

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

Intuniv 1 mg forðatöflur  
Intuniv 2 mg forðatöflur  
Intuniv 3 mg forðatöflur  
Intuniv 4 mg forðatöflur

## 2. INNIHALDSLÝSING

### Intuniv 1 mg forðatafla

Hver tafla inniheldur gúanfacínhydróklóríð sem jafngildir 1 mg af gúanfacíni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 22,41 mg af laktósa (sem einhýdrat).

### Intuniv 2 mg forðatafla

Hver tafla inniheldur gúanfacínhydróklóríð sem jafngildir 2 mg af gúanfacíni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 44,82 mg af laktósa (sem einhýdrat).

### Intuniv 3 mg forðatafla

Hver tafla inniheldur gúanfacínhydróklóríð sem jafngildir 3 mg af gúanfacíni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver tafla inniheldur 37,81 mg af laktósa (sem einhýdrat).

### Intuniv 4 mg forðatafla

Hver tafla inniheldur gúanfacínhydróklóríð sem jafngildir 4 mg af gúanfacíni.

### Hjálparefni með þekkta verkun

Hver 4 mg tafla inniheldur 50,42 mg af laktósa (sem einhýdrat).

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Forðatafla

### Intuniv 1 mg forðatafla

7,14 mm kringlóttar, hvítar eða beinhvítar töflur með ígreypu „1MG“ á annarri hliðinni og „503“ á hinni hliðinni.

#### Intuniv 2 mg forðatafla

12,34 mm x 6,10 mm ávalar, hvítar eða beinhvítar töflur með ígreypu „2MG“ á annarri hliðinni og „503“ á hinn hliðinni.

#### Intuniv 3 mg forðatafla

7,94 mm kringlóttar, grænar töflur með ígreypu „3MG“ á annarri hliðinni og „503“ á hinn hliðinni.

#### Intuniv 4 mg forðatafla

12,34 mm x 6,10 mm ávalar, grænar töflur með ígreypu „4MG“ á annarri hliðinni og „503“ á hinn hliðinni.

## **4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR**

### **4.1 Ábendingar**

Intuniv er ætlað til meðferðar á athyglisbresti með ofvirkni (attention-deficit hyperactivity disorder (ADHD)) hjá börnum (þ.m.t. börnum og unglingum 6-17 ára) þegar örvandi lyf henta ekki, þolast ekki eða sýnt hefur verið fram á að meðferð með þeim beri ekki árangur.

Intuniv þarf að nota sem hluta af alhliða meðferðaráætlun við ADHD sem felur yfirleitt í sér sálfræðileg-, menntunar- og félagsleg úrræði.

### **4.2 Skammtar og lyfjagjöf**

Meðferð verður að hefja undir umsjón sérfræðings í hegðunarröskunum barna og/eða unglunga.

#### Skimun fyrir meðferð

Áður en lyfinu er ávísað er nauðsynlegt að framkvæma upphafsmat til að greina sjúklinga sem eru í aukinni hættu á svefnhöfga og slævingu, lágþrýstingi og hægslætti, hjartsláttartruflunum með lengingu á QT-bili og þyngdaraukningu/hættu á offitu. Matið skal taka til ástands hjarta- og æðakerfis sjúklingsins, þ.m.t. blóðþrýstings og hjartsláttartíðni, skráningu á heildarsögu yfir lyf sem eru notuð samhliða, fyrri og núverandi aðra líkamlega og sálræna sjúkdóma eða einkenni, fjölskyldusögu um skyndilegan hjartadauða/óútskýrðan dauða auk nákvæmrar skráningar á hæð og þyngd á vaxtarlínurit fyrir upphaf meðferðar (sjá kafla 4.4).

#### Skammtar

Í upphafi meðferðar er nauðsynlegt að fari fram nákvæm skammtaaðlögun og eftirlit, þar sem klínísk framför og hætta á alvarlegum klínískt marktækum aukaverkunum (yfirlíði, lágþrýstingi, hægslætti, svefnhöfga og slævingu) tengjast skammti og útsetningu. Sjúklingum skal bent á að svefnhöfgi og slæving geta komið fram, einkum í upphafi meðferðar eða við aukningu skammta. Ef svefnhöfgi og slæving eru metin sem klínískt vandamál eða eru viðvarandi, skal íhuga skammtalækkun eða stöðvun meðferðar.

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir alla sjúklinga er 1 mg af gúanfacíni til inntöku einu sinni á dag.

Skammtinn má hækka í þrepum en ekki um meira en 1 mg á viku. Skammtar skulu aðlagðir einstaklingsbundið samkvæmt svörun sjúklings og þoli.

Ráðlagt skammtabil fyrir viðhaldsskammt með hliðsjón af svörun sjúklings og þoli er 0,05-0,12 mg/kg/dag. Ráðögð skammtaaðlögun fyrir börn og unglunga er gefin upp hér á eftir (sjá töflur 1 og 2). Framkvæma má skammtaaðlögun (hækkun eða lækkun) að hámarks þolanlegum

skammti innan ákjósanlegs þyngdarleiðréttis skammtabils sem grundvallað er á klínísku mati á svörun og þoli, á hvaða tíma sem er með viku millibili eftir upphafsskammtinn.

#### Eftirlit við skammtaaðlögun

Hafa skal eftirlit með einkennum um svefnhöfga og slævingu, lágþrýsting og hæglátt meðan á skammtaaðlögun stendur.

#### Áframhaldandi eftirlit

Á fyrsta ári meðferðarinnar skal hafa eftirlit með sjúklingnum a.m.k. á 3 mánaða fresti m.t.t.:

- Einkenna um:
  - svefnhöfga og slævingu
  - lágþrýsting
  - hæglátt
- Þyngdaraukningu/hættu á offitu

Klínískt mat er ráðlagt á þessu tímabili. Í kjölfarið skal hefja 6 mánaða eftirlit með tíðara eftirliti við allar skammtabreytingar (sjá kafla 4.4).

Tafla 1

Áætlun fyrir skammtaaðlögun barna (6-12 ára)				
Þyngdarhópur	Vika 1	Vika 2	Vika 3	Vika 4
25 kg og yfir Hámarksskammtur= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tafla 2

Áætlun fyrir skammtaaðlögun unglunga (13-17 ára)							
Þyngdarhópur <sup>a</sup>	Vika 1	Vika 2	Vika 3	Vika 4	Vika 5	Vika 6	Vika 7
34-41,4 kg Hámarksskammtur= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5-49,4 kg Hámarksskammtur= 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5-58,4 kg Hámarksskammtur= 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg og yfir Hámarksskammtur= 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Unglingar verða að vera a.m.k. 34 kg að þyngd.

<sup>b</sup> Hjá unglungum sem eru 58,5 kg að þyngd og þyngri má aðlaga skammtinn að 7 mg/dag eftir að einstaklingurinn hefur lokið a.m.k. 1 viku meðferðar á skammtinum 6 mg/dag og lækurinn hefur framkvæmt nákvæma endurskoðun á þoli einstaklingsins og verkun lyfsins.

Læknirinn sem velur að nota gúanfacín til lengri tíma (lengur en í 12 mánuði) skal endurmeta notagildi gúanfacíns á 3 mánaða fresti fyrsta árið og síðan að minnsta kosti árlega samkvæmt klínísku mati (sjá kafla 4.4) og íhuga reynslutímabil án lyfsins til að meta færni sjúklingsins án lyfjameðferðar, helst í skólaleyfum.

### *Skammtar minnkaðir og gjöf hætt*

Ráðleggja skal sjúklingum/umönnunaraðilum að þeir skuli ekki að hætta notkun gúanfacíns án samráðs við lækni.

Þegar meðferð er hætt, verður að minnka skammtinn í áföngum, um í mesta lagi 1 mg á 3 til 7 daga fresti, og fylgjast skal með blóðþrýstingi og púlsi til að lágmarka hugsanleg fráhvarfseinkenni, einkum hækkaðan blóðþrýsting og hjartslátt (sjá kafla 4.4).

Í langtímaviðhaldsrannsókn, þegar skipt var úr gúanfacíni í lyfleysu, fengu 7/158 (4,4%) einstaklinga hækkuð blóðþrýstingsgildi umfram 5 mmHg og einnig yfir 95. hundraðsmark miðað við aldur, kyn og vöxt (sjá kafla 4.8 og 5.1).

### *Gleymdur skammtur*

Ef skammtur gleymist má halda áfram notkun ávísaðs skammts næsta dag. Ef tveir eða fleiri skammtar í röð gleymast er skammtaaðlögun ráðlögð samkvæmt þoli sjúklings fyrir gúanfacíni.

### *Skipt úr öðrum lyfjaformum gúanfacíns*

Ekki má skipta gúanfacín töflum með hraða losun út á grundvelli mg/mg vegna mismunandi lyfjahvarfasniðs.

### Sérstakir sjúklingahópar

#### *Fullorðnir og aldraðir*

Öryggi og verkun gúanfacíns hjá fullorðnum og öldruðum með ADHD hefur ekki verið staðfest. Því ætti ekki að nota gúanfacíns það hjá þessum hópi.

#### *Skert lifrarstarfsemi*

Þörf gæti verið á að minnka skammtinn hjá sjúklingum með mismikla skerðingu á lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2). Áhrif skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf gúanfacíns hjá börnum (börnum og unglungum 6-17 ára) voru ekki metin.

