

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg worden verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden. Zie rubriek 4.8 voor het rapporteren van bijwerkingen.

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Intuniv 1 mg tabletten met verlengde afgifte
Intuniv 2 mg tabletten met verlengde afgifte
Intuniv 3 mg tabletten met verlengde afgifte
Intuniv 4 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Intuniv 1 mg tablet

Elke tablet bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 1 mg guanfacine.

Intuniv 2 mg tablet

Elke tablet bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 2 mg guanfacine.

Intuniv 3 mg tablet

Elke tablet bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 3 mg guanfacine.

Intuniv 4 mg tablet

Elke tablet bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 4 mg guanfacine.

Hulpstof(fen) met bekend effect

Elke tablet van 1 mg bevat 22,41 mg lactose (als monohydraat).

Elke tablet van 2 mg bevat 44,82 mg lactose (als monohydraat).

Elke tablet van 3 mg bevat 37,81 mg lactose (als monohydraat).

Elke tablet van 4 mg bevat 50,42 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Intuniv 1 mg tablet

7,14 mm ronde, witte tot gebroken witte tabletten met aan de ene zijde '1MG' gegraveerd en aan de andere zijde '503'.

Intuniv 2 mg tablet

12,34 mm x 6,10 mm langwerpige, witte tot gebroken witte tabletten met aan de ene zijde '2MG' gegraveerd en aan de andere zijde '503'.

Intuniv 3 mg tablet

7,94 mm ronde, groene tabletten met aan de ene zijde '3MG' gegraveerd en aan de andere zijde '503'.

Intuniv 4 mg tablet

12,34 mm x 6,10 mm langwerpige, groene tabletten met aan de ene zijde '4MG' gegraveerd en aan de andere zijde '503'.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Intuniv is geïndiceerd voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud voor wie stimulerende middelen niet geschikt zijn, niet goed verdragen worden of waarvan is aangetoond dat zij niet effectief zijn.

Intuniv moet worden gebruikt als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD, dat gewoonlijk psychologische, educatieve en sociale maatregelen omvat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet worden ingesteld onder het toezicht van een geschikte specialist in gedragsstoornissen tijdens de kindertijd en/of adolescentie.

Screening voorafgaand aan behandeling:

Voordat het wordt voorgeschreven, is het noodzakelijk een aanvangsevaluatie uit te voeren om patiënten te identificeren die een verhoogd risico lopen op somnolentie en sedatie, hypotensie en bradycardie, aritmie met QT-verlenging en gewichtstoename/risico op obesitas. Deze evaluatie moet rekening houden met de cardiovasculaire status van de patiënt, met inbegrip van bloeddruk en hartslag, het documenteren van een uitgebreide voorgeschiedenis van gelijktijdige geneesmiddelen, vroegere en huidige comorbide medische en psychische stoornissen of symptomen, familiale voorgeschiedenis van plots overlijden als gevolg van het hart / plots onverklaard overlijden, en nauwkeurige registratie van lengte en gewicht op een groeikaart voorafgaand aan behandeling (zie rubriek 4.4).

Dosering

Zorgvuldige dosistitratie en monitoring zijn noodzakelijk bij aanvang van behandeling met Intuniv, aangezien klinische verbetering en risico's voor diverse klinisch significante bijwerkingen (syncope, hypotensie, bradycardie, somnolentie en sedatie) verband houden met dosis en blootstelling. Patiënten moeten worden geadviseerd dat somnolentie en sedatie kunnen voorkomen, met name in het begin van de behandeling of bij dosisverhogingen. Indien somnolentie en sedatie klinisch gezien als zorgwekkend of persistent worden beschouwd, moet een verlaging van de dosis of stopzetting worden overwogen.

Voor alle patiënten is de aanbevolen startdosis 1 mg guanfacine, eenmaal daags oraal ingenomen.

De dosis kan worden aangepast met stapsgewijze verhogingen van niet meer dan 1 mg per week. De dosis moet individueel worden bepaald volgens de respons en verdraagbaarheid van de patiënt.

Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid van de patiënt met betrekking tot Intuniv varieert de aanbevolen onderhoudsdosis van 0,05 tot 0,12 mg/kg/dag. De aanbevolen dosistitratie voor kinderen en adolescenten wordt hieronder gegeven (zie tabel 1 en 2). Dosisaanpassingen (verhogingen of verlagingen) tot een maximaal verdraagbare dosis binnen de aanbevolen optimale dosisspreiding, aangepast volgens gewicht en gebaseerd op het klinische oordeel van respons en verdraagbaarheid, kunnen na de initiële dosis met wekelijkse tussenperiodes plaatsvinden.

Monitoring tijdens titratie

Tijdens dosistitratie moet wekelijks worden gemonitord voor klachten en verschijnselen van somnolentie en sedatie, hypotensie en bradycardie.

Continue monitoring

Gedurende het eerste jaar van behandeling moet de patiënt minstens om de 3 maanden worden geëvalueerd voor:

- klachten en verschijnselen van:
 - somnolentie en sedatie

- hypotensie
- bradycardie
- gewichtstoename/risico op obesitas

Het wordt aanbevolen om tijdens deze periode een klinisch oordeel te vormen. Daarna moet om de 6 maanden worden gemonitord; na elke dosisaanpassing moet frequenter worden gemonitord (zie rubriek 4.4).

Tabel 1

| Schema voor dosistitratie voor kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|
| Gewichtsgroep | Week 1 | Week 2 | Week 3 | Week 4 |
| 25 kg en meer Max. dosis = 4 mg | 1 mg | 2 mg | 3 mg | 4 mg |

Tabel 2

| Schema voor dosistitratie voor adolescenten (in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar) | | | | | | | |
|---|--------|--------|--------|--------|--------|--------|-------------------|
| Gewichtsgroep ^a | Week 1 | Week 2 | Week 3 | Week 4 | Week 5 | Week 6 | Week 7 |
| 34-41,4 kg Max. dosis = 4 mg | 1 mg | 2 mg | 3 mg | 4 mg | | | |
| 41,5-49,4 kg Max. dosis = 5 mg | 1 mg | 2 mg | 3 mg | 4 mg | 5 mg | | |
| 49,5-58,4 kg Max. dosis = 6 mg | 1 mg | 2 mg | 3 mg | 4 mg | 5 mg | 6 mg | |
| 58,5 kg en meer Max. dosis = 7 mg | 1 mg | 2 mg | 3 mg | 4 mg | 5 mg | 6 mg | 7 mg ^b |

^a Adolescente proefpersonen moeten minstens 34 kg wegen.

^b Adolescenten die 58,5 kg en meer wegen, kunnen worden getitreerd tot een dosis van 7 mg/dag nadat de proefpersoon gedurende minstens 1 week een therapie met een dosis van 6 mg/dag heeft voltooid en de arts de verdraagbaarheid van en werkzaamheid bij de proefpersoon grondig heeft geëvalueerd.

De arts die ervoor opteert om guanfacine langere periodes (langer dan 12 maanden) te gebruiken, moet het nut van guanfacine om de 3 maanden gedurende het eerste jaar opnieuw evalueren en daarna minstens jaarlijks op basis van een klinisch oordeel (zie rubriek 4.4) en moet proefperiodes zonder medicatie in overweging nemen om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te evalueren, bij voorkeur tijdens schoolvakanties.

Neerwaartse titratie en stopzetting

Patiënten/zorgverleners moeten de instructie krijgen dat guanfacine niet mag worden stopgezet zonder hun arts te raadplegen.

