

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Intuniv 1 mg compresse a rilascio prolungato
Intuniv 2 mg compresse a rilascio prolungato
Intuniv 3 mg compresse a rilascio prolungato
Intuniv 4 mg compresse a rilascio prolungato

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Intuniv compressa da 1 mg

Ogni compressa contiene guanfacina cloridrato, equivalente a 1 mg di guanfacina.

Intuniv compressa da 2 mg

Ogni compressa contiene guanfacina cloridrato, equivalente a 2 mg di guanfacina.

Intuniv compressa da 3 mg

Ogni compressa contiene guanfacina cloridrato, equivalente a 3 mg di guanfacina.

Intuniv compressa da 4 mg

Ogni compressa contiene guanfacina cloridrato, equivalente a 4 mg di guanfacina.

Eccipiente(i) con effetti noti

Ogni compressa da 1 mg contiene 22,41 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni compressa da 2 mg contiene 44,82 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni compressa da 3 mg contiene 37,81 mg di lattosio (come monoidrato).

Ogni compressa da 4 mg contiene 50,42 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa a rilascio prolungato

Intuniv compressa da 1 mg

Compresse rotonde da 7,14 mm, di colore da bianco a biancastro, con "1MG" impresso su un lato e "503" sull'altro.

Intuniv compressa da 2 mg

Compresse di forma oblungha, 12,34 mm x 6,10 mm, di colore da bianco a biancastro, con "2MG" impresso su un lato e "503" sull'altro.

Intuniv compressa da 3 mg

Compresse rotonde da 7,94 mm, di colore verde, con "3MG" impresso su un lato e "503" sull'altro.

Intuniv compressa da 4 mg

Compresse di forma oblungha, 12,34 mm x 6,10 mm, di verde, con "4MG" impresso su un lato e "503" sull'altro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Intuniv è indicato per il trattamento del disturbo da deficit di attenzione/iperattività (ADHD), nei bambini e adolescenti da 6 a 17 anni per i quali gli stimolanti non sono idonei, non sono tollerati o si sono dimostrati inefficaci.

Intuniv deve essere usato nel contesto di un esauriente programma di trattamento per l'ADHD, comprendente in genere misure di carattere psicologico, educativo e sociale.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Il trattamento deve essere iniziato sotto la supervisione di un idoneo specialista dei disturbi comportamentali dell'infanzia e/o dell'adolescenza.

Screening pre-trattamento:

Prima di prescrivere il medicinale, è necessario eseguire una valutazione iniziale per individuare i pazienti a maggiore rischio di sonnolenza e sedazione, ipotensione e bradicardia, prolungamento del QT, aritmia e aumento ponderale/rischio di obesità. Questa valutazione deve comprendere lo stato cardiovascolare del paziente, incluse pressione arteriosa e frequenza cardiaca, documentando l'anamnesi completa delle terapie farmacologiche concomitanti, co-morbilità o sintomi di carattere medico e psichiatrico pregressi e attuali, anamnesi familiare positiva per morte improvvisa cardiaca/inspiegabile e registrazione accurata su una curva della crescita del peso e dell'altezza prima del trattamento (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

Un'attenta titolazione della dose e un monitoraggio sono necessari all'inizio del trattamento con Intuniv, poiché il miglioramento clinico e rischi di diverse reazioni avverse clinicamente significative (sincope, ipotensione, bradicardia, sonnolenza e sedazione) sono correlati alla dose e all'esposizione. I pazienti devono essere avvisati della possibilità che si verifichino sonnolenza e sedazione, in particolare nelle prime fasi del trattamento o in caso di aumento della dose. Se la sonnolenza e la sedazione sono giudicate clinicamente preoccupanti o persistenti, deve essere considerata una riduzione della dose o l'interruzione del trattamento.

Per tutti i pazienti, la dose iniziale raccomandata è 1 mg di guanfacina, assunta per via orale una volta al giorno.

La dose può essere aggiustata con incrementi non superiori a 1 mg per settimana. La dose deve essere personalizzata in base alla risposta e alla tollerabilità del paziente.

A seconda della risposta e della tollerabilità del paziente nei riguardi di Intuniv, l'intervallo della dose di mantenimento raccomandata è compreso tra 0,05 e 0,12 mg/kg/die. La titolazione della dose raccomandata per bambini e adolescenti è riportata di seguito (vedere tabelle 1 e 2). Gli aggiustamenti della dose (aumento o riduzione) a una dose massima tollerata all'interno dell'intervallo di dose raccomandato ottimale corretto per il peso, basati sulla valutazione clinica della risposta e della tollerabilità, possono essere effettuati a qualsiasi intervallo settimanale dopo la dose iniziale.

Monitoraggio durante la titolazione della dose

Durante la titolazione della dose si deve eseguire un monitoraggio settimanale, al fine di rilevare segni e sintomi di sonnolenza e sedazione, ipotensione e bradicardia.

Monitoraggio continuo

Nel corso del primo anno di trattamento il paziente deve essere valutato almeno ogni 3 mesi per rilevare:

- Segni e sintomi di
 - sonnolenza e sedazione

- ipotensione
 - bradicardia
 - aumento ponderale/rischio di obesità
- Si raccomanda di esercitare la valutazione clinica durante questo periodo. Successivamente deve essere eseguito un monitoraggio semestrale, con un monitoraggio più frequente dopo qualsiasi aggiustamento della dose (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 1

Schema di titolazione della dose giornaliera per i bambini da 6 a 12 anni				
Fascia di peso	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4
25 kg e oltre Dose massima giornaliera = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tabella 2

Schema di titolazione della dose giornaliera per adolescenti (13-17 anni di età)							
Fascia di peso ^a	Settimana 1	Settimana 2	Settimana 3	Settimana 4	Settimana 5	Settimana 6	Settimana 7
34-41,4 kg Dose massima giornaliera = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5-49,4 kg Dose massima giornaliera = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5-58,4 kg Dose massima giornaliera = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg e oltre Dose massima giornaliera = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a I soggetti adolescenti devono pesare almeno 34 kg.

^b Gli adolescenti di peso pari o superiore a 58,5 kg possono assumere una dose di 7 mg/die, dopo che il soggetto ha completato almeno 1 settimana di terapia con una dose di 6 mg/die e il medico ha eseguito una valutazione approfondita della tollerabilità del soggetto e dell'efficacia del trattamento.

Il medico che decide di utilizzare guanfacina per periodi prolungati (oltre 12 mesi) deve valutare nuovamente l'utilità di guanfacina ogni 3 mesi per il primo anno e poi almeno una volta all'anno, sulla base del giudizio clinico (vedere paragrafo 4.4) e considerare periodi di prova di sospensione del

medicinale, al fine di stabilire il funzionamento del paziente in assenza di farmacoterapia, preferibilmente durante le vacanze scolastiche.

Riduzione della dose e interruzione del trattamento

I pazienti/coloro che se ne prendono cura devono essere avvertiti di non interrompere il trattamento con guanfacina senza consultare il medico.

Quando si interrompe il trattamento con Intuniv, la dose deve essere ridotta gradualmente con decrementi non superiori a 1 mg ogni 3-7 giorni e occorre monitorare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca per ridurre i potenziali effetti da astinenza, in particolare innalzamenti della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio sul mantenimento dell'efficacia, con il passaggio da guanfacina a placebo 7/158 (4,4%) soggetti hanno manifestato aumenti pressori superiori a 5 mmHg e anche al di sopra del 95° percentile per età, sesso e statura (vedere paragrafi 4.8 e 5.1).

Dimenticanza di una dose

In caso di dimenticanza di una dose, la somministrazione di Intuniv può riprendere il giorno successivo. Se si dimenticano due o più dosi consecutive, si raccomanda una nuova determinazione della dose sulla base della tollerabilità del paziente a guanfacina.

Passaggio da altre formulazioni di guanfacina

Le compresse di guanfacina a rilascio immediato non devono essere sostituite su una base di mg/mg, a causa dei differenti profili di farmacocinetica.

Popolazioni speciali

Adulti e anziani

La sicurezza e l'efficacia di guanfacina negli adulti e negli anziani con ADHD non sono state stabilite; pertanto, guanfacina non deve essere usata in questa popolazione.

Compromissione epatica

Guanfacina viene eliminata per via sia epatica che renale e almeno il 50% della clearance di guanfacina avviene per via epatica. Può essere necessaria una riduzione della dose nei pazienti con diversi gradi di compromissione epatica.

L'impatto della compromissione epatica sulla farmacocinetica di guanfacina nei pazienti pediatrici (bambini e adolescenti di 6-17 anni di età) non è stato valutato.

Compromissione renale

Guanfacina viene eliminata per via sia epatica che renale e circa il 30% del medicinale immodificato viene escreto nelle urine. Una riduzione della dose può essere richiesta nei pazienti con compromissione renale severa (GFR 29-15 ml/min) e malattia renale allo stadio terminale (GRF < 15 ml/min) o che necessitano di dialisi. L'impatto della compromissione renale sulla farmacocinetica di guanfacina nei pazienti pediatrici (bambini e adolescenti di 6-17 anni) non è stato valutato.

Bambini di età inferiore a 6 anni

Intuniv non deve essere usato nei bambini al di sotto dei 6 anni perché l'efficacia e la sicurezza in questa popolazione di pazienti non sono state studiate.

Pazienti trattati con inibitori/induttori del CYP3A4 e CYP3A5

È stato dimostrato che gli inibitori del CYP3A4/5 hanno un effetto significativo sulla farmacocinetica di guanfacina, in caso di somministrazione concomitante. Si raccomanda un aggiustamento della dose in caso di uso concomitante di moderati/forti inibitori del CYP3A4/5 (ad es. ketoconazolo, succo di pompelmo) o forti induttori del CYP3A4 (ad es. carbamazepina) (vedere paragrafo 4.5). In caso di uso concomitante di forti e moderati inibitori del CYP3A, si raccomanda una riduzione della dose di guanfacina del 50%. A causa della variabilità nell'effetto di interazione, potrebbe essere necessaria

un'ulteriore modifica della dose (vedere sopra). Se guanfacina è associata a forti induttori enzimatici, può essere considerato l'aumento della dose fino a una dose massima giornaliera di 7 mg (vedere paragrafo 4.2), se necessario. Se il trattamento di induzione è terminato, si raccomanda la riduzione della dose di guanfacina durante le settimane successive (vedere paragrafo 4.5).

Modo di somministrazione

Uso orale.

Intuniv è assunto una volta al giorno alla mattina o alla sera. Le compresse di Intuniv non devono essere frantumate, masticate o spezzate prima della deglutizione, perché ciò aumenta la velocità di rilascio di guanfacina.

Il trattamento è raccomandato solo per i bambini che sono in grado di deglutire la compressa intera senza problemi.

Intuniv può essere somministrato con o senza cibo; tuttavia, non deve essere somministrato con pasti ad alto contenuto di grassi, perché possono aumentare l'esposizione (vedere paragrafo 5.2).

Intuniv non deve essere somministrato insieme a succo di pompelmo (vedere paragrafo 4.5).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Ipotensione, bradicardia e sincope

Intuniv può causare sincope, ipotensione e bradicardia. La sincope può comportare il rischio di cadute o incidenti, che potrebbero provocare gravi lesioni (vedere paragrafi 4.8 e 4.7).

Prima di iniziare il trattamento, deve essere valutato lo stato cardiovascolare del paziente, inclusi parametri di frequenza cardiaca e pressione arteriosa, anamnesi familiare positiva per morte improvvisa cardiaca/inspiegabile, al fine di individuare i pazienti a maggiore rischio di ipotensione, bradicardia e prolungamento del QT/rischio di aritmia. Il monitoraggio dei parametri di frequenza cardiaca e pressione arteriosa deve continuare su base settimanale durante la determinazione della dose e la stabilizzazione e almeno ogni 3 mesi per il primo anno, tenendo conto della valutazione clinica. Successivamente deve essere eseguito un monitoraggio semestrale, con un monitoraggio più frequente dopo qualsiasi aggiustamento della dose.

Si consiglia cautela nel trattamento con Intuniv nei pazienti con anamnesi positiva per ipotensione, blocco cardiaco, bradicardia o patologia cardiovascolare, o con anamnesi positiva per sincope o condizione clinica che può predisporli a sincope, come ipotensione, ipotensione ortostatica, bradicardia o disidratazione. Si consiglia inoltre cautela nel trattamento con Intuniv di pazienti che assumono in concomitanza antipertensivi o altri medicinali che possono ridurre la pressione arteriosa o la frequenza cardiaca o aumentare il rischio di sincope. I pazienti devono essere avvertiti di bere molti liquidi.

Aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca all'interruzione del trattamento

La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca possono aumentare in seguito all'interruzione del trattamento con Intuniv. Nell'esperienza post-marketing, episodi di encefalopatia ipertensiva sono stati segnalati molto raramente in associazione a una brusca interruzione di Intuniv (vedere paragrafo 4.8). Per minimizzare il rischio di un aumento pressorio in seguito all'interruzione del trattamento, la dose giornaliera totale di Intuniv deve essere ridotta gradualmente con decrementi non superiori a 1 mg ogni 3-7 giorni (vedere paragrafo 4.2). Durante la riduzione della dose o interruzione del trattamento con Intuniv occorre monitorare la pressione arteriosa e la frequenza cardiaca.

Intervallo QTc

Negli studi di fase II-III randomizzati, in doppio cieco, in monoterapia, i rispettivi incrementi del prolungamento dell'intervallo QTc superiori a una variazione rispetto al basale oltre > 60 ms (correzione di Fridericia e correzione di Bazett) sono stati 0 (0,0%) e 2 (0,3%) tra i pazienti del gruppo placebo e 1 (0,1%) e 1 (0,1%) tra i pazienti del gruppo Intuniv. La rilevanza clinica di questo risultato è incerta.

Guanfacina deve essere prescritta con cautela nei pazienti con anamnesi positiva nota per prolungamento del QT, fattori di rischio di torsioni di punta (ad es. blocco cardiaco, bradicardia, ipokaliemia) o nei pazienti che assumono medicinali noti per prolungare l'intervallo QT. Questi pazienti devono essere sottoposti a un'ulteriore valutazione cardiaca, sulla base del giudizio clinico (vedere paragrafo 4.8).

Sedazione e sonnolenza

Intuniv può causare sonnolenza e sedazione, prevalentemente all'inizio del trattamento, che potrebbero tipicamente avere una durata di 2-3 settimane e oltre in alcuni casi. Si raccomanda pertanto un attento monitoraggio dei pazienti, settimanalmente durante la titolazione della dose e la stabilizzazione (vedere paragrafo 4.2) e ogni 3 mesi per il primo anno, tenendo conto del giudizio clinico. Prima di utilizzare Intuniv con altri depressori del sistema nervoso centrale (quali alcol, sedativi, fenotiazine, barbiturici o benzodiazepine), si devono considerare i potenziali effetti di sedazione additivi. I pazienti non devono bere alcol durante il trattamento con Intuniv. Si sconsiglia ai pazienti di usare apparecchiature pesanti, di guidare veicoli o biciclette fino a quando non sia nota la loro risposta al trattamento con Intuniv (vedere paragrafo 4.7).

Ideazione suicidaria

I pazienti con ideazione suicidaria o comportamento suicidario emergente durante il trattamento per l'ADHD devono essere valutati immediatamente dal medico. Può essere necessario il trattamento della condizione psichiatrica di base e si deve considerare una possibile modifica del programma di trattamento dell'ADHD.

Effetti su altezza, peso e indice di massa corporea (IMC)

I bambini e gli adolescenti trattati con Intuniv possono evidenziare un aumento dell'IMC. Di conseguenza, si deve eseguire il monitoraggio di altezza, peso e IMC prima dell'inizio della terapia e poi ogni 3 mesi per il primo anno, tenendo conto del giudizio clinico. Successivamente deve essere eseguito un monitoraggio semestrale, con un monitoraggio più frequente dopo qualsiasi aggiustamento della dose.

Eccipienti

Intuniv contiene lattosio. I pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit di Lapp lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Quando Intuniv è usato in concomitanza con inibitori o induttori del CYP3A4/5, le concentrazioni plasmatiche di guanfacina possono risultare aumentate o diminuite, con un potenziale effetto sull'efficacia e sulla sicurezza di Intuniv. Intuniv può aumentare le concentrazioni plasmatiche dei medicinali metabolizzati tramite il CYP3A4/5 assunti in concomitanza (vedere paragrafi 4.2, 4.4 e 5.2).

Guanfacina è un inibitore *in vitro* di MATE1 e la rilevanza clinica dell'inibizione di MATE1 non può essere esclusa. La somministrazione concomitante di guanfacina e substrati di MATE1 può determinare aumenti delle concentrazioni plasmatiche di questi medicinali. Inoltre, sulla base di studi *in vitro*, guanfacina può essere un inibitore di OCT1 alle concentrazioni massime rilevate nel sangue venoso portale. La somministrazione concomitante di guanfacina e substrati di OCT1 con T_{max} simile (per es. metformina) può determinare un aumento della C_{max} di questi medicinali.