#### *Skert nýrnastarfsemi*

Nauðsynlegt gæti reynst að minnka skammtinn hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (gaukulsíunarhraði (GFR) 29-15 ml/mín.) og nýrnasjúkdóm á lokastigi (GFR<15 ml/mín.) eða hjá þeim sem þurfa himnuskilun. Áhrif skertrar nýrnastarfsemi á lyfjahvörf gúanfacíns hjá börnum (börnum og unglungum 6-17 ára) voru ekki metin (sjá kafla 5.2).

#### *Börn yngri en 6 ára*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun gúanfacíns hjá börnum yngri en 6 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### *Sjúklingar sem fá meðferð með CYP3A4 og CYP3A5 hemlum/virkjar*

Sýnt hefur verið fram á að CYP3A4/5 hemlar hafa veruleg áhrif á lyfjahvörf gúanfacíns þegar þeir eru gefnir samhliða. Mælt er með skammtaaðlögun við samhliða notkun meðalöflugra/öflugra CYP3A4/5 hemla (t.d. ketókónazóls, greipaldinsafa) eða öflugra CYP3A4 virkja (t.d. karbamazepíns) (sjá kafla 4.5).

Ef um samhliða notkun öflugra og meðalöflugra CYP3A hemla er að ræða er mælt með 50% lækkun á skammti gúanfacíns. Vegna breytileika í víxlverkun gæti frekari skammtaaðlögun verið nauðsynleg (sjá hér að ofan).

Ef gúanfacín er gefið samhliða öflugum ensímvirkjum má íhuga endurtekna skammtaaðlögun allt að hámarks dagskammtinum sem nemur 7 mg ef þörf krefur. Ef meðferð með virkjum er lokið er endurtekin skammtaaðlögun ráðlögð til að draga úr skammti gúanfacíns á næstu vikum (sjá kafla 4.5).

## Lyfjagjöf

Til inntöku.

Gúanfacín er tekið einu sinni á dag, annaðhvort að morgni eða kvöldi. Töflurnar má ekki mylja, tyggja eða brjóta áður því er kyngt, því það eykur losunarhraða gúanfacíns.

Eingöngu er mælt með meðferðinni fyrir börn sem geta gleypst töfluna í heilu lagi án vandamála.

Gúanfancín má gefa með eða án matar, en má ekki gefa með fituríkum máltíðum vegna aukinnar útsetningar (sjá kafla 4.5 og 5.2).

Gúanfacín má ekki gefa með greipaldinsafa (sjá kafla 4.5).

### **4.3 Frábendingar**

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

### **4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun**

#### Lágþrýstingur, hægláttur og yfirlið

Gúanfacín getur valdið yfirliði, lágþrýstingi og hæglætti. Yfirlið getur falið í sér hættu á föllum eða slysum sem gætu valdið alvarlegum skaða (sjá kafla 4.8 og 4.7).

Áður en meðferð er hafin skal meta ástand sjúklings m.t.t. hjarta- og æðasjúkdóma, þ.m.t. hjartsláttartíðni og blóðþrýsting ásamt fjölskyldusögu um skyndilegan hjartadauða/dauðsföll af óþekktum orsökum, til að hægt sé að greina sjúklinga sem eru í aukinni hættu á að fá lágþrýsting, hæglátt og QT-lengingu/hættu á hjartsláttaróreglu. Halda skal áfram vikulegu eftirliti með hjartsláttartíðni og blóðþrýstingi meðan á skammtaaðlögun stendur og þar til stöðugleiki kemst á og á a.m.k. 3 mánaða fresti fyrsta árið, með hliðsjón af klínísku mati. Eftir það skal framfylgja 6 mánaða eftirliti með tíðara eftirliti eftir hverja skammtaaðlögun.

Gæta skal varúðar við meðhöndlun sjúklinga með gúanfacíni sem hafa sögu um lágþrýsting, leiðsluof í hjarta, hæglátt eða hjarta- og æðasjúkdóma eða sem hafa sögu um yfirlið eða ástand sem gerir þeim hættara við yfirliði svo sem lágþrýsting, stöðubundinn lágþrýsting, hæglátt eða vessaþurrð. Einnig skal gæta varúðar við meðhöndlun sjúklinga sem meðhöndlaðir eru samhliða með blóðþrýstingslækkandi lyfjum eða öðrum lyfjum sem geta lækkað blóðþrýsting eða hjartsláttartíðni eða aukið hættuna á yfirliði (sjá kafla 4.5). Sjúklingum skal ráðlagt að drekka nóg af vökva.

#### Hækkaður blóðþrýstingur og hjartsláttur þegar meðferð er hætt

Blóðþrýstingur og púls geta hækkað þegar meðferð með gúanfacíni er hætt. Reynsla eftir markaðssetningu sýnir að örsjaldan hefur verið tilkynnt um heilakvilla vegna háþrýstings þegar meðferð er hætt skyndilega (sjá kafla 4.8). Til að lágmarka hættuna á hækkuðum blóðþrýstingi þegar meðferð er hætt, skal minnka daglegan skammt smám saman um í mesta lagi 1 mg á 3 til 7 daga fresti (sjá kafla 4.2). Fylgjast skal með blóðþrýstingi og púlsi meðan á skammtalækkun stendur og þegar meðferð er hætt.

#### QTc-bil

Í II-III. stigs slembuðum, tvíblindum einlyfjarannsóknnum varð lenging á QT<sub>c</sub>-bili umfram breytingu frá grunnildi sem var stærri en >60 ms Fridericia-leiðrétting og Bazett-leiðrétting 0 (0,0%) og 2 (0,3%) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 1 (0,1%) og 1 (0,1%) hjá sjúklingum sem fengu gúanfacín. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óvíst.

Ávísa skal gúanfacíni með varúð hjá sjúklingum með sögu um lengingu QT-bils, áhættuþætti fyrir Torsade de pointes (t.d. leiðslurof, hægan hjartslátt, blóðkalíumlækkun) eða hjá sjúklingum sem nota lyf sem vitað er að lengja QT-bilið (sjá kafla 4.5). Þessir sjúklingar þurfa frekara mat á ástandi hjartans sem grundvallað er á klínísku mati (sjá kafla 4.8).

### Slæving og svefnhöfgi

Gúanfacín getur valdið svefnhöfga og slævingu, þetta gerist aðallega í upphafi meðferðar og getur varað í 2-3 vikur og lengur í sumum tilvikum. Því er mælt með nákvæmu, vikulegu eftirliti með sjúklingum meðan á skammtaaðlögun stendur og þar til stöðugleiki kemst á (sjá kafla 4.2) og á 3 mánaða fresti fyrsta árið, með hliðsjón af klínísku mati. Áður en gúanfacín Intuniv er notað með öðrum miðlægt verkandi geðdeyfðarlyfjum (svo sem áfengi, róandi lyfjum, fenótíazínnum, barbitúrötum eða benzódíazepínnum) ætti að íhuga hugsanleg slævandi samlegðaráhrif (sjá kafla 4.5). Sjúklingar skulu ekki drekka áfengi meðan þeir taka gúanfacín.

Sjúklingum er ráðið frá stjórnun þungavinnuvéla, akstri eða hjólreiðum þangað til þeir vita hvernig þeir bregðast við meðferð með gúanfacíni (sjá kafla 4.7).

### Sjálfsvígshugsanir

Læknirinn skal umsvifalaust meta sjúklinga sem fá sjálfsvígshugsanir eða sýna af sér sjálfsvígshögðun meðan á meðferð við ADHD stendur. Meðferð við undirliggjandi geðrænu ástandi getur verið nauðsynleg og íhuga skal hugsanlega breytingu á ADHD meðferðaráætluninni.

### Áhrif á hæð, þyngd og líkamsþyngdarstuðul (BMI)

Börn og unglingar sem fá meðferð með gúanfacíni geta sýnt hækkun á líkamsþyngdarstuðli (BMI). Því skal fylgjast með hæð, þyngd og BMI áður en meðferð er hafin og síðan á 3 mánaða fresti fyrsta árið, með hliðsjón af klínísku mati. Eftir það skal framfylgja 6 mánaða eftirliti með tíðara eftirliti eftir hverja skammtaaðlögun.

### Hjálparefni

Intuniv inniheldur laktósa. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, algjöran laktasaskort eða eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, sem er mjög sjaldgæft, skulu ekki nota lyfið.

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Þegar gúanfacín er notað samhliða CYP3A4/5 hemlum eða virkjum gæti plasmabéttni gúanfacíns hækkað eða lækkað, sem hugsanlega hefur áhrif á verkun og öryggi gúanfacíns. Gúanfacín getur aukið plasmabéttni samhliða notaðra lyfja sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4/5 (sjá kafla 4.2, 4.4 og 5.2).

Gúanfacín hamlar MATE1 *in vitro* og ekki er hægt að útiloka klínískt mikilvægi hömlunar MATE1. Samhliða gjöf gúanfacíns og MATE1 hvarfefnum getur aukið plasmabéttni þessara lyfja. Ennfremur, byggt á rannsóknum *in vitro*, getur gúanfacín hamlað OCT1 við hámarksbéttni í portæð. Samhliða gjöf gúanfacíns ásamt OCT1 hvarfefnum með svipað  $T_{max}$  (t.d. metformín) getur valdið hækkun  $C_{max}$  fyrir þessi lyf.

Lyfhrif gúanfacíns geta haft samleggjandi áhrif þegar það er tekið með öðrum lyfjum sem vitað er að valda slævingu, lágþrýstingi eða lengingu á QT-bili (sjá kafla 4.4).

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum. Hins vegar er gert ráð fyrir sambærilegum niðurstöðum hjá tilgreindum aldurshópi barna.

### Lyf sem valda lengingu á QT-bili

Gúanfacín veldur lækkun á hjartsláttartíðni. Í ljósi áhrifa gúanfacíns á hjartslátt er samhliða notkun gúanfacíns með lyfjum sem valda lengingu á QT-bili almennt ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).

### CYP3A4 og CYP3A5 hemlar

Gæta skal varúðar þegar gúanfacín er gefið sjúklingum sem nota ketókónazól og aðra meðalöfluga og öfluga CYP3A4/5 hemla, mælt er með lækkun á skammti gúanfacíns innan ráðlagðs skammtabils (sjá kafla 4.2). Samhliða gjöf gúanfacíns með meðalöflugum og öflugum CYP3A4/5 hemlum eykur plasmabéttni gúanfacíns og eykur hættuna á aukaverkunum eins og lágþrýstingi, hægslætti og slævingu. Veruleg aukning varð á hraða og umfangi útsetningar gúanfacíns þegar það var gefið með ketókónazóli, hámarks plasmabéttni ( $C_{max}$ ) og útsetning (AUC) gúanfacíns jókst 2- og 3-falt, talið í sömu röð. Aðrir CYP3A4/5 hemlar geta haft sambærileg áhrif, sjá lista með dæmum um meðalöfluga og öfluga CYP3A4/5 hemla í töflu 3, listinn er ekki tæmandi.

### CYP3A4 virkjar

Þegar sjúklingar taka gúanfacín samhliða CYP3A4 virkja er mælt með hækkun á skammti gúanfacíns innan ráðlags skammtabils (sjá kafla 4.2). Marktæk lækkun á hraða og umfangi útsetningar gúanfacíns kom fram við samhliða meðferð með rifampíni, sem er CYP3A4 virkir. Hámarksplasmabéttni ( $C_{max}$ ) og útsetning (AUC) gúanfacíns lækkaði um 54% og 70%, talið í sömu röð. Aðrir CYP3A4 virkjar geta haft sambærileg áhrif, sjá lista með dæmum um meðalöfluga og öfluga CYP3A4/5 virkja í töflu 3, listinn er ekki tæmandi.

### *Tafla 3*

<b>Meðalöflugir CYP3A4/5 hemlar</b>	<b>Öflugir CYP3A4/5 hemlar</b>	<b>CYP3A4 virkjar</b>
Aprepitant	Boceprevír	Bósentan
Atazanavír	Klóramfeníkól	Karbamazepín
Cíprófloxacín	Klaritrómýcín	Efavirenz
Crizotinib	Indínavír	Etravírín
Diltíazem	Ítracónazól	Modafinil
Erýtrómýcín	Ketókónazól	Nevírapín
Flúkónazól	Posacónazól	Oxkarbazepín
Fosamprenavír	Ritonavír	Fenobarbital
Imatiníb	Saquínavír	Fenýtóín
Verapamíl	Suboxón	Primídón
Greipaldinsafi	Telaprevír	Rífabútín
	Telitrómýcín	Rífampicín
		Jóhannesarjurt

*Sjá kafla 4.2 varðandi ráðleggingar um skömmtun*

### Valpróínsýra

Samhliða gjöf gúanfacíns og valpróínsýru getur leitt til aukinnar þéttni valpróínsýru. Verkunarháttur þessarar milliverkunar er ekki þekktur en bæði gúanfacín og valpróínsýra umbrotna með glúkúróníðtengingu sem getur hugsanlega leitt til samkeppnishömlunar. Þegar gúanfacín er gefið samhliða valpróínsýru skal fylgjast með sjúklingum m.t.t. hugsanlegra samleggjandi áhrifa á miðtaugakerfi (CNS) og íhuga skal eftirlit með þéttni valpróínsýru í sermi. Vera má að breyta þurfi skömmtum valpróínsýru og gúanfacíninu við samhliða meðferð.



### Blóðþrýstingslækkandi lyf

Gæta skal varúðar þegar gúanfacín er gefið samhliða blóðþrýstingslækkandi lyfjum vegna hugsanlegra samlegðaráhrifa eins og lágþrýstings og yfirliðs (sjá kafla 4.4).

### Lyf sem bæla miðtaugakerfið

Gæta skal varúðar þegar gúanfacín er gefið samhliða lyfjum sem bæla miðtaugakerfið (t.d. áfengi, róandi lyf, svefnlyf, benzodíazepín, barbitúröt og geðrofslyf) vegna hugsanlegra samlegðaráhrifa eins og slævingar og svefnhöfga (sjá kafla 4.4).

### Metýlfenídat til inntöku

Í rannsókn á milliverkun höfðu hvorki gúanfacín né metýlfenídat HCl osmósulosandi forðatöflur (Osmotic Release Oral System (OROS)) áhrif á lyfjahvörf annarra lyfja þegar þau voru tekin samhliða.

### Lísdexamfetamín dímesýlat

Í rannsókn á milliverkun lyfja olli samhliða gjöf gúanfacíns með lísdexamfetamín dímesýlati 19% aukningu á hámarksplasmabéttni gúanfacíns en útsetning (AUC) jókst um 7%. Ekki er gert ráð fyrir því að þessar smávægilegu breytingar hafi klínísku þýðingu. Í rannsókninni komu engin áhrif á útsetningu d-amfetamíns fram eftir samhliða gjöf gúanfacíns og lísdexamfetamín dímesýlats.

### Milliverkanir við fæðu

Ekki skal gefa gúanfacín með fiturikum máltíðum vegna aukinnar útsetningar því að sýnt hefur verið fram á að fituríkar máltíðir hafa veruleg áhrif á frásog gúanfacíns (sjá kafla 4.2).

## **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

### Meðganga

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um notkun gúanfacíns á meðgöngu.

Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvekanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Gúanfacín er hvorki ætlað til notkunar á meðgöngu né handa konum á barneignaraldri sem ekki nota getnaðarvarnir.

### Brjóstgjöf

Ekki er þekkt hvort gúanfacín eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjólki.

Fyrirliggjandi upplýsingar um lyfhrif og eiturefnafræði hjá dýrum sýna að gúanfacín og umbrotsefni þess skiljast út í móðurmjólk (sjá kafla 5.3). Því er ekki hægt að útiloka hættu fyrir börn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva tímabundið meðferð með gúanfacíni.

### Frjósemi

Engar eða takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um áhrif á frjósemi frá notkun gúanfacíns hjá mönnum.

Dýrarannsóknir benda til áhrifa á frjósemi karldýra (sjá kafla 5.3).

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Gúanfacín hefur væg eða mikil áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Gúanfacín getur valdið sundli og svefnhöfga. Þessi áhrif koma aðallega fram í upphafi meðferðar og geta komið sjaldnar fram við áframhaldandi meðferð. Einnig hafa yfirlið komið fram. Vara skal sjúklinga við þessum hugsanlegu áhrifum og þeim skal bent á að ef þeir finna fyrir þessum áhrifum skulu þeir forðast þessar athafnir (sjá kafla 4.4).

#### 4.8 Aukaverkanir

##### Samantekt á öryggi

Þær aukaverkanir sem oftast er tilkynnt um eru svefnhöfgi (40,6%), höfuðverkur (27,4%), þreyta (18,1%), verkir í efri hluta kviðar (12,0%) og slæving (10,2%). Alvarlegustu aukaverkanir sem algengt er að sé tilkynnt um eru lágþrýstingur (3,2%), þyngdaraukning (2,9%), hægláttur (1,5%) og yfirlið (0,7%). Aukaverkanirnar svefnhöfgi og slæving komu aðallega fram í upphafi meðferðar og geta varað í 2-3 vikur og lengur í sumum tilvikum.

##### Tafla yfir aukaverkanir

Eftirfarandi tafla sýnir allar aukaverkanir byggðar á klínískum rannsóknum og sem voru tilkynntar af sjálfsdáðum. Allar aukaverkanir frá reynslu eftir markaðssetningu eru *skáletraðar*.

Eftirfarandi skilgreiningar eiga við um tíðnihugtökin sem notuð eru hér á eftir:

mjög algengar ( $\geq 1/10$ ),

algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ),

sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ),

mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ),

koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ) og

tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum).

<b>Tafla 4. Aukaverkanir</b>	
<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Tíðniflokkur</b>
<b>Aukaverkun</b>	
<b>Önæmiskerfi</b>	
Ofnæmi	Sjaldgæfar
<b>Efnaskipti og næring</b>	
Minnkuð matarlyst	Algengar
<b>Geðræn vandamál</b>	
Þunglyndi	Algengar
Kvíði	Algengar
Tilfinningalegur óstöðugleiki	Algengar
Svefnleysi	Algengar
Svefntruflanir (middle insomnia)	Algengar
Martraðir	Algengar
Æsingur	Sjaldgæfar
Ofskynjanir	Sjaldgæfar
<b>Taugakerfi</b>	
Svefnhöfgi	Mjög algengar
Höfuðverkur	Mjög algengar
Slæving	Algengar
Sundl	Algengar