Wanneer de behandeling met Intuniv wordt stopgezet, moet de dosis geleidelijk worden verlaagd in stappen van niet meer dan 1 mg om de 3 tot 7 dagen, en moeten de bloeddruk en de polsslag worden gemonitord om eventuele ontweningsverschijnselen, met name stijging van bloeddruk en hartslag, te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

In een onderzoek naar aanhoudende werkzaamheid ervoeren 7/158 (4,4%) proefpersonen bij het switchen van guanfacine naar placebo stijgingen in bloeddruk tot waarden boven de 5 mmHg en ook boven het 95e percentiel voor leeftijd, geslacht en lengte (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Vergeten dosis

Ingeval een dosis is vergeten, kan dosering van Intuniv de volgende dag worden hervat. Indien twee of meer opeenvolgende doses zijn vergeten, wordt hertitratie aanbevolen op basis van de verdraagbaarheid van de patiënt voor guanfacine.

Overschakelen van andere formuleringen van guanfacine

Guanfacinetabletten met onmiddellijke afgifte mogen niet op een mg/mg-basis worden vervangen, vanwege de verschillende farmacokinetische profielen.

Speciale populaties

Volwassenen en ouderen

De veiligheid en werkzaamheid van guanfacine bij volwassenen en ouderen met ADHD zijn niet vastgesteld en daarom mag het niet worden gebruikt bij deze groep.

Leverfunctiestoornis

Guanfacine wordt geklaard door zowel de lever als de nieren; minstens 50% van de klaring van guanfacine vindt via de lever plaats. Bij patiënten met verschillende graden van leverfunctiestoornis kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn.

De impact van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van guanfacine bij pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud) is niet geëvalueerd.

Nierfunctiestoornis

Guanfacine wordt geklaard door zowel de lever als de nieren, waarbij ongeveer 30% van een intact geneesmiddel met de urine wordt uitgescheiden. Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR 29-15 ml/min) en een nierziekte in de eindfase (GFR < 15 ml/min) of die gedialyseerd moeten worden, kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn. De impact van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van guanfacine bij pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud) is niet geëvalueerd.

Kinderen jonger dan 6 jaar

Intuniv mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar, omdat de werkzaamheid en veiligheid bij deze patiëntenpopulatie niet zijn onderzocht.

Patiënten behandeld met CYP3A4- en CYP3A5-remmers/-inductoren

Het is gebleken dat CYP3A4/5-remmers een significant effect hebben op de farmacokinetiek van guanfacine bij gelijktijdige toediening. Dosisaanpassing wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik met matig krachtige/krachtige CYP3A4/5-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol, grapefruitsap) of krachtige CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine) (zie rubriek 4.5). In geval van gelijktijdig gebruik met krachtige en matig krachtige CYP3A-remmers wordt een verlaging van de dosis guanfacine met 50% aanbevolen. Vanwege de variabiliteit in het effect van interactie kan een verdere dosistitratie noodzakelijk zijn (zie hierboven). Indien guanfacine wordt gecombineerd met krachtige enzyminductoren, kan zo nodig een hertitratie voor verhoging van de dosis tot een dagelijkse maximumdosis van 7 mg (zie rubriek 4.2) overwogen worden. Als de inducerende behandeling wordt beëindigd, wordt hertitratie voor verlaging van de dosis guanfacine aanbevolen in de daaropvolgende weken (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Intuniv wordt eenmaal daags ingenomen, ofwel 's morgens of 's avonds. Intuniv mag niet worden verkruid of gebroken en er mag niet op gekauwd worden voordat het wordt doorgeslikt, omdat dit de snelheid van afgifte van guanfacine verhoogt.

Behandeling is uitsluitend aanbevolen voor kinderen die de tablet zonder problemen in zijn geheel kunnen doorslikken.

Intuniv kan met of zonder voedsel worden toegediend, maar mag niet met een vetrijke maaltijd worden toegediend vanwege verhoogde blootstelling (zie rubriek 5.2).

Intuniv mag niet samen met grapefruitsap worden toegediend (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypotensie, bradycardie en syncope

Intuniv kan leiden tot syncope, hypotensie en bradycardie. Syncope kan risico's inhouden voor een val of ongeval, wat kan leiden tot ernstig letsel (zie rubriek 4.8 en 4.7).

Voordat een behandeling wordt ingesteld, moet de cardiovