfschmerz, Verwirrtheit, Nervosität, Erregung und Zittern (hypertensive Enzephalopathie).

Einige dieser Nebenwirkungen treten wahrscheinlich eher zu Beginn der Behandlung auf und verschwinden im weiteren Verlauf der Behandlung wieder. Wenn Sie eine dieser Nebenwirkungen feststellen, wenden Sie sich sofort an Ihren Arzt.

Sonstige Nebenwirkungen

Die folgenden Nebenwirkungen wurden gemeldet:

Sehr häufig (kann mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Schläfrigkeit (Somnolenz)
- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- Magen- bzw. Bauchschmerzen.

Häufig (kann bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen)

- Niedrige Herzfrequenz
- Blutdruckabfall
- Ruhelosigkeit oder Reizbarkeit
- Schlaflosigkeit (Insomnie) oder Schlafstörungen (Aufwachen mitten in der Nacht) oder Alpträume
- Depressionen, Angst oder Stimmungsschwankungen (Affektlabilität)
- Antriebslosigkeit (Lethargie)
- Gewichtszunahme
- Appetitlosigkeit
- Mundtrockenheit
- Bettnässen (Enuresis)
- Übelkeit oder Erbrechen
- Durchfall, Bauchbeschwerden oder Verstopfung

- Blutdruckabfall beim Aufstehen (orthostatische Hypotonie)
- Hautausschlag.

Gelegentlich (kann bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen)

- Allergische Reaktion (Überempfindlichkeit)
- Schmerzen im Brustkorb
- Verdauungsstörungen (Dyspepsie)
- Atemprobleme (Asthma)
- Schwächegefühl (Asthenie)
- Hautblässe
- Krampfanfälle
- Häufiger Harndrang (Pollakisurie)
- Aufgeregtheit
- Aggression
- Veränderung der Leberwerte im Blut (Alaninaminotransferase erhöht)
- Blutdruckanstieg
- Herzrhythmusstörungen (Sinusarrhythmie und AV-Block 1. Grades)
- Beschleunigter Herzschlag (Tachykardie)
- Verringerte Herzfrequenz
- Schwindel beim Aufstehen (orthostatischer Schwindel)
- Hautjucken (Pruritis)
- Sinnestäuschungen (optische oder akustische Halluzinationen)

Selten (kann bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen)

- Exzessives Schlafbedürfnis (Hypersomnie)
- Bluthochdruck (Hypertonie)
- Unpässlichkeit (Unwohlsein).

Sehr selten (kann bis zu 1 von 10.000 Behandelten betreffen)

- hoher Blutdruck bei abruptem Absetzen von Intuniv als eine schwerwiegende, absetzbedingte Nebenwirkung; mögliche Symptome sind Kopfschmerz, Verwirrtheit, Nervosität, Erregung und Zittern (hypertensive Enzephalopathie).

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

- Schwierigkeit, eine Erektion zu bekommen und aufrechtzuerhalten (erektiler Dysfunktion).

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen](#). Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Intuniv aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Umkarton und der Blisterpackung nach „Verwendbar bis:“ bzw. „Verw. bis“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

Verwenden Sie dieses Arzneimittel nicht, wenn die Tabletten oder die Blisterpackung beschädigt sind.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Intuniv enthält

- Eine 1 mg Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 1 mg Guanfacin.
- Eine 2 mg Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 2 mg Guanfacin.
- Eine 3 mg Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 3 mg Guanfacin.
- Eine 4 mg Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 4 mg Guanfacin.
- Die sonstigen Bestandteile sind Hypromellose 2208, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.), Lactose-Monohydrat, Povidon, Crospovidon Typ A, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumdodecylsulfat, Polysorbat 80, Fumarsäure, Glyceroldibehentat (Ph.Eur.).
- Die 3 mg und 4 mg Tabletten enthalten außerdem Indigocarmin-Aluminumsalz (E 132) und Eisen(III)-hydroxid-oxid x H₂O (E 172).

Wie Intuniv aussieht und Inhalt der Packung

Intuniv ist eine Retardtablette. Dies bedeutet, dass der Wirkstoff aus der Tablette über einen längeren Zeitraum freigesetzt wird.

Es gibt Packungen zu 7, 28 oder 84 Retardtabletten verfügbar, aber es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

- Die 1 mg Retardtabletten sind runde, weiße bis fast weiße Tabletten mit der Prägung 1MG auf der einen Seite und 503 auf der anderen.
- Die 2 mg Retardtabletten sind längliche, weiße bis fast weiße Tabletten mit der Prägung 2MG auf der einen Seite und 503 auf der anderen.
- Die 3 mg Retardtabletten sind runde, grüne, Tabletten mit der Prägung 3MG auf der einen Seite und 503 auf der anderen.
- Die 4 mg Retardtabletten sind längliche, grüne, Tabletten mit der Prägung 4MG auf der einen Seite und 503 auf der anderen.

Pharmazeutischer Unternehmer und Hersteller

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

Hersteller

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung.

België/Belgique/Belgien

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: +359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

Takeda Belgium NV
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Takeda HELLAS S.A.
Tel: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600
medinfoEMEA@takeda.com

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Weitere Informationsquellen

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.