<b>Tafla 4. Aukaverkanir</b>	
<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Tíðniflokkur</b>
Aukaverkun	
Sinnuleysi	Algengar
Krampi	Sjaldgæfar
Yfirlíð/meðvitundarleysi	Sjaldgæfar
Stöðubundið sundl	Sjaldgæfar
Svefnsækni	Mjög sjaldgæfar
<b>Hjarta</b>	
Hægláttur	Algengar
Gáttasleglarof af fyrstu gráðu	Sjaldgæfar
<i>Hraðtaktur</i>	<i>Sjaldgæfar</i>
Skútasláttarglöp	Sjaldgæfar
<b>Æðar</b>	
Lágþrýstingur	Algengar
Réttstöðublóðþrýstingsfall	Algengar
Fölvi	Sjaldgæfar
Háþrýstingur	Mjög sjaldgæfar
<i>Heilakvilli vegna háþrýstings</i>	<i>Koma örsjaldan fyrir</i>
<b>Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti</b>	
Astmi	Sjaldgæfar
<b>Meltingarfæri</b>	
Kviðverkir	Mjög algengar
Uppköst	Algengar
Niðurgangur	Algengar
Ógleði	Algengar
Hægðatregða	Algengar
Óþægindi í kvið/maga	Algengar
Munnþurrkur	Algengar
Meltingartruflanir	Sjaldgæfar
<b>Húð og undirhúð</b>	
<i>Útbrot</i>	<i>Algengar</i>
<i>Klái</i>	<i>Sjaldgæfar</i>
<b>Nýru og þvagfæri</b>	
Ósjálfráð þvaglát	Algengar
Aukin þvaglátatíðni	Sjaldgæfar
<b>Æxlunarfæri og brjóst</b>	
<i>Ristruflun</i>	<i>Tíðni ekki þekkt</i>
<b>Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað</b>	
Þreyta	Mjög algengar
Þirringur	Algengar
Þröttleysi	Sjaldgæfar
Brjóstverkur	Sjaldgæfar
Lasleiki	Mjög sjaldgæfar

<b>Tafla 4. Aukaverkanir</b>	
<b>Flokkun eftir líffærum</b>	<b>Tíðniflokkur</b>
Aukaverkun	
<b>Rannsóknaniðurstöður</b>	
Blóðþrýstingslækkun	Algengar
Þyngdaraukning	Algengar
Blóðþrýstingshækkun	Sjaldgæfar
Lækkuð hjartsláttartíðni	Sjaldgæfar
Aukning á alanín amínótransferasa	Sjaldgæfar

#### Lýsing á völdum aukaverkunum

##### *Svefnhöfgi/slæving, lágþrýstingur, hægsláttur og yfirlið*

Hjá heildarhópi sjúklinga sem höfðu fengið meðferð með gúanfacíni kom svefnhöfgi fram hjá 40,6% og slæving hjá 10,2% sjúklinga sem höfðu fengið meðferð með gúanfacíni. Hægur hjartsláttur kom fram hjá 1,5%, lágþrýstingur hjá 3,2% og yfirlið kom fram hjá 0,7% allra sjúklinga sem höfðu fengið meðferð með gúanfacíni. Svefnhöfgi/slæving og lágþrýstingur voru mest áberandi á fyrstu vikum meðferðar og dró úr þeim smám saman eftir það.

##### *Áhrif á hæð, þyngd og líkamsþyngdarstuðul (BMI)*

Nákvæm eftirfylgni m.t.t. þyngdar bendir til þess að börn og unglingar sem tóku gúanfacín í rannsókninni (þ.e. fengu meðferð 7 daga vikunnar allt árið) hafi sýnt fram á aldurs- og kynleiðréttá meðaltalsbreytingu frá grunnildi í hundradsmarki BMI sem var 4,3 á 1 ári (meðalhundraðsmörk við grunnildi og í mánuði 12 voru 68,3 og 73,1, talið í sömu röð). Þar af leiðandi skal fylgjast með hæð, þyngd og BMI í upphafi meðferðar og á 3 mánaða fresti fyrsta árið, eftir það á 6 mánaða fresti með hliðsjón af klínísku mati og skráningu á vaxtarlínurit.

##### *Ítarleg QT/QTc rannsókn*

Áhrif 2 skammtastærða af gúanfacíni með hraða losun (4 mg og 8 mg) á QT-bil var metin í tvíblindri, slembaðri samanburðarrannsókn með lyfleysu og virku lyfi og með víxlun hjá heilbrigðum fullorðnum einstaklingum. Greinileg aukning á meðalgildi QTc kom fram fyrir báða skammta. Þessi niðurstaða hefur ekkert þekkt klínískt mikilvægi.

Í II-III. stigs slembuðum, tvíblindum einlyfjarannsóknnum varð lenging á QTc-bili umfram breytingu frá grunnildi sem var stærri en >60 ms Fridericia-leiðrétting og Bazett-leiðrétting 0 (0,0%) og 2 (0,3%) hjá sjúklingum sem fengu lyfleysu og 1 (0,1%) og 1 (0,1%) hjá sjúklingum sem fengu gúanfacín. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er óljóst.

##### *Hækkaður blóðþrýstingur og hjartsláttur þegar meðferð með gúanfacíni er hætt*

Blóðþrýstingur og púls geta hækkað þegar meðferð með gúanfacíni er hætt. Reynsla eftir markaðssetningu sýnir að örsjaldan hefur verið tilkynnt um heilakvilla vegna háþrýstings þegar meðferð með gúanfacíni er hætt skyndilega (sjá kafla 4.4).

Í viðhaldsrannsókn hjá börnum og unglingum kom fram hækkun á meðaltals slagbils- og þanbilsþrýstingi upp á u.þ.b. 3 mmHg og 1 mmHg, talið í sömu röð, þegar meðferð með gúanfacíni var hætt. Hins vegar geta einstaklingar verið með meiri hækkun en fram kemur í meðaltalsbreytingunum. Hækkun á blóðþrýstingi kom fram hjá sumum einstaklingum í lok eftirfylgnitímabilsins sem var á bilinu 3 til 26 vikur eftir gjöf síðasta skammts (sjá kafla 4.2 og 5.1).

#### Fullorðnir sjúklingar

Gúanfacín hefur ekki verið rannsakað hjá fullorðnum með ADHD.

## Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmun**

Einkenni ofskömmunar geta verið lágþrýstingur, upphafsháþrýstingur (initial hypertension), hægsláttur, svefnhöfgi og öndunarbæling. Blóðaflfræðilegur óstöðugleiki hefur einnig tengst ofskömmun gúanfacíns sem var 3-faldur ráðlagður dagskammtur. Meðhöndlun ofskömmunar gúanfacíns skal fela í sér eftirlit með og meðferð þessara einkenna.

Fylgjast skal með börnum (þ.m.t. börnum og unglingum 6-17 ára) sem finna fyrir slævingu m.t.t. þróunar alvarlegri eiturverkana eins og dás, hægsláttar og lágþrýstings í allt að 24 klst., vegna möguleika á seinkuðu upphafi þessara einkenna.

Meðferð við ofskömmun getur falið í sér magaskolun ef hún er framkvæmd skömmu eftir inntöku. Lyfjakol geta verið gagnleg til að draga úr frásogi. Ekki er hægt að fjarlægja klínískt marktækt magn gúanfacíns með himnuskilun (2,4%).

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Blóðþrýstingslækkandi lyf, andadrenvirk lyf sem verka á miðtaugakerfið, ATC-flokkur: C02AC02.

#### Verkunarháttur

Gúanfacín er sértækur  $\alpha_{2A}$ -adrenvirkur viðtakaörvi sem hefur 15-20 sinnum meiri sækni í þessa viðtakaundirgerð heldur en í  $\alpha_{2B}$  eða  $\alpha_{2C}$  undirgerðir. Gúanfacín er ekki örvandi lyf. Verkunarmáti gúanfacíns við ADHD er ekki að fullu þekktur. Forklínískar rannsóknir benda til þess að gúanfacín tempri taugaboð í framennisberki (prefrontal cortex) og djúphnoði (basal ganglia) með beinni breytingu á flutningi noradrenalíns yfir taugamót  $\alpha_{2A}$ -adrenvirkra viðtaka.

#### Lyfhrif

Gúanfacín er þekkt blóðþrýstingslækkandi efni. Með örvun á  $\alpha_{2A}$ -adrenvirkum viðtökum dregur gúanfacín úr semjutaugaboðum (sympathetic) frá æðastjórnarkerfinu til hjarta og æða. Þetta dregur úr mótstöðu í útlægum æðum og lækkar blóðþrýsting og hjartsláttartíðni.

#### Verkun og öryggi

Áhrif gúanfacíns við meðferð á ADHD hefur verið skoðuð í 5 samanburðarrannsóknum hjá börnum og unglingum (6 til 17 ára), 3 skammtímarannsóknum með lyfleysu hjá börnum og unglingum á aldrinum 6 til 17 ára, 1 skammtímarannsókn með lyfleysu hjá unglingum á aldrinum 13 til 17 ára og 1 slembaðri fráhvarfsrannsókn hjá börnum og unglingum á aldrinum 6-17 ára, sem öll uppfylltu DSM-IV-TR viðmiðanirnar fyrir ADHD. Meirihluti sjúklinga fékk ákjósanlega (optimised) skammtinn 0,05-0,12 mg/kg/dag.

Þrjú hundruð og þrjátíu og sjö sjúklingar á aldrinum 6-17 ára voru metnir í III. stigs lykilrannsókninni SPD 503-316 til að meta öryggi og verkun skömmunar einu sinni á dag (börn: 1-4 mg/dag, unglingar: 1-7 mg/dag). Í þessari 12 vikna (6-12 ára) eða 15 vikna (13-17 ára), slembuðu, tvíblindu, samhliða hópa, rannsókn á skammtaáðlögun með samanburði við lyfleysu og virkt lyf (atómoxetín), sýndi

gúanfacín marktækt meiri virkni en lyfleysa á einkenni ADHD samkvæmt mati rannsakenda á ofvirknikvarðanum (ADHD Rating Scale (ADHD-RS)). Ofvirknikvarðinn (The ADHD Rating Scale) er mælikvarði á grunneinkenni ADHD. Niðurstöðurnar með tilliti til meginendapunkts rannsóknarinnar eru settar fram í töflu 5.

Tafla 5. Samantekt á meginverkun í rannsókn SPD503-316: ADHD-RS-IV

Meðferðarhópar	N	Grunngildi ADHD-RS-IV (SD)	Breyting frá grunngildi (SD)	Breyting frá lyfleysu (95% CI) Áhrifastærð	Svarendur	Breyting frá lyfleysu (95% CI)
Gúanfacín	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)
Atómoxetín	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)
Lyfleysa	111	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	Á ekki við	42,3%	Á ekki við

Niðurstöður aukaendapunktanna voru í samræmi við niðurstöður meginendapunktsins, hlutfall einstaklinga sem uppfylltu svörunarskilyrði ( $\geq 30\%$  lækkun frá grunngildi á heildarskori ADHD-RS-IV og CGI-I gildi upp á 1 eða 2) var 64,3% fyrir gúanfacín, 55,4% fyrir atómoxetín og 42,3% fyrir lyfleysu. Gúanfacín sýndi einnig fram á marktækar framfarir í virkni hvað varðar nám, skóla og fjölskyldu samkvæmt mælingu á (WFIRS-P kvarðanum).

Til viðbótar var framkvæmd 15 vikna, tvíblind, slembuð, skammtarannsókn (dose-optimisation study) með samanburði við lyfleysu (SPD503-312) hjá unglingum á aldrinum 13-17 ára (n=314) til að staðfesta verkun, öryggi og þol gúanfacíns (1-7 mg/dag) við meðferð á ADHD. Gúanfacín sýndi marktækt meiri framfarir í heildarskori á ADHD-RS-IV samanborið við einstaklinga sem fengu lyfleysu. Sjúklingar sem fengu meðferð með gúanfacíni sýndu tölfræðilega marktækt betri virkni samkvæmt mælingum á CGI-S kvarðanum (Clinical Global Impression of Severity) við lok rannsóknar samanborið við sjúklinga sem fengu meðferð með lyfleysu. Yfirburðir (tölfræðileg marktækni) umfram lyfleysu á fjölskyldu og skóla og á námssvið WFIRS-P kvarðans voru ekki staðfestir í þessari rannsókn.

Rannsókn (SPD503-315) var 41 viku, langtímaviðhaldsrannsókn á virkni sem innihélt opinn fasa (allt að 13 vikna) sem fylgt var eftir með tvíblindum, slembuðum fráhrarfsfasa með lyfleysu (allt að 26 vikur) sem framkvæmdur var hjá börnum (þ.m.t. hjá börnum og unglingum 6-17 ára) (n=526 í opna fasanum og n=315 í tvíblinda, slembaða, fráhrarfsfasanum) til að meta verkun, öryggi og þol skömmtunar gúanfacíns einu sinni á dag (börn: 1-4 mg/dag, unglingar: 1-7 mg/dag) við meðferð á ADHD. Gúanfacín hafði yfirburði yfir lyfleysu í langtíma viðhaldsmeðferð hjá börnum og unglingum með ADHD sem mælt var með uppsöfnuðum meðferðum sem brugðust (treatment failures) (49,3% með gúanfacíni og 64,9% með lyfleysu,  $p=0,006$ ). Meðferð sem brást var skilgreind sem  $\geq 50\%$  aukning á heildarskori á ADHD-RS-IV og  $\geq 2$  stiga aukning í skori á CGI-S samanborið við viðkomandi skor í tvíblindu upphafsskoðuninni. Í lok tvíblindu meðferðarinnar var marktækt stærri hluti sjúklinga í hópnum sem fékk gúanfacín eðlilegur eða með jaðar (borderline) geðsjúkdóm samanborið við lyfleysuhópinn, samkvæmt klínísku heildarmati á alvarleika (Clinical Global Impression of Severity (CGI-S)) sem felur í sér mat á virkni. Yfirburðir (tölfræðileg marktækni) umfram lyfleysu á fjölskyldu og skóla og á námssvið WFIRS-P kvarðans voru ekki staðfestir í þessari rannsókn.

Sambærilegar niðurstöður fyrir verkun gúanfacíns við meðferð á ADHD voru staðfestar í 2 slembuðum, tvíblindum einlyfjarannsóknnum með samanburði við lyfleysu og föstum skammti (á bilinu 1-4 mg/dag) hjá börnum (þ.m.t. börnum og unglingum 6-17 ára). Rannsóknir SPD503-301 og SPD503-304 stóðu yfir í 8 og 9 vikur, talið í sömu röð, báðar voru framkvæmdar í Bandaríkjunum. Gúanfacín sýndi marktækt meiri framfarir í samanburði við lyfleysu á breytingu frá upphafsgildi til loka rannsóknar í skori á ofvirknikvarðanum (ADHD-RS-IV) í báðum rannsóknunum (lyfleysuleiðrétt lækkun á meðaltali minnstu kvaðrata (LS mean range) var 5,4-10,0;  $p<0,02$ ).

Rannsókn SPD503-314 var framkvæmd hjá börnum á aldrinum 6-12 ára til að meta virkni meðferðar með gúanfacíni einu sinni á dag (1-4 mg), annaðhvort að morgni eða að kvöldi. Þetta var tvíblind, slembuð, skammtarannsókn með samanburði við lyfleysu sem stóð í 9 vikur og var framkvæmd í Bandaríkjunum og Kanada. Einkenni ADHD voru metin sem breyting frá grunnildi að viku 8 (lokum meðferðarmats) með heildarskori á ofvirknivarðanum (ADHD-RS-IV). Gúanfacín sýndi fram á marktækt meiri framfarir í samanburði við lyfleysu óháð því á hvaða tíma (að morgni eða að kvöldi) lyfið var gefið (lyfleysuleiðrétt lækkun á meðaltali minnstu kvaðrata var -9,4 og -9,8 fyrir skömmtun að morgni og að kvöldi, talið í sömu röð,  $p < 0,001$ ).

#### *Samhliða gjöf með geðörvunarlyfjum*

Áhrif samhliða notkunar með geðörvunarlyfjum voru könnuð hjá hópi sem svaraði geðörvunarlyfjum að hluta til sem viðbótarmeðferð. Rannsóknin var tvíblind, slembuð, fjölsetra, 9 vikna skammtarannsókn með samanburði við lyfleysu. Henni var ætlað að meta verkun og öryggi gúanfacíns (1, 2, 3 og 4 mg/dag) þegar það var gefið samhliða langverkandi geðörvunarlyfjum (amfetamíni, lisdexamfetamíni, metýlfenídati, dexmetýlfenídati) hjá börnum og unglíngum á aldrinum 6-17 ára með ADHD greiningu og ófullnægjandi (suboptimal) svörun við geðörvunarlyfjum. Ófullnægjandi svörun var skilgreind sem heildarskor  $\geq 24$  á ADHD-RS-IV og CGI-S skor  $\geq 3$  á CGI-S í skimun við grunnildi. Meginvirknimaðið var heildarskorið á ADHD-RS-IV.

Niðurstöðurnar sýndu að sjúklingar sem fá viðbótarmeðferð með gúanfacíni sýndu meiri framfarir á ADHD-RS-IV samanborið við þá sem fengu viðbótarmeðferð með lyfleysu (20,7 (12,6) stig á móti 15,9 (11,8), mismunur: 4,9 (95% CI 2,6; 7,2). Enginn aldursmunur kom fram með tilliti til svörunar við ADHD-RS-IV.

#### *Rannsókn á ADHD með mótþróaeinkennum (oppositional symptoms)*

Rannsókn SPD503-307 var 9 vikna, tvíblind, slembuð, skammtarannsókn með samanburði við lyfleysu, sem framkvæmd var með gúanfacíni (1-4 mg/dag) hjá börnum á aldrinum 6-12 ára með ADHD og mótþróaeinkenni ( $n=217$ ). Mótþróaeinkenni voru metin sem breyting frá grunnildi að endapunkti á skori á undirkvarðanum mótþrói á matslista Conners fyrir foreldra (Conner's Parent Rating Scale) - endurskoðaðri lengri útgáfu (CPRS-R: L). Niðurstöður sýna tölfræðilega marktækt ( $p \leq 0,05$ ) meiri meðaltalslækkun við endapunkt frá grunnildi (bendir til framfarar) á skori á undirkvarðanum mótþrói á CPRS-R:L hjá hópnum sem fékk gúanfacín samanborið við lyfleysu (10,9 stig á móti 6,8 fyrir gúanfacín á móti lyfleysu, talið í sömu röð) og áhrifastærðin var 0,6 ( $p < 0,001$ ). Þessar lækkanir standa fyrir prósentulækkun sem er 56% á móti 33% fyrir gúanfacín á móti lyfleysu, talið í sömu röð.

## **5.2 Lyfjahvörf**

### Frásog

Gúanfacín frásogast greiðlega og hámarksþéttni í plasma næst u.þ.b. 5 klst. eftir inntöku hjá börnum (þ.m.t. börnum og unglíngum á aldrinum 6-17 ára). Hjá fullorðnum jókst meðaltal útsetningar gúanfacíns ( $C_{max}$  ~75% og AUC ~40%) þegar gúanfacín var tekið með fituríkri máltíð, samanborið við inntöku á fastandi maga (sjá kafla 4.2).

### Dreifing

Gúanfacín er meðalmikið bundið plasmapróteinum (u.þ.b. 70%), óháð þéttni virka efnisins.

### Umbrot

Gúanfacín umbrotnar fyrir tilstilli CYP3A4/5-miðlaðrar oxunar, með síðara II. stigs efnahvarfi með samtengingu við glúkúróníð og sulfat. Aðalumbrotsefnið er 3-OH-gúanfacínsulfat, sem hefur enga lyfjafraeðilega verkun.

Gúanfacín er hvarfefni CYP3A4 og CYP3A5 og útsetning verður fyrir áhrifum af CYP3A4 og CYP3A5 virkjum og hemlum. Í lifrarnetbólum hjá mönnum hamlar gúanfacín ekki starfsemi hinna

helstu cýtókróm P450 ísóensímanna (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eða CYP3A5); ekki er heldur gert ráð fyrir að gúanafacín virkji CYP3A, CYP1A2 og CYP2B6.

### Flutningsprótein

Byggt á rannsóknum *in vitro*, er gúanafacín hvarfefni OCT1 og OCT2, en ekki BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 eða MATE2. Gúanafacín er ekki BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 eða MATE2K hemill, en hamlar MATE1 og getur mögulega hamlað OCT1 við hámarksþéttni í portæð.

### Brotthvarf

Gúanafacín skilst út um nýru með síun og virkri seytingu og um lifur. Virkum útskilnaði um nýru er miðlað með OCT2 flutningspróteinum. Að minnsta kosti 50% úthreinsunar gúanafacíns er um lifur. Útskilnaður um nýru er helsta brotthvarfsleiðin (80%) þar sem móður virka efnið stendur fyrir 30% af geislavirkninni í þvagi. Helstu umbrotsefnin í þvagi voru 3-hýdroxý gúanafacín-glúkúróníð, gúanafacín-dihýdródíól og 3-hýdroxý gúanafacínsúlfat. Helmingunartími brotthvarfs gúanafacíns er um 18 klst.

Lyfjahlvörf gúanafacíns eru sambærileg hjá börnum (á aldrinum 6 til 12) og unglingum (á aldrinum 13 til 17) með ADHD og heilbrigðum fullorðnum sjálfboðaliðum.

### Sérstakir sjúklingahópar

Engar rannsóknir hafa verið gerðar með gúanafacíni hjá börnum með ADHD yngri en 6 ára.

Almenn útsetning fyrir gúanafacíni er sambærileg hjá körlum og konum sem fá sama mg/kg skammt.

Engar formlegar rannsóknir á lyfjahlvörfum hafa verið gerðar á kynþáttum. Engin merki eru um áhrif þjóðernis á lyfjahlvörf gúanafacíns.

## **5.3 Forklínískar upplýsingar**

Engin krabbameinsvaldandi áhrif af völdum gúanafacíns komu fram í 78 vikna rannsóknum á músum með skömmtum allt að 10 mg/kg/dag. Marktæk aukning á tíðni kirtilæxla í briseyjum kom fram hjá karlrottum sem fengu meðferð með 5 mg/kg/dag af gúanafacíni í 102 vikur en ekki hjá kvenrottum. Klínískt mikilvægi er ekki þekkt.

Gúanafacín olli ekki eiturverkun á erfðaeftni í ýmsum prófunarlíkönum, þ.m.t. Ames-prófinu og *in vitro* prófi á litningafrávikum.

Almennar eiturverkanir sem fram komu hjá dýrum (rotta, hundur) eftir meðferð með gúanafacíni voru m.a. lenging á óleiðréttu QT-bili (hjarta), miltisrýrnun og fækkun hvíttra blóðkorna, áhrif á lifur - þ.m.t. aukið bilirúbín og hækkun ALAT-gildis, erting og bólga í þörmum, aukning á kreatíníni og þvagefni í blóði (nýru), ský á glæru (auga) eingöngu hjá rottum og músum, íferð gleypifrumna í lungnablöðrum, lungnabólga og minnkuð sæðisframleiðsla.

Engar aukaverkanir komu fram í rannsókn á frjósemi hjá kvenkyns rottum í skömmtum sem voru allt að 22 sinnum stærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn miðað við mg/m<sup>2</sup>.

Skammturinn 8 mg/kg/dag hafði áhrif á frjósemi karldýra, sem var lægsti skammturinn sem var rannsakaður og er 10,8 sinnum stærri en ráðlagður hámarksskammtur fyrir menn sem er 0,12 mg/kg miðað við mg/m<sup>2</sup>. Vegna skorts á viðeigandi gögnum um eiturefnahlvörf, var samiburður við klíníska útsetningu hjá mönnum ekki mögulegur.



Gúanfacín sýndi eiturverkanir á fósturþroska hjá músum og rottum (gildi fyrir mörk um engin merkjanleg, skaðleg áhrif (NOAEL) 0,5 mg/kg/dag) og hjá kanínum (NOAEL 3,0 mg/kg/dag) í viðurvist eiturverkana á móður. Vegna skorts á viðeigandi gögnum um eiturefnahvörf, var samanburður við klíniska útsetningu hjá mönnum ekki mögulegur.

## **6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **6.1 Hjálparefni**

Hýprómellósi 2208  
Metakrýlsýra-etýlakrýlat samfjölliða  
Laktósaeynhýdrat  
Póvídón  
Krospóvídón af gerð A  
Örkristallaður sellulósi  
Vatnsfrí kísilkvoða  
Natríumlárylsúlfat  
Pólýsorbit 80  
Fúmarsýra  
Glýserýldíbehenat

3 mg og 4 mg forðatöflur innihalda einnig:

Indígótín (indigo carmine aluminium lake (E132))  
Gult járnnoxíð (E172)

### **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

### **6.3 Geymsluþol**

4 ár.

### **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

### **6.5 Gerð íláts og innihald**

Þynnurnar eru gerðar úr 2 lögum, glærri hitaformbreytanlegri stífri filmu sem er límd með PCTFE við bakhlið úr PVC sem „push-through“ álpappírþynna er fest við. Þynnurnar koma í pappaðskjum.

Intuniv 1 mg forðatöflur  
pakkningastærðir 7 eða 28 töflur.

Intuniv 2 mg forðatöflur  
pakkningastærðir 7, 28 eða 84 töflur.

Intuniv 3 mg forðatöflur  
pakkningastærðir 28 eða 84 töflur.

Intuniv 4 mg forðatöflur  
pakkningastærðir 28 eða 84 töflur.

Ekki er víst að allar pakkningastærðir séu markaðssettar.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun**

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

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

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

Intuniv 1 mg forðatafla

EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg forðatafla

EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg forðatafla

EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg forðatafla

EU/1/15/1040/008-009

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 17. september 2015

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis:

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

## **A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

## **B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

## **C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

### **• Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

## **D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

### **• Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmarkun áhættu) næst.

### **• Viðbótaraðgerðir til að lágmarka áhættu**

1. Áður en Intuniv er markaðssett í hverju aðildarríki þarf markaðsleyfishafinn (MAH) að ná samkomulagi um innihald og fyrirkomulag fræðsluáætlunarinnar, þ.m.t. samskiptamiðlun, dreifingaraðferð og aðra þætti áætlunarinnar, í samráði við lögbært yfirvald í viðkomandi landi.

2. Markaðsleyfishafinn skal tryggja, í kjölfar viðræðna og samkomulags við lögbært yfirvald í hverju aðildarríki þar sem Intuniv er markaðssett, að allir heilbrigðisstarfsmenn sem gert er ráð fyrir að ávísi Intuniv fái upplýsingar með upplýsingabréfi og hafi aðgang að/fái afhent eftirfarandi efni:

- Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) og fylgiseðil
- Fræðsluefni (þ.m.t. gátlista fyrir ávísandi lækna) fyrir heilbrigðisstarfsfólk.

**Fræðsluefni og gátlisti fyrir ávísandi lækna** skal innihalda eftirfarandi lykilatriði:

- Upplýsingar um áhættu í tengslum við Intuniv: Hægslátt, yfirlið, lágþrýsting/lækkaðan blóðþrýsting, blóðþrýstingshækkun vegna fráhrarfs, slævingartilvik og þyngdaraukningu
- Gátlista áður en meðferð með Intuniv er hafin til að greina sjúklinga í hættu á alvarlegum aukaverkunum
- Gátlista fyrir áframhaldandi eftirlit og stjórnun öryggis sjúklinga, þ.m.t. skammtaaðlögun meðan á meðferð með Intuniv stendur.
- Línurit fyrir áframhaldandi eftirlit með sjúklingum (lífsmörk, hæð, þyngd) meðan á meðferð með Intuniv stendur.
- Gátlisti þegar meðferð með gúanfacín er hætt, meðal annars um að fylgjast með blóðþrýstingi og púlsi meðan á skammtalækkun stendur
- **Skylda til aðgerða eftir útgáfu markaðsleyfis**

Markaðsleyfishafi skal ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
SHP503-401: Í því skyni að rannsaka langtímaöryggi (einkum áhrif Intuniv á vitræna starfsemi (neurocognitive function)) hjá börnum og unglíngum á aldrinum 6-17 ára með ADHD, skal markaðsleyfishafi leiða og leggja fram niðurstöður úr samanburðarrannsókn á öryggi í samræmi við samþykka rannsóknaráætlun.	Skil á endanlegri rannsóknarskýrslu: 31. jan. 2022

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Intuniv 1 mg forðatöflur  
gúanfacín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur gúanfacínhýdróklóríð sem jafngildir 1 mg af gúanfacíni.

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 forðatöflur  
28 forðatöflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.  
Gleppið töfluna heila. Má ekki tyggja, brjóta eða mylja.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI



**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Intuniv 1 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Intuniv 1 mg forðatöflur  
gúanfacín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (sem MA lógó)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Intuniv 2 mg forðatöflur  
gúanfacín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur gúanfacínhydróklóríð sem jafngildir 2 mg af gúanfacíni.

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

7 forðatöflur  
28 forðatöflur  
84 forðatöflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.  
Gleppið töfluna heila. Má ekki tyggja, brjóta eða mylja.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Intuniv 2 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Intuniv 2 mg forðatöflur  
gúanfacín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (sem MA lógó)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM****ASKJA****1. HEITI LYFS**

Intuniv 3 mg forðatöflur  
gúanfacín

**2. VIRK(T) EFNI**

Hver tafla inniheldur gúanfacínhýdróklóríð sem jafngildir 3 mg af gúanfacíni.

**3. HJÁLPAREFNI**

Inniheldur einnig laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

28 forðatöflur  
84 forðatöflur

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.  
Gleppið töfluna heila. Má ekki tyggja, brjóta eða mylja.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF****8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Intuniv 3 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Intuniv 3 mg forðatöflur  
gúanfacín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (sem MA lógó)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**



## UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA

### 1. HEITI LYFS

Intuniv 4 mg forðatöflur  
gúanfacín

### 2. VIRK(T) EFNI

Hver tafla inniheldur gúanfacínhýdróklóríð sem jafngildir 4 mg af gúanfacíni.

### 3. HJÁLPAREFNI

Inniheldur einnig laktósa. Sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli.

### 4. LYFJAFORM OG INNIHALD

28 forðatöflur  
84 forðatöflur

### 5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.

Til inntöku.  
Gleppið töfluna heila. Má ekki tyggja, brjóta eða mylja.

### 6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

### 7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

### 8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

### 9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Írland

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

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

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Intuniv 4 mg

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á ÞYNNUM EÐA STRIMLUM  
ÞYNNUR**

**1. HEITI LYFS**

Intuniv 4 mg forðatöflur  
gúanfacín

**2. NAFN MARKAÐSLEYFISHAFA**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (sem MA lógó)

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

**Intuniv 1 mg forðatöflur**

**Intuniv 2 mg forðatöflur**

**Intuniv 3 mg forðatöflur**

**Intuniv 4 mg forðatöflur**

gúanfacín

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

**Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.**

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.
- Þessi fylgiseðill hefur verið skrifaður eins og einstaklingurinn sem tekur lyfið sé að lesa hann. Ef þú gefur barninu þínu lyfið, skaltu skipta „þú“ út fyrir „barnið þitt“.

**Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:**

1. Upplýsingar um Intuniv og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Intuniv
3. Hvernig nota á Intuniv
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Intuniv
6. Þakkingar og aðrar upplýsingar

### **1. Upplýsingar um Intuniv og við hverju það er notað**

#### **Upplýsingar um Intuniv**

Intuniv inniheldur virka efnið gúanfacín. Lyfið tilheyrir flokki lyfja sem hafa áhrif á heilastarfsemi. Lyfið getur hjálpað til við að bæta athygli þína og einbeitingu og jafnframt dregið úr hvatvísi og ofvirkni.

#### **Við hverju Intuniv er notað**

Lyfið er notað til meðferðar við „athyglisbresti með ofvirkni“ (ADHD) hjá börnum og unglíngum á aldrinum 6-17 ára, þegar þau örvandi lyf sem yfirleitt eru notuð eiga ekki við og/eða hafa ekki nægilega stjórn á ADHD-einkennum.

Lyfið er gefið sem hluti af meðferðaráætlun sem venjulega samanstendur af eftirfarandi:

- Sálfræðimeðferð
- Fræðslumeðferð
- Félagslegri meðferð

## Um ADHD

Fólki með ADHD finnst erfitt að:

- Sitja kyrrt
- Einbeita sér.

ADHD getur valdið erfiðleikum í daglegu lífi. Börn og ungt fólk með ADHD geta átt í erfiðleikum með að læra og vinna heimaverkefni. Þeim getur fundist það erfitt að hegða sér vel heima, í skólanum og annars staðar.

## 2. Áður en byrjað er að nota Intuniv

### Ekki má nota Intuniv

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir gúanfacíni eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).

### Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað ef:

- þú ert með lágan eða háan blóðþrýsting, hjartasjúkdóma eða fjölskyldusögu um hjartasjúkdóma
- liðið hefur yfir þig nýlega
- þú hefur fundið fyrir sjálfsvígshugsunum
- þú ert með einhverja aðra geðsjúkdóma.

Intuniv getur haft áhrif á þyngd þína og hæð ef það er tekið í langan tíma, lækningin mun því fylgjast með vexti þínum.

Ekki má hætta að taka Intuniv án þess að tala við lækningin. Ef hætt er að taka Intuniv skyndilega geta komið fram fráhrifseinkenni um aukinn hjartslátt og háan blóðþrýsting (sjá kafla 4).

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækningin eða lyfjafræðing áður en þú tekur lyfið. Það er vegna þess að lyfið getur gert þessi einkenni verri. Lækningin mun fylgjast reglulega með þér til að sjá hvaða áhrif lyfið hefur á þig.

### Börn (yngri en 6 ára) og fullorðnir (18 ára og eldri)

Lyfið á ekki að gefa börnum yngri en 6 ára og fullorðnum 18 ára og eldri því að ekki er vitað hvort það virkar eða er öruggt.

### Rannsóknir sem lækningin mun gera meðan þú tekur Intuniv

Áður en þú byrjar að taka lyfið mun lækningin gera rannsóknir til að tryggja að lyfið sé öruggt fyrir þig og að það muni hjálpa þér. Á meðan þú tekur lyfið mun lækningin endurtaka þessar rannsóknir vikulega eftir fyrstu lyfjagjöfina, eftir skammtabreytingar og a.m.k. á 3 mánaða fresti fyrsta árið og síðan a.m.k. tvisvar sinnum á ári. Rannsóknirnar gætu m.a. falið í sér mælingar á:

- blóðþrýstingi þínum og hjartsláttartíðni og aðrar hjartarannsóknir ef við á
- svörun þinni við meðferðinni, einkum ef hún veldur syfju eða sljóleika
- hæð þinni og þyngd.

Þú skalt ræða við lækningin ef þér líður ekki betur eða ef þér líður verr og finnur fyrir mikilli syfju og sljóleika eftir að hafa tekið lyfið í u.þ.b. 6 vikur. Hugsanlegt er að lækningin vilji endurskoða meðferðina.

## Notkun annarra lyfja samhliða Intuniv

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta er vegna þess að Intuniv og sum önnur lyf geta haft áhrif hvert annað.

Sérstaklega skaltu láta lækninn eða lyfjafræðing vita ef þú tekur einhverjar af eftirfarandi lyfjategundum:

- lyf sem lækka blóðþrýstinginn (blóðþrýstingslækkandi lyf)
- lyf við flogaveiki eins og valpróínsýru
- lyf sem geta valdið syfju (róandi lyf)
- lyf við geðröskunum (benzodíazepín, barbitúröt og geðrofslyf)
- lyf sem geta haft áhrif á hvernig Intuniv skilst út um lifur (sjá töfluna hér að neðan)

Lyf	Notað til að meðhöndla
Aprepitant	Ógleði og svima.
Atazanavír, efavírenz, etravírín, fosamprenavír, indínavír, nevirapín, rítónavír, saquínavír	HIV-sýkingu.
Cíprófloxacín, klóramfenkól, klaritromýsín, erýtromýcín, rífabútín, rífampicín, telitromýcín	Bakteríusýkingar.
Flúkónazól, ítracónazól, posacónazól, ketókónazól	Sveppasýkingar.
Crizotiníb, imatiníb	Krabbamein.
Diltíazem, verapamíl	Hjarta- og æðasjúkdóma.
Boceprevír, telaprevír	Veirulifrabólgu.
Suboxón	Vímuefnafíkn.
Bósentan	Hjarta- og æðasjúkdóma (t.d. þrengingu í lungnaæðum).
Karbamazepín, oxkarbazepín, fenóbarbítal, fenýtóín, primídón	Notað við flogaveiki.
Modafinil	Lyf sem stuðlar að árvekni og er notað til að meðhöndla svefntruflanir.
Jóhannesarjurt	Náttúrulyf sem notað er til að meðhöndla þunglyndi.

Ef eitthvað af ofangreindu á við um þig (eða ef þú ert ekki viss) skaltu ræða við lækninn eða lyfjafræðing áður en þú tekur lyfið.

## Notkun Intuniv með mat, drykk eða áfengi

- Ekki taka lyfið með fituríkum mat (t.d. morgunverði sem inniheldur mikla fitu) því það getur haft áhrif á virkni lyfsins.
- Ekki drekka greipaldinsafa með lyfinu því það getur haft áhrif á virkni lyfsins.
- Ekki drekka áfengi þegar þú tekur lyfið því það getur valdið syfju eða svefnrunnga.

## Meðganga og brjóstgjöf

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað.

- Ekki taka lyfið ef þú ert þunguð eða þú notar ekki getnaðarvarnir. Ekki er vitað hvort Intuniv muni hafa áhrif á ófædda barnið.
- Ekki hafa barn á brjósti meðan þú tekur Intuniv nema læknirinn hafi sagt þér annað.

## Akstur og notkun véla

Þú gætir fundið fyrir sundli og syfju þegar þú tekur lyfið, einkum í upphafi meðferðar, sem getur varað í 2 til 3 vikur eða hugsanlega lengur. Ef þetta gerist máttu ekki aka, hjóla, nota tæki eða vélar eða taka þátt í starfsemi sem gæti valdið meiðslum fyrr en þú veist hvaða áhrif lyfið hefur á þig. Einnig hefur verið tilkynnt um yfirlit en það eru ekki algeng áhrif.

## Intuniv inniheldur laktósa

Laktósi er ein tegund sykurs. Ef læknirinn hefur sagt þér að þú sért með óþol fyrir ákveðnum tegundum sykurs, skaltu ræða við lækinn eða lyfjafræðing áður en þú tekur lyfið.