L'effetto farmacodinamico di Intuniv può risultare additivo in caso di assunzione in concomitanza con altri medicinali noti per causare sedazione, ipotensione o prolungamento del QT (vedere paragrafo 4.4).

Tutti gli studi d'interazione tra farmaci sono stati effettuati negli adulti; tuttavia, l'esito è prevedibilmente simile nella fascia d'età pediatrica indicata.

Medicinali che prolungano il QT

Intuniv causa una riduzione della frequenza cardiaca. Dato l'effetto di Intuniv sulla frequenza cardiaca, l'uso concomitante con medicinali che prolungano il QT non è in linea generale raccomandato (vedere paragrafo 4.4).

Inibitori del CYP3A4 e CYP3A5

Si deve usare cautela in caso di somministrazione di Intuniv a pazienti che assumono ketoconazolo e altri moderati e forti inibitori del CYP3A4/5; si raccomanda una riduzione della dose di Intuniv nell'ambito dell'intervallo di dose raccomandato (vedere paragrafo 4.2). La somministrazione concomitante di Intuniv con moderati e forti inibitori del CYP3A4/5 aumenta le concentrazioni plasmatiche di guanfacina e il rischio di reazioni avverse, quali ipotensione, bradicardia e sedazione. Vi è stato un sostanziale aumento del tasso e dell'entità di esposizione a guanfacina in caso di somministrazione insieme a ketoconazolo; il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) e l'esposizione (AUC) di guanfacina sono aumentate rispettivamente di 2 e 3 volte. Altri inibitori del CYP3A4/5 possono avere un effetto paragonabile; vedere la tabella 3 per un elenco (non completo) di esempi di moderati e forti inibitori del CYP3A4/5.

Induttori del CYP3A4

Quando i pazienti assumono Intuniv in concomitanza con un induttore del CYP3A4, si raccomanda un aumento della dose di Intuniv nell'ambito dell'intervallo di dose raccomandato (vedere paragrafo 4.2). Vi è stata una significativa riduzione del tasso e dell'entità di esposizione a guanfacina in caso di somministrazione concomitante con rifampicina, un induttore del CYP3A4. Il picco di concentrazione plasmatica (C_{max}) e l'esposizione (AUC) di guanfacina sono diminuiti rispettivamente del 54% e del 70%. Altri induttori del CYP3A4 possono avere un effetto paragonabile; vedere la tabella 3 per un elenco (non completo) degli esempi di induttori del CYP3A4/5.

Tabella 3

Moderati inibitori del CYP3A4/5	Forti inibitori del CYP3A4/5	Induttori del CYP3A4
Aprepitant	Boceprevir	Bosentan
Atazanavir	Cloramfenicolo	Carbamazepina
Ciprofloxacina	Claritromicina	Efavirenz
Crizotinib	Indinavir	Etravirina
Diltiazem	Itraconazolo	Modafinil
Eritromicina	Ketoconazolo	Nevirapina
Fluconazolo	Posaconazolo	Oxcarbapina
Fosamprenavir	Ritonavir	Fenobarbital
Imatinib	Saquinavir	Fenitoina
Verapamil	Suboxone	Primidone
Succo di pompelmo	Telaprevir	Rifabutina
	Telitromicina	Rifampicina
		Iperico (erba di S. Giovanni)
<i>Vedere paragrafo 4.2 per ulteriori raccomandazioni posologiche</i>		

Acido valproico

La somministrazione concomitante di Intuniv e acido valproico può provocare un aumento delle concentrazioni di acido valproico. Il meccanismo di questa interazione non è noto, sebbene guanfacina e acido valproico siano entrambi metabolizzati per glucuronidazione, con una possibile inibizione

competitiva risultante. Quando Intuniv è somministrato in concomitanza con acido valproico, i pazienti devono essere monitorati per rilevare potenziali effetti additivi a carico del sistema nervoso centrale (SNC) e si deve considerare il monitoraggio delle concentrazioni sieriche di acido valproico. Aggiustamenti della dose di acido valproico e Intuniv possono essere indicati in caso di somministrazione concomitante.

Medicinali antipertensivi

Si deve usare cautela in caso di somministrazione concomitante di Intuniv e medicinali antipertensivi, a causa di potenziali effetti farmacodinamici additivi, quali ipotensione e sincope.

Medicinali inibitori del SNC

Si deve usare cautela in caso di somministrazione concomitante di Intuniv e medicinali inibitori del SNC (ad es. alcol, sedativi, ipnotici, benzodiazepine, barbiturici e antipsicotici), a causa di potenziali effetti farmacodinamici additivi, quali sedazione e sonnolenza.

Metilfenidato orale

In uno studio d'interazione farmacologica, è stato riscontrato che né Intuniv né la formulazione orale a rilascio osmotico (*Osmotic Release Oral System*, OROS) di metilfenidato HCl a rilascio prolungato influiscono sulla farmacocinetica di altri medicinali quando sono assunti in associazione.

Lisdexamfetamina dimesilato

In uno studio d'interazione farmacologica, la somministrazione di Intuniv in associazione a lisdexamfetamina dimesilato ha indotto un aumento del 19% delle concentrazioni plasmatiche massime di guanfacina, mentre l'esposizione (AUC) era aumentata del 7%. Non si prevede una significatività clinica di queste lievi alterazioni. In questo studio non è stato osservato alcun effetto sull'esposizione a d-amfetamina in seguito all'associazione di Intuniv e lisdexamfetamina dimesilato.

Interazioni con il cibo

Intuniv non deve essere somministrato con pasti ad alto contenuto di grassi a causa dell'aumento dell'esposizione, poiché è stato dimostrato che i pasti ad alto contenuto di grassi hanno un effetto significativo sull'assorbimento di guanfacina.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'uso di guanfacina in donne in gravidanza non ci sono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Intuniv non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive.

Allattamento

Non è noto se guanfacina o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Dati farmacodinamici etossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di guanfacina e dei suoi metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, il rischio per i lattanti non può essere escluso.

Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento con latte materno o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Intuniv tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

I dati relativi all'effetto sulla fertilità dell'uso di guanfacina negli esseri umani non ci sono o sono in numero limitato.

Gli studi sugli animali indicano un effetto sulla fertilità maschile (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Intuniv può causare capogiri e sonnolenza. Questi effetti si verificano prevalentemente all'inizio del trattamento e possono comparire con minore frequenza con la continuazione della terapia. È stata osservata anche sincope. Intuniv può alterare moderatamente o compromettere la capacità di guidare veicoli o biciclette o di usare macchinari. I pazienti devono essere avvertiti di questi possibili effetti e avvisati che, in caso di comparsa, si devono evitare tali attività (vedere paragrafo 4.4).

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Nell'insieme di dati derivati dagli studi clinici controllati, in doppio cieco e in aperto su Intuniv, le reazioni avverse segnalate con maggiore frequenza (molto comune) comprendono sonnolenza (40,6%), cefalea (27,4%), affaticamento (18,1%), dolore addominale superiore (12,0%) e sedazione (10,2%). Le reazioni avverse gravi segnalate con frequenza comune comprendono ipotensione (3,2%), aumento ponderale (2,9%), bradicardia (1,5%) e sincope (non comune) (0,7%). Le reazioni avverse sonnolenza e sedazione si sono verificate prevalentemente all'inizio del trattamento e possono avere in genere una durata di 2-3 settimane e oltre in alcuni casi.

Tabella delle reazioni avverse

La tabella seguente presenta tutte le reazioni avverse sulla base delle sperimentazioni cliniche e delle segnalazioni spontanee. Tutte le reazioni avverse derivate dall'esperienza dopo l'immissione in commercio sono indicate *in corsivo*.

Le seguenti definizioni si riferiscono alla classificazione della frequenza utilizzata di seguito:

Molto comune ($\geq 1/10$)

Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

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

Molto raro ($< 1/10.000$)

Non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 4. Reazioni avverse al farmaco segnalate con Intuniv	
Classificazione per sistemi e organi	Categoria di incidenza
Reazione avversa al farmaco	
Disturbi del sistema immunitario	
Ipersensibilità	Non comune
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Diminuzione dell'appetito	Comune
Disturbi psichiatrici	
Depressione	Comune
Ansia	Comune
Labilità affettiva	Comune
Insonnia	Comune
Insonnia intermedia	Comune
Incubi	Comune
Agitazione	Non comune
Allucinazione	Non comune
Patologie del sistema nervoso	
Sonnolenza	Molto comune
Cefalea	Molto comune

Tabella 4. Reazioni avverse al farmaco segnalate con Intuniv	
Classificazione per sistemi e organi	Categoria di incidenza
Reazione avversa al farmaco	
Sedazione	Comune
Capogiro	Comune
Letargia	Comune
Convulsione	Non comune
Sincope/perdita di coscienza	Non comune
Capogiro posturale	Non comune
Ipersonnia	Raro
Patologie cardiache	
Bradicardia	Comune
Blocco atrioventricolare di primo grado	Non comune
<i>Tachicardia</i>	<i>Non comune</i>
Aritmia sinusale	Non comune
Patologie vascolari	
Ipotensione	Comune
Ipotensione ortostatica	Comune
Pallore	Non comune
Ipertensione	Raro
<i>Encefalopatia ipertensiva</i>	<i>Molto raro</i>
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Asma	Non comune
Patologie gastrointestinali	
Dolore addominale	Molto comune
Vomito	Comune
Diarrea	Comune
Nausea	Comune
Costipazione	Comune
Fastidio addominale/allo stomaco	Comune
Bocca secca	Comune
Dispepsia	Non comune
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
<i>Eruzione cutanea</i>	<i>Comune</i>
<i>Prurito</i>	<i>Non comune</i>
Patologie renali e urinarie	
Enuresi	Comune
Pollachiuria	Non comune
Patologie dell'apparato riproduttivo e della mammella	
<i>Disfunzione erettile</i>	<i>Non nota</i>
Patologie sistemiche	
Affaticamento	Molto comune
Irritabilità	Comune
Astenia	Non comune
Dolore toracico	Non comune
Malessere	Raro

Tabella 4. Reazioni avverse al farmaco segnalate con Intuniv	
Classificazione per sistemi e organi	Categoria di incidenza
Reazione avversa al farmaco	
Esami diagnostici	
Diminuzione della pressione arteriosa	Comune
Aumento ponderale	Comune
Aumento della pressione arteriosa	Non comune
Riduzione della frequenza cardiaca	Non comune
Aumento dell'alanina aminotransferasi	Non comune

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Sonnolenza/sedazione, ipotensione, bradicardia e sincope

Nel gruppo complessivo di pazienti trattati con guanfacina, sonnolenza si è verificata nel 40,6% e sedazione nel 10,2% dei pazienti che assumevano guanfacina. Bradicardia si è verificata nell'1,5%, ipotensione nel 3,2% e sincope nello 0,7% di tutti i pazienti trattati con guanfacina. La comparsa di sonnolenza/sedazione e ipotensione è stata più evidente nelle prime settimane di trattamento ed è diminuita gradualmente in seguito.

Effetti su altezza, peso e indice di massa corporea (IMC)

Un attento follow-up del peso indica che i bambini e gli adolescenti trattati con Intuniv nello studio (ossia trattamento per 7 giorni/settimana nel corso di tutto l'anno) hanno evidenziato una variazione media, normalizzata per l'età e per il sesso, rispetto al basale del percentile dell'IMC di 4,3 nell'arco di 1 anno (i percentili medi al basale e a 12 mesi erano rispettivamente 68,3 e 73,1). Di conseguenza, nell'ambito di un monitoraggio di routine, l'altezza, il peso e l'IMC devono essere tenuti sotto osservazione all'inizio del trattamento e ogni 3 mesi durante il primo anno e successivamente ogni 6 mesi, tenendo conto del giudizio clinico, con la compilazione di una curva della crescita.

Studio approfondito sul QT/QTc

L'effetto di 2 livelli di dose di guanfacina a rilascio immediato (4 mg e 8 mg) sull'intervallo QT è stato valutato in uno studio crossover in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo e con farmaco attivo, in adulti sani. Un aumento apparente del QTc medio è stato osservato per entrambe le dosi. Questo risultato non ha una rilevanza clinica nota.

Negli studi di fase II-III randomizzati, in doppio cieco, in monoterapia, i rispettivi incrementi del prolungamento dell'intervallo QTc superiori a una variazione rispetto al basale oltre 60 ms (correzione di Fridericia e correzione di Bazett) sono stati 0 (0,0%) e 2 (0,3%) tra i pazienti del gruppo placebo e 1 (0,1%) e 1 (0,1%) tra i pazienti del gruppo Intuniv. La rilevanza clinica di questo risultato è incerta.

Aumento della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca dopo l'interruzione del trattamento con Intuniv

La pressione arteriosa e la frequenza cardiaca possono aumentare in seguito all'interruzione del trattamento con Intuniv. Nell'esperienza post-marketing, episodi di encefalopatia ipertensiva sono stati segnalati molto raramente in associazione a una brusca interruzione di Intuniv (vedere paragrafo 4.4).

In uno studio sul mantenimento dell'efficacia in bambini e adolescenti, con l'interruzione di Intuniv sono stati osservati aumenti dei valori medi della pressione arteriosa sistolica e diastolica rispettivamente di circa 3 mmHg e 1 mmHg rispetto ai valori originali al basale. Tuttavia, le variazioni individuali potrebbero essere superiori a queste medie. Gli aumenti pressori sono stati osservati in alcuni individui al termine del periodo di follow-up di 3-26 settimane dopo la dose finale (vedere paragrafi 4.2 e 5.1).

Pazienti adulti

Intuniv non è stato studiato in adulti con ADHD.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

I segni e sintomi di sovradosaggio possono comprendere ipotensione, ipertensione iniziale, bradicardia, letargia e depressione respiratoria. Instabilità emodinamica è stata inoltre associata a un sovradosaggio di guanfacina pari a 3 volte la dose giornaliera raccomandata. La gestione del sovradosaggio di Intuniv deve prevedere il monitoraggio e il trattamento di questi segni e sintomi.

I pazienti pediatrici (bambini e adolescenti da 6 a 17 anni compresi) che sviluppano letargia devono essere tenuti sotto osservazione per rilevare la comparsa di tossicità più grave, tra cui coma, bradicardia e ipotensione, per un periodo fino a 24 ore, a causa della possibilità di insorgenza ritardata di questi sintomi.

Il trattamento del sovradosaggio può prevedere una lavanda gastrica, se eseguita subito dopo l'ingestione. Il carbone vegetale attivo può essere utile per limitare l'assorbimento. Guanfacina non è dializzabile in misura clinicamente significativa (2,4%).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Antipertensivi, sostanze adrenergiche ad azione centrale, codice ATC: C02AC02.

Meccanismo d'azione

Guanfacina è un agonista del recettore adrenergico α_{2A} , in quanto ha un'affinità 15-20 volte più elevata per questo sottotipo di recettore rispetto ai sottotipi α_{2B} o α_{2C} . Guanfacina è un non stimolante. Il meccanismo d'azione di guanfacina nell'ADHD non è pienamente stabilito. Le ricerche precliniche suggeriscono che guanfacina modula la segnalazione nella corteccia prefrontale e nei gangli della base, attraverso la modificazione diretta della trasmissione sinaptica di noradrenalina a livello dei recettori adrenergici α_2 .

Effetti farmacodinamici

Guanfacina è un noto agente antipertensivo. Stimolando i recettori adrenergici α_{2A} , guanfacina riduce gli impulsi dei nervi simpatici dal centro vasomotore al cuore e ai vasi sanguigni. Ciò produce una riduzione della resistenza periferica e della pressione arteriosa e una riduzione della frequenza cardiaca.

Efficacia e sicurezza clinica

Gli effetti di guanfacina nel trattamento dell'ADHD sono stati esaminati in 5 studi controllati in bambini e adolescenti (da 6 a 17 anni), 3 studi controllati a breve termine in bambini e adolescenti da 6 a 17 anni, 1 studio controllato a breve termine in adolescenti da 13 a 17 anni e 1 studio di sospensione randomizzato in bambini e adolescenti da 6 a 17 anni, tutti rispondenti ai criteri per l'ADHD del DSM-IV-TR. La maggior parte dei pazienti ha raggiunto una dose ottimizzata compresa tra 0,05 e 0,12 mg/kg/die.

Trecentotrentasette pazienti di 6-17 anni di età sono stati valutati nello studio pivotal di fase 3 SPD503-316, per analizzare la sicurezza e l'efficacia della monosomministrazione giornaliera

(bambini: 1-4 mg/die, adolescenti: 1-7 mg/die). In questo studio di valutazione della dose randomizzato, in doppio cieco, a gruppi paralleli, controllato verso placebo e farmaco di riferimento attivo (atomoxetina), della durata di 12 settimane (6-12 anni) o 15 settimane (13-17 anni), guanfacina ha dimostrato un'efficacia significativamente maggiore rispetto al placebo per i sintomi dell'ADHD, sulla base delle valutazioni dello sperimentatore alla scala ADHD-RS (*ADHD Rating Scale*). L'ADHD Rating Scale è uno strumento di misura dei sintomi chiave dell'ADHD. I risultati con riferimento all'endpoint primario dello studio sono presentati nella Tabella 5.