## Intuniv inniheldur natríum

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverri töflu, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## 3. Hvernig nota á Intuniv

Meðferðin verður hafin undir eftirliti viðeigandi sérfræðings í hegðunarröskunum barna og/eða unglunga.

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn eða lyfjafræðingur hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi.

Sem hluti af meðferðinni mun læknirinn fylgjast náið með hvaða áhrif Intuniv hefur á þig við upphaf lyfjagjafar og/eða við breytingar á skömmtum.

## Hversu mikið á að taka

- Læknirinn mun hefja meðferðina með 1 mg á dag. Læknirinn gæti aukið skammtinn á grundvelli líkamsþyngdar þinnar og því hvernig Intuniv verkar á þig, en ekki um meira en 1 mg á viku. Læknirinn gæti aukið skammtinn hægar, það fer eftir því hvernig þú bregst við meðferðinni. Ráðlagður viðhaldsskammtur er 0,05 til 0,12 mg á hvert kg líkamsþyngdar á dag.
- Ekki er víst að þú finnr strax fyrir áhrifum eftir að meðferð er hafin, sumir sjúklingar gætu fundið fyrir jákvæðum áhrifum eftir fyrstu vikuna en það gæti tekið lengri tíma.
- Dagskammturinn verður á bilinu 1 til 7 mg sem fer eftir aldri og hvernig þú bregst við Intuniv, en ekki stærri en 7 mg.

## Hvernig nota á Intuniv

- Lyfið skal taka einu sinni á dag, annaðhvort að morgni eða kvöldi.
- Það má taka með eða án matar, en ekki taka það með fituríkum matvælum (t.d. morgunverði sem inniheldur mikla fitu).
- Gleypu töfluna heila með glasi af vatni eða öðrum vökva (en ekki greipaldinsafa).
- Ekki brjóta, mylja eða tyggja töfluna, það hefur áhrif á virkni töflunnar. Láttu lækinn vita ef þú getur ekki gleypst töfluna í heilu lagi.

## Tímalengd meðferðar

Ef þú þarft að taka Intuniv í meira en ár mun læknirinn hafa eftirlit með svörun þinni við meðferðinni og læknirinn gæti stöðvað lyfjagjöfina í stuttan tíma, þetta getur gerst í skólaleyfum. Þetta gefur til kynna hvort þú þurfir ennþá að taka lyfið.



## **Ef tekinn er stærri skammtur af Intuniv en mælt er fyrir um**

Ef þú tekur stærri skammt af Intuniv en mælt er fyrir um, skaltu umsvifalaust hafa samband við lækni eða fara á sjúkrahús. Taktu umbúðir lyfsins með þér og segðu þeim hversu mikið þú hefur tekið.

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram: lágur eða hár blóðþrýstingur, hægur hjartsláttur, hæg öndun, þreytutilfinning eða örmögnun.

## **Ef gleymist að taka Intuniv**

Ef þú gleymir skammti skaltu bíða til næsta dags og taka þá venjulegan skammt.

- Ef þú hefur misst úr tvo eða fleiri skammta skaltu tala við lækinn því þú gætir þurft að byrja aftur að taka Intuniv í lægri skammti.
- Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

## **Ef hætt er að nota Intuniv**

Ekki hætta að taka lyfið án samráðs við lækinn.

- Ef þú hættir að taka lyfið gæti blóðþrýstingur þinn og hjartsláttartíðni aukist (sjá kafla 4 fyrir neðan).
- Til að stöðva lyfjagjöfina mun lækinn minnka skammtinn af Intuniv smám saman til að lágmarka aukaverkanir.

Leitið til læknisins eða lyfjafraeðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Ef þú hefur áhyggjur skaltu ræða við lækinn.

**Ef þér líður illa á einhvern hátt á meðan þú tekur lyfið skaltu láta einhvern fullorðinn vita strax.**

### **Alvarlegar aukaverkanir**

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi alvarlegar aukaverkanir: syfja (slæving), svimatilfinning (lágþrýstingur), hægur hjartsláttur (hægsláttur), yfirliðstilfinning eða meðvitundarleysi (yfirlíð), mjög alvarleg fráhrarfseinkenni um háan blóðþrýsting þegar töku Intuniv er hætt skyndilega; einkennin geta meðal annars verið höfuðverkur, ringlun, taugaveiklun, æsingur og skjálfti (heilakvilli vegna háþrýstings).

Sumar þessara aukaverkana eru líklegri til að eiga sér stað í upphafi meðferðar og geta horfið með áframhaldandi meðferð, ef þú finnur fyrir einhverjum þessara aukaverkana skaltu strax hafa samband við lækinn.

### **Aðrar aukaverkanir**

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir.

**Mjög algengar** (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- syfja (svefnhöfgi)
- þreyta (örmögnun)
- höfuðverkur
- magaverkur (kviðverkur).

**Algengar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- hægur hjartsláttur
- lækkaður blóðþrýstingur
- eirðarleysi eða pittingur
- svefnerfiðleikar (svefnleysi), rofinn svefn (svefntruflanir) eða martraðir
- þunglyndi, áhyggjur (kvíði) eða geðsveiflur (tilfinningalegur óstöðugleiki)
- orkuleysi (sinnuleysi)
- þyngdaraukning
- lystarleysi
- munnþurrkur
- þvagmissir (ósjálfráð þvaglát)
- ógleði eða uppköst
- niðurgangur, óþægindi í kvið eða hægðatregða
- lágur blóðþrýstingur þegar staðið er upp (stöðubundinn lágþrýstingur)
- útbrot.

**Sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- ofnæmisviðbrögð (ofnæmi)
- brjóstverkur
- meltingartregða (meltingartruflun)
- öndunarerfiðleikar (astmi)
- máttleysi (þróttleysi)
- fólur húðlitur (fólvi)
- flog eða krampar
- þörf fyrir tíð þvaglát (aukin þvaglátatíðni)
- æsingur
- breytingar á lifrarprófum (hækkun á alanín amínótransferasa)
- hækkun á blóðþrýstingi
- óvenjulegur hjartsláttur (skútasláttarglöp og fyrstu gráðu gáttasleglarof)
- hraður hjartsláttur (hraðtaktur)
- lækkuð hjartsláttartíðni
- sundl þegar staðið er upp (stöðubundið sundl)
- kláði í húð
- að sjá eða heyra í einhverju sem ekki er til staðar (ofskynjanir).

**Mjög sjaldgæfar** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum)

- að sofa meira en venjulega (svefnsækni)
- hár blóðþrýstingur (háþrýstingur)
- vanlíðan (lasleiki).

**Koma örsjaldan fyrir** (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10.000 einstaklingum)

- alvarlegt fráhrarfseinkenni með hækkuðum blóðþrýstingi þegar töku Intuniv er hætt skyndilega; einkennin geta meðal annars verið höfuðverkur, ringlun, taugaveiklun, æsingur og skjálfti (heilakvilli vegna háþrýstings).

**Tíðni ekki þekkt** (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum)

- erfiðleikar við að fá eða viðhalda stinngu (ristruflun).

### **Tilkynning aukaverkana**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á Intuniv

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á öskjunni og þynnupakkningunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

Ekki skal nota lyfið ef töflurnar eða þynnupakkningin virðast skemmdar.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## 6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### Intuniv inniheldur

- Hver 1 mg tafla inniheldur gúanfacínhydróklóríð sem jafngildir 1 mg af gúanfacíni.
- Hver 2 mg tafla inniheldur gúanfacínhydróklóríð sem jafngildir 2 mg af gúanfacíni.
- Hver 3 mg tafla inniheldur gúanfacínhydróklóríð sem jafngildir 3 mg af gúanfacíni.
- Hver 4 mg tafla inniheldur gúanfacínhydróklóríð sem jafngildir 4 mg af gúanfacíni.
- Önnur innihaldsefni eru hýprómellósi 2208, metakrýlsýru-etylakrýlat samfjölliða, laktósa einhydrat, póvídón, krospóvídón gerð A, örkristallaður sellulósi, vatnsfrí kísilkvoða, natríumlárylsúlfat, pólyrsorbat 80, fúmarsýra, glýseróldíbehenat.
- 3 mg og 4 mg töflurnar innihalda einnig indígótín (indigo carmine aluminium lake (E 132)) og gult járnnoxíð (E 172).

### Lýsing á útliti Intuniv og pakkningastærðir

Intuniv er forðatafla sem þýðir að virka innihaldsefnið losnar frá töflunni yfir ákveðið tímabil. Töflurnar koma í pakkningum með 7, 28 eða 84 töflum en ekki víst að allar pakkningastærðir séu fáanlegar.

- 1 mg forðatöflurnar eru kringlóttar og hvítar, harðar töflur með 1MG ígrafið í aðra hliðina og 503 í hina hliðina.
- 2 mg forðatöflurnar eru ávalar og hvítar, harðar töflur með 2MG ígrafið í aðra hliðina og 503 í hina hliðina.
- 3 mg forðatöflurnar eru kringlóttar og grænar, harðar töflur með 3MG ígrafið í aðra hliðina og 503 í hina hliðina.
- 4 mg forðatöflurnar eru ávalar og grænar, harðar töflur með 4MG ígrafið í aðra hliðina og 503 í hina hliðina.

### Markaðsleyfishafi og framleiðandi

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Block 2 & 3 Miesian Plaza  
50 – 58 Baggot Street Lower  
Dublin 2  
Írland  
sími: +800 66838470  
netfang: medinfoEMEA@shire.com

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður í .

**Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar**

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.