Tabella 5. Riepilogo dell'efficacia primaria per lo studio SPD503-316: ADHD-RS-IV

Gruppi di trattamento	N	ADHD-RS-IV (DS) al basale	Variazione rispetto al basale (DS)	Differenza rispetto al placebo (IC al 95%) <i>Dimensione dell'effetto</i>	Response	Differenza rispetto al placebo (IC al 95%)
Guanfacina	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)
Atomoxetina	112	43,7 (5,9)	-18,6 (11,9)	-3,8 (-6,8, -0,7) 0,3	55,4%	13,0% (0,0; 26,0)
Placebo	111	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	NA	42,3%	NA

I risultati degli endpoint secondari erano coerenti con quello dell'endpoint primario. Le percentuali di soggetti che soddisfacevano i criteri di risposta (riduzione $\geq 30\%$ rispetto al basale del punteggio totale ADHD-RS-IV e valore CGI-I di 1 o 2) erano del 64,3% per guanfacina, del 55,4% per atomoxetina e del 42,3% per il placebo. Inoltre, guanfacina ha evidenziato un miglioramento significativo dell'apprendimento e del funzionamento scolastico e familiare, misurati tramite il punteggio WFIRS-P.

Inoltre, uno studio di ottimizzazione della dose in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, della durata di 15 settimane (SPD503-312) è stato condotto in adolescenti di 13-17 anni di età (n = 314), per confermare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità di guanfacina (1-7 mg/die) nel trattamento dell'ADHD. Guanfacina ha dimostrato un miglioramento significativamente maggiore del punteggio totale all'ADHD-RS-IV, rispetto ai soggetti trattati con placebo. I pazienti trattati con guanfacina erano in condizioni migliori in misura statisticamente significativa riguardo all'esito funzionale, secondo i criteri della scala CGI-S (*Clinical Global Impression of Severity*) all'endpoint, rispetto ai pazienti trattati con placebo. La superiorità (significatività statistica) rispetto al placebo, nelle aree famiglia e scuola e apprendimento, del punteggio WFIRS-P non è stata stabilita in questo studio.

Lo studio (SPD503-315) era uno studio di mantenimento di efficacia a lungo termine per 41 settimane, che prevedeva una fase in aperto (fino a 13 settimane) seguita da una fase di sospensione randomizzata in doppio cieco, controllata verso placebo (fino a 26 settimane), condotto in pazienti pediatriche (bambini e adolescenti di da 6 a 17 anni di età compresi) (n = 526 nella fase in aperto e n = 315 nella fase di sospensione randomizzata in doppio cieco), per valutare l'efficacia, la sicurezza e la tollerabilità della monosomministrazione giornaliera di guanfacina (bambini: 1-4 mg/die, adolescenti: 1-7 mg/die) nel trattamento dell'ADHD. Guanfacina è risultata superiore al placebo nel mantenimento a lungo termine del trattamento nei bambini e negli adolescenti con ADHD, misurato dagli insuccessi del trattamento cumulativi (49,3% per Intuniv e 64,9% per il placebo, p = 0,006). L'insuccesso del trattamento è stato definito come un aumento $\geq 50\%$ del punteggio totale dell'ADHD-RS-IV e un aumento ≥ 2 punti del punteggio CGI-S score, in confronto ai rispettivi punteggi registrati alla visita al basale in doppio cieco. Al termine del trattamento in doppio cieco, una percentuale significativamente

maggiore di soggetti del gruppo guanfacina, rispetto al gruppo placebo, risultava nella norma o con malattia mentale borderline, misurata dal CGI-S (*Clinical Global Impression of Severity*) che comprende la valutazione del funzionamento. La superiorità (significatività statistica) rispetto al placebo, nelle aree famiglia e scuola e nell'area apprendimento del punteggio WFIRS-P, non è stata sistematicamente stabilita in questo studio.

Risultati simili per l'efficacia di guanfacina nel trattamento dell'ADHD sono stati stabiliti in 2 studi di monoterapia a dose fissa (intervallo di 1-4 mg/die) randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo, in pazienti pediatriche (bambini e adolescenti da 6 a 17 anni di età compresi). Gli studi SPD503-301 e SPD503-304 erano studi della durata rispettivamente di 8 e 9 settimane, entrambi condotti negli Stati Uniti. Guanfacina ha dimostrato un miglioramento significativamente maggiore rispetto al placebo della variazione, dal basale alla valutazione finale durante il trattamento, del punteggio della scala ADHD-RS-IV) in entrambi gli studi (riduzione aggiustata per il placebo dell'intervallo della media dei minimi quadrati da 5,4 a 10,0, $p < 0,02$).

Lo studio SPD503-314 è stato condotto in bambini di 6-12 anni per valutare l'efficacia della monosomministrazione giornaliera di guanfacina (1-4 mg) al mattino o alla sera. Si è trattato di uno studio di ottimizzazione della dose in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, della durata di 9 settimane, condotto negli Stati Uniti e in Canada. I sintomi dell'ADHD sono stati valutati come variazione dal basale alla settimana 8 (settimana finale della valutazione) dei punteggi totali alla scala ADHD-RS-IV. Guanfacina ha dimostrato un miglioramento significativamente maggiore rispetto al placebo, indipendentemente dal momento (mattina o sera) della somministrazione (differenza della media dei minimi quadrati aggiustata per il placebo di -9,4 e -9,8 rispettivamente per la somministrazione alla mattina e alla sera, $p < 0,001$).

Somministrazione concomitante con psicostimolanti

L'effetto della somministrazione concomitante con psicostimolanti è stato esaminato in uno studio aggiuntivo condotto nei responder parziali agli psicostimolanti. Lo studio era uno studio di ottimizzazione della dose multicentrico, in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, della durata di 9 settimane. Era stato concepito per valutare l'efficacia e la sicurezza di guanfacina (1, 2, 3 e 4 mg/die) somministrata in concomitanza con psicostimolanti a lunga durata d'azione (amfetamina, lisdexamfetamina, metilfenidato, dexmetilfenidato), in bambini e adolescenti di 6-17 anni di età con diagnosi di ADHD e risposta parziale subottimale agli psicostimolanti. La risposta subottimale è stata definita come punteggio totale all'ADHD-RS-IV ≥ 24 e punteggio CGI-S ≥ 3 allo screening e al basale. La valutazione primaria di efficacia era il punteggio totale ADHD-RS-IV.

I risultati hanno evidenziato che i pazienti trattati con guanfacina in aggiunta hanno conseguito un miglioramento più marcato all'ADHD-RS-IV rispetto a quelli trattati con placebo in aggiunta (20,7 (12,6) punti vs 15,9 (11,8); differenza: 4,9 IC al 95% 2,6, 7,2). Non sono state osservate differenze riguardo all'età nella risposta all'ADHD-RS-IV.

Studio dell'ADHD con sintomi oppositivi

Lo studio SPD503-307 era uno studio di ottimizzazione della dose in doppio cieco, randomizzato, controllato verso placebo, della durata di 9 settimane, con guanfacina (1-4 mg/die), condotto in bambini di 6-12 anni con ADHD e sintomi oppositivi ($n = 217$). I sintomi oppositivi sono stati valutati come variazione dal basale all'endpoint nella sottoscala oppositiva del punteggio al Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form (CPRS-R:L). I risultati evidenziano riduzioni medie maggiori in misura statisticamente significativa ($p \leq 0,05$), all'endpoint rispetto al basale (a indicazione di un miglioramento), nella sottoscala oppositività dei punteggi del CPRS-R:L nel gruppo guanfacina rispetto al placebo (10,9 punti vs 6,8 rispettivamente per guanfacina vs placebo), mentre la dimensione dell'effetto era 0,6 ($p < 0,001$). Queste riduzioni rappresentano una riduzione percentuale del 56% vs 33% rispettivamente per guanfacina vs placebo.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento

Guanfacina è rapidamente assorbita, con picco di concentrazione plasmatica raggiunto circa 5 ore dopo la somministrazione orale in pazienti pediatriche (bambini e adolescenti da 6 a 17 anni di età compresi). Negli adulti, l'esposizione media di guanfacina è aumentata (C_{max} ~75% e AUC ~40%) quando Intuniv è stato assunto insieme a un pasto ad alto contenuto di grassi, rispetto all'assunzione a digiuno (vedere paragrafo 4.2).

Distribuzione

Guanfacina si lega moderatamente alle proteine plasmatiche (circa 70%), indipendentemente dalla concentrazione del farmaco.

Biotrasformazione

Guanfacina è metabolizzata tramite ossidazione mediata dal CYP3A4/5, con successive reazioni di fase II di solfatazione e glucuronidazione. Il principale metabolita in circolo è 3-OH-guanfacina solfato, che è priva di attività farmacologica.

Guanfacina è un substrato del CYP3A4 e CYP3A5, e l'esposizione è influenzata dagli inibitori e dagli induttori del CYP3A4 e CYP3A5. Nei microsomi epatici umani, guanfacina non ha inibito le attività degli altri principali isoenzimi del citocromo P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 o CYP3A5); inoltre, non si prevede che guanfacina sia un induttore di CYP3A, CYP1A2 e CYP2B6.

Trasportatori

Studi *in vitro* hanno evidenziato che guanfacina è un substrato di OCT1 e OCT2, ma non di BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 o MATE2. Guanfacina non è un inibitore di BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 o MATE2K, ma è un inibitore di MATE1, e alle concentrazioni massime rilevate nel sangue venoso portale può essere un inibitore di OCT1.

Eliminazione

Guanfacina è eliminata dai reni, tramite filtrazione e secrezione attiva, e dal fegato. La secrezione renale attiva è mediata tramite il trasportatore OCT2. L'escrezione renale è la via di eliminazione principale (80%) e il farmaco progenitore rappresenta il 30% della radioattività urinaria. I principali metaboliti urinari sono 3-idrossi guanfacina glucuronide, guanfacina diidrodiolo e 3-idrossi guanfacina solfato. L'emivita di eliminazione di guanfacina è di circa 18 ore.

La farmacocinetica di guanfacina è simile nei pazienti con ADHD bambini (da 6 a 12 anni) e adolescenti (da 13 a 17 anni) e nei volontari sani adulti.

Popolazioni speciali

Non sono stati effettuati studi con Intuniv in bambini con ADHD di età inferiore a 6 anni.

L'esposizione sistemica a guanfacina è simile per gli uomini e per le donne trattati con la stessa dose in mg/kg.

Non sono stati condotti studi farmacocinetici formali per la razza. Non vi sono evidenze di un impatto dell'etnia sulla farmacocinetica di Intuniv.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Nessun effetto cancerogeno di guanfacina è stato osservato in studi di 78 settimane condotti nel ratto a dosi fino a 10 mg/kg/die. Un aumento significativo dell'incidenza di adenomi insulari del pancreas è stato osservato nei maschi di ratto trattati con 5 mg/kg/die di guanfacina per 102 settimane, ma non nelle femmine. La rilevanza clinica non è nota.

Guanfacina non è risultata genotossica in vari modelli di test, inclusi il test di Ames e un test di aberrazione cromosomica *in vitro*.

La tossicità generale osservata negli animali (ratto, cane) con il trattamento con guanfacina includeva prolungamento dell'intervallo QT non corretto (cuore), milza atrofica e riduzione dei globuli bianchi, interessamento epatico comprendente aumento dei livelli di bilirubina e ALT, irritazione e infiammazione dell'intestino, aumento dei livelli di creatinina e azotemia (rene), opacità corneale (occhio) solo nel ratto e nel topo, infiltrazione di macrofagi alveolari e polmonite e riduzione della spermatogenesi.

Non sono stati osservati effetti avversi in uno studio sulla fertilità condotto in femmine di ratto a dosi fino a 22 volte la dose umana massima raccomandata in mg/m².

Un effetto sulla fertilità maschile è stato rilevato a 8 mg/kg/die, la dose minima testata, equivalente a 10,8 volte la dose umana massima raccomandata di 0,12 mg/kg, su base mg/m². A causa della mancanza di dati di tossicocinetica adeguati, non è stato possibile eseguire un confronto con l'esposizione umana.

Guanfacina ha evidenziato tossicità dello sviluppo embrionofetale nei topi e nei ratti (NOAEL 0,5 mg/kg/die) e nei conigli (NOAEL 3,0 mg/kg/die) in presenza di tossicità materna. A causa della mancanza di dati di tossicocinetica adeguati, non è stato possibile eseguire un confronto con l'esposizione umana.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Ipromellosa 2208
Copolimero acido metacrilico-etilacrilato
Lattosio monoidrato
Povidone
Cros повідone tipo A
Cellulosa microcristallina
Silice colloidale anidra
Sodio laurilsolfato
Polisorbato 80
Acido fumarico
Glicerolo dibeenato

Le compresse da 3 mg e 4 mg contengono inoltre

Indigotina lacca di alluminio E132
Ossido di ferro giallo E172

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

I blister sono costituiti da 2 strati, una pellicola rigida termoformabile trasparente accoppiata a PCTFE su un supporto in PVC a cui è applicata una pellicola di alluminio che permette l'apertura a spinta. I blister sono contenuti in confezioni di cartone.

Confezioni di Intuniv 1 mg: 7 o 28 compresse.

Confezioni di Intuniv 2 mg: 7, 28 o 84 compresse.

Confezioni di Intuniv 3 mg: 28 o 84 compresse.

Confezioni di Intuniv 4 mg: 28 o 84 compresse.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

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

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 17 settembre 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

Il Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve presentare il primo Rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale entro 6 mesi successivi all'autorizzazione.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• Piano di gestione del rischio (RMP)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

• Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio

1. Prima del lancio di Intuniv in ciascuno Stato membro, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve concordare con l'autorità competente nazionale il contenuto e il formato del programma educativo, comprese le modalità di comunicazione, di distribuzione e qualsiasi altro aspetto di esso.

2. Successivamente alle discussioni e all'accordo con le autorità nazionali competenti in ciascuno degli Stati membri in cui Intuniv viene lanciato, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che tutti gli operatori sanitari destinati a prescrivere Intuniv siano informati tramite lettera di informazione su come accedere a quanto segue/ricevano quanto segue:

- Riassunto delle caratteristiche del prodotto (RCP) e foglio illustrativo
- Materiale educativo [compreso l'elenco di verifica (checklist) per i prescrittori destinato agli operatori sanitari

Il materiale educativo e l'elenco di verifica (checklist) per i prescrittori devono contenere i seguenti messaggi chiave:

- Informazioni sui rischi associati a Intuniv: bradicardia, sincope, ipotensione/ridotta pressione arteriosa, aumento della pressione arteriosa durante la sospensione, episodi di sedazione e aumento ponderale
- Elenco di verifica (checklist) prima di iniziare il trattamento con Intuniv, allo scopo di identificare i pazienti a rischio di gravi effetti indesiderati
- Elenco di verifica (checklist) per il monitoraggio continuo e la gestione della sicurezza dei pazienti, compresa la fase di titolazione durante il trattamento con Intuniv
- Tabella per il monitoraggio continuo (parametri vitali, altezza, peso) dei pazienti durante il trattamento con Intuniv.
- Elenco di verifica (checklist) per l'interruzione del trattamento con guanfacina, incluso il monitoraggio della pressione arteriosa e della frequenza cardiaca dei pazienti durante la diminuzione della dose
- **Obbligo di condurre misure post-autorizzative**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
SHP503-401: Per accertare la sicurezza a lungo termine di Intuniv (in particolare gli effetti sulla funzionalità neurocognitiva) nei bambini e negli adolescenti di età compresa fra 6 e 17 anni affetti da ADHD, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve condurre uno studio comparativo della sicurezza e presentarne i risultati, sulla base di un protocollo convenuto.	Presentazione del Rapporto finale sulla sicurezza per lo studio: 31 gennaio 2022

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Confezione di cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Intuniv 1 mg compresse a rilascio prolungato
Guanfacina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene guanfacina cloridrato, equivalente a 1 mg di guanfacina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio. **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse a rilascio prolungato
28 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Ingerire la compressa intera. Non masticare, dividere o frantumare le compresse.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1040/001 7 compresse a rilascio prolungato
EU/1/15/1040/002 28 compresse a rilascio prolungato

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Intuniv 1 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Intuniv 1 mg compresse a rilascio prolungato

Guanfacina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (come da logo AIC)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Confezione di cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Intuniv 2 mg compresse a rilascio prolungato
Guanfacina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene guanfacina cloridrato, equivalente a 2 mg di guanfacina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio. **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7 compresse a rilascio prolungato
28 compresse a rilascio prolungato
84 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Ingerire la compressa intera. Non masticare, dividere o frantumare le compresse.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1040/003 7 compresse a rilascio prolungato
EU/1/15/1040/004 28 compresse a rilascio prolungato
EU/1/15/1040/005 84 compresse a rilascio prolungato

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Intuniv 2 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Intuniv 2 mg compresse a rilascio prolungato

Guanfacina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (come da logo AIC)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Confezione di cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Intuniv 3 mg compresse a rilascio prolungato
Guanfacina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene guanfacina cloridrato, equivalente a 3 mg di guanfacina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio. **Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni**

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse a rilascio prolungato
84 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Ingerire la compressa intera. Non masticare, dividere o frantumare le compresse.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1040/006 28 compresse a rilascio prolungato
EU/1/15/1040/007 84 compresse a rilascio prolungato

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Intuniv 3 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Intuniv 3 mg compresse a rilascio prolungato

Guanfacina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (come da logo AIC)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

Confezione di cartone

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Intuniv 4 mg compresse a rilascio prolungato
Guanfacina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa contiene guanfacina cloridrato, equivalente a 4 mg di guanfacina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene anche lattosio. Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

28 compresse a rilascio prolungato
84 compresse a rilascio prolungato

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.

Uso orale.

Ingerire la compressa intera. Non masticare, dividere o frantumare le compresse.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Irlanda

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/15/1040/008 28 compresse a rilascio prolungato
EU/1/15/1040/009 84 compresse a rilascio prolungato

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Intuniv 4 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:
NN:

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

Blister

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Intuniv 4 mg compresse a rilascio prolungato

Guanfacina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (come da logo AIC)

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Intuniv 1 mg compresse a rilascio prolungato

Intuniv 2 mg compresse a rilascio prolungato

Intuniv 3 mg compresse a rilascio prolungato

Intuniv 4 mg compresse a rilascio prolungato

Guanfacina

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico, al farmacista o all'infermiere.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.
- Questo foglio illustrativo è stato scritto come se dovesse essere letto dalla persona che assume il medicinale. Se il medicinale viene somministrato a suo figlio/a, sostituisca "lei" con "suo figlio/a".

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Intuniv e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Intuniv
3. Come prendere Intuniv
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Intuniv
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Intuniv e a cosa serve

Che cos'è Intuniv

Intuniv contiene il principio attivo guanfacina. Questo medicinale fa parte di un gruppo di medicinali che influiscono sull'attività del cervello. Questo medicinale può migliorare l'attenzione, la concentrazione e ridurre l'impulsività e l'iperattività.

A cosa serve Intuniv

Questo medicinale è usato per il trattamento del "disturbo da deficit di attenzione/iperattività" (ADHD) in bambini e adolescenti di 6-17 anni di età per i quali il medicinale stimolante attuale non è adatto e/o il medicinale attuale non controlla adeguatamente i sintomi dell'ADHD.

Il medicinale è prescritto nell'ambito di un programma di trattamento, che di solito comprende:

- terapia psicologica
- terapia educativa
- terapia sociale

Si rivolga al medico se non si sente meglio o se si sente peggio e avverte molta sonnolenza o si sente molto assennato dopo avere preso questo medicinale per circa 6 settimane. Il medico potrebbe voler rivedere il trattamento.

Informazioni sull'ADHD

Le persone che soffrono di ADHD trovano difficoltà a:

- stare ferme
- concentrarsi.

L'ADHD può causare problemi nella vita quotidiana. I bambini e gli adolescenti con ADHD possono avere difficoltà ad apprendere e a fare i compiti. Possono trovare difficile comportarsi bene a casa, a scuola o in altri luoghi.

L'ADHD non influisce sull'intelligenza di un bambino o adolescente.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Intuniv

Non prenda Intuniv

- se è allergico a guanfacina o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).

Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale se:

- ha la pressione sanguigna bassa o alta, problemi al cuore o se ha precedenti in famiglia di problemi al cuore
- è svenuto di recente
- ha pensieri o sentimenti di suicidio
- soffre di altre malattie psichiatriche

Se assunto per lunghi periodi, Intuniv può avere un effetto sul peso e sull'altezza; il medico terrà quindi sotto controllo la crescita.

Non interrompa l'assunzione di Intuniv senza consultare il medico. Una brusca interruzione del trattamento con Intuniv può provocare sintomi da astinenza come un aumento della frequenza cardiaca e della pressione sanguigna (vedere paragrafo 4).

Se rientra in uno dei casi sopra citati (o in caso di dubbio), consulti il medico o il farmacista prima di prendere questo medicinale, perché può causare un peggioramento di questi problemi. Il medico la controllerà regolarmente per valutare gli effetti del medicinale.

Bambini (di età inferiore a 6 anni) e adulti (18 anni e oltre)

Questo medicinale non deve essere utilizzato nei bambini di età inferiore a 6 anni e negli adulti dai 18 anni di età, perché non si sa se sia efficace o sicuro.

Controlli effettuati dal medico durante il trattamento con Intuniv

Prima di iniziare a prendere questo medicinale il medico eseguirà controlli per assicurarsi che questo medicinale sia sicuro per lei e in grado di aiutarla. Durante il trattamento con questo medicinale, il medico ripeterà questi controlli una volta alla settimana nel periodo iniziale, dopo le modifiche della dose, almeno ogni 3 mesi per il primo anno, poi almeno due volte all'anno. Questi controlli possono comprendere:

- la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca e altri controlli del cuore, se opportuno

- la risposta al trattamento, in particolare se il medicinale causa sonnolenza o la fa sentire assonnato
- l'altezza e il peso

Altri medicinali e Intuniv

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale. Questo perché Intuniv può influenzare l'azione di altri medicinali e viceversa.

In particolare, informi il medico o il farmacista se sta assumendo uno dei seguenti tipi di medicinali:

- medicinali che abbassano la pressione sanguigna (antipertensivi)
- medicinali per l'epilessia, come acido valproico
- medicinali che provocano sonnolenza (sedativi)
- medicinali per problemi di salute mentale (benzodiazepine, barbiturici e antipsicotici)
- medicinali che possono influire sul modo in cui Intuniv viene eliminato dal fegato (vedere la tabella seguente)

Medicinali	Usati per il trattamento di
Aprepitant	Nausea e vertigini
Atazanavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir	Infezione da HIV
Ciprofloxacina, cloramfenicolo, claritromicina, eritromicina, rifabutina, rifampicina, telitromicina	Infezioni batteriche
Fluconazolo, itraconazolo, posaconazolo	Infezioni fungine
Crizotinib, imatinib	Cancro
Diltiazem, verapamil	Disturbi cardiovascolari
Boceprevir, telaprevir	Epatite virale
Suboxone	Dipendenza da sostanze
Bosentan	Disturbi cardiovascolari (per es. restringimento dei vasi sanguigni nei polmoni)
Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoina, primidone	Usati per il controllo dell'epilessia
Modafinil	Medicinale che promuove lo stato di vigilanza ed è usato per il trattamento dei disturbi del sonno
Erba di San Giovanni (iperico)	Preparato erboristico usato per il trattamento della depressione

Se rientra in uno dei casi sopra citati, o in caso di dubbio, consulti il medico o il farmacista prima di prendere questo medicinale,

Intuniv con cibi, bevande e alcol

- Non prenda questo medicinale con cibi grassi (ad es. colazione ad alto contenuto di grassi), perché possono influenzare il meccanismo d'azione del medicinale.
- Non beva succo di pompelmo con questo medicinale, perché può influenzare il meccanismo d'azione del medicinale.
- Non beva alcol quando prende questo medicinale, perché può provocare sonnolenza o farla sentire assonnato.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

- Non prenda questo medicinale se è in gravidanza o se non usa misure contraccettive. Non è noto se Intuniv possa avere effetti sul nascituro.
- Non allatti con latte materno durante il trattamento con Intuniv, se non indicato dal medico.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Può avvertire capogiri e sonnolenza quando prende questo medicinale, soprattutto all'inizio del trattamento, e questi sintomi possono durare per 2-3 settimane o più. Se ciò accade, non guidi veicoli o biciclette, non utilizzi strumenti o macchinari e non svolga attività che potrebbero causare incidenti fino a quando avrà accertato quali sono gli effetti di questo medicinale su di Lei. È stato segnalato anche svenimento, ma non si tratta di un effetto comune.

Intuniv contiene lattosio:

Il lattosio è un tipo di zucchero. Se il medico le ha detto che non può tollerare o digerire alcuni zuccheri, consulti il medico o il farmacista prima di prendere questo medicinale.

3. Come prendere Intuniv

Il trattamento inizierà sotto la supervisione di un idoneo specialista dei disturbi comportamentali dell'infanzia e/o dell'adolescenza.

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista.

Nell'ambito del trattamento, il medico terrà sotto attento controllo gli effetti di Intuniv su di lei durante il periodo iniziale e/o le modifiche della dose.

Dose da assumere

- Il medico prescriverà una dose iniziale di 1 mg al giorno. Il medico può aumentare la dose in base al peso corporeo e all'efficacia di Intuniv, ma non più di 1 mg alla settimana. A seconda della risposta al trattamento, il medico può aumentare la dose più lentamente. La dose raccomandata è compresa tra 0,05 e fino a 0,12 mg per kg di peso corporeo al giorno.
- È possibile che non noti un effetto immediato all'inizio del trattamento; alcuni pazienti possono notare un miglioramento dopo la prima settimana, ma questo potrebbe richiedere più tempo.
- La dose giornaliera sarà compresa tra 1 e 7 mg, a seconda dell'età e della risposta al trattamento con Intuniv, ma non oltre 7 mg.

Come prendere Intuniv

- Questo medicinale deve essere preso una volta al giorno, alla mattina o alla sera.
- Può essere preso con o senza cibo, ma non deve essere assunto con cibi grassi (ad es. una colazione ad alto contenuto di grassi).
- Ingerisca la compressa intera con un bicchiere d'acqua o altro liquido (ma non con succo di pompelmo).
- Non spezzi, frantumi o mastichi la compressa; ciò influenza il meccanismo d'azione del medicinale. Informi il medico se non riesce a ingerire la compressa intera.

Durata del trattamento

Se deve prendere Intuniv per più di un anno, il medico controllerà la risposta al trattamento e può farle interrompere l'assunzione del medicinale per un breve periodo, ad esempio durante le vacanze scolastiche. Ciò servirà a verificare se il medicinale è ancora necessario per lei.

Se prende più Intuniv di quanto deve

Se prende più Intuniv di quanto deve, consulti il medico o si rechi in ospedale immediatamente. Porti con sé la confezione del medicinale e comunichi al medico la quantità assunta.

Possono verificarsi gli effetti seguenti: pressione sanguigna bassa o alta, frequenza cardiaca rallentata, respiro rallentato, sensazione di stanchezza o spossatezza.

Se dimentica di prendere Intuniv

Se dimentica una dose, aspetti il giorno successivo e prenda la dose abituale.

- Se ha dimenticato due o più dosi, consulti il medico perché potrebbe avere bisogno di ricominciare l'assunzione di Intuniv con una dose più bassa.
- Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

Se interrompe il trattamento con Intuniv

Non interrompa il trattamento con questo medicinale senza consultare prima il medico.

- Se interrompe il trattamento con questo medicinale la pressione sanguigna e la frequenza cardiaca potrebbero aumentare (vedere paragrafo 4 sotto).
- Per interrompere il trattamento, il medico ridurrà lentamente la dose di Intuniv per minimizzare gli effetti indesiderati.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Se ha dubbi, consulti il medico.

Se avverte un qualsiasi malessere durante il trattamento con questo medicinale, informi immediatamente un adulto.

Effetti indesiderati gravi

Sono stati segnalati i seguenti effetti indesiderati gravi. Comune: sensazione di sonnolenza (sedazione), sensazione di capogiro (ipotensione), battito cardiaco rallentato (bradicardia). Non comune: sensazione di svenimento o perdita di coscienza (sincope). Molto raro: un effetto indesiderato serio da astinenza che si manifesta con un aumento della pressione sanguigna a seguito di una brusca interruzione del trattamento con Intuniv; i sintomi possono includere mal di testa, sensazione di confusione, nervosismo, agitazione e tremori (encefalopatia ipertensiva).

Alcuni di questi effetti indesiderati si verificano con più probabilità all'inizio del trattamento e possono scomparire con la continuazione della terapia; se si manifesta uno qualsiasi di questi effetti, contatti immediatamente il medico.

Molto comune: può riguardare più di 1 persona su 10

- sensazione di sonnolenza (sentirsi assonnato)
- sensazione di stanchezza (affaticamento)
- mal di testa
- dolore allo stomaco o alla pancia (dolore addominale).

Comune: può riguardare fino a 1 persona su 10

- sensazione di irrequietezza o irritabilità
- difficoltà a dormire (insonnia), sonno interrotto (insonnia intermedia) o incubi

- sensazione di depressione, preoccupazione (ansia) o sbalzi di umore (labilità affettiva)
- mancanza di energie (letargia)
- aumento di peso
- perdita dell'appetito
- bocca secca
- bagnare il letto (enuresi)
- nausea o vomito
- diarrea, fastidio addominale o stitichezza
- pressione sanguigna bassa nell'alzarsi in piedi (ipotensione ortostatica)
- eruzione cutanea.

Non comune: può riguardare fino a 1 persona su 100

- reazione allergica (ipersensibilità)
- dolore al torace
- indigestione (dispepsia)
- difficoltà di respirazione (asma)
- sensazione di debolezza (astenia)
- colore pallido della pelle (pallore)
- attacchi epilettici o convulsioni
- bisogno frequente di urinare (pollachiuria)
- sensazione di agitazione
- alterazioni nei risultati delle analisi di funzionalità del fegato (aumento dell'alanina aminotransferasi)
- aumento della pressione sanguigna
- ritmo del cuore insolito (aritmia sinusale e blocco atrioventricolare di primo grado)
- battito cardiaco accelerato (tachicardia)
- riduzione della frequenza cardiaca
- sensazione di capogiro nell'alzarsi in piedi (capogiro posturale)
- prurito
- vedere o sentire cose inesistenti (allucinazioni).

Raro: può riguardare fino a 1 persona su 1.000

- dormire più del normale (ipersonnia)
- pressione sanguigna alta (ipertensione)
- sentirsi poco bene (malessere).

Molto raro: può riguardare fino a 1 persona su 10.000

- un effetto indesiderato serio da astinenza che si manifesta con un aumento della pressione sanguigna a seguito di una brusca interruzione del trattamento con Intuniv; i sintomi possono includere mal di testa, sensazione di confusione, nervosismo, agitazione e tremori (encefalopatia ipertensiva).

Non nota: la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili

- difficoltà ad avere o mantenere un'erezione (disfunzione erettile).

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite [il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'Allegato V](#). Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Intuniv

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sulla scatola e sul blister dopo "Scad". La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non usi questo medicinale se le compresse o il blister appaiono danneggiati.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Intuniv

- Ogni compressa da 1 mg contiene guanfacina cloridrato, equivalente a 1 mg di guanfacina
- Ogni compressa da 2 mg contiene guanfacina cloridrato, equivalente a 2 mg di guanfacina
- Ogni compressa da 3 mg contiene guanfacina cloridrato, equivalente a 3 mg di guanfacina
- Ogni compressa da 4 mg contiene guanfacina cloridrato, equivalente a 4 mg di guanfacina
- Gli altri componenti sono ipromellosa, copolimero acido metacrilico-etilacrilato, lattosio monoidrato, povidone, crospovidone (tipo A), cellulosa microcristallina, silice colloidale anidra, sodio laurilsolfato, polisorbato 80, acido fumarico, gliceril dibeenato
- Le compresse da 3 mg e 4 mg contengono anche indigotina E132 e ossido di ferro giallo E172

Descrizione dell'aspetto di Intuniv e contenuto della confezione

Intuniv è una compressa a rilascio prolungato: ciò significa che il suo principio attivo viene rilasciato dalla compressa nell'arco di un certo periodo. Le compresse sono fornite in confezioni da 7, 28 o 84, ma è possibile che non tutte le confezioni siano disponibili.

- Le compresse a rilascio prolungato da 1 mg sono rotonde e di colore bianco, rigide, con 1MG impresso su un lato e 503 sull'altro.
- Le compresse a rilascio prolungato da 2 mg sono ovali e di colore bianco, rigide, con 2MG impresso su un lato e 503 sull'altro.
- Le compresse a rilascio prolungato da 3 mg sono rotonde e di colore verde, rigide, con 3MG impresso su un lato e 503 sull'altro.
- Le compresse a rilascio prolungato da 4 mg sono ovali e di colore verde, rigide, con 4MG impresso su un lato e 503 sull'altro.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e produttore

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irlanda
Tel + 44 (0) 1256 894 959
e-mail medinfoEMEA@shire.com

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

Altre fonti d'informazioni

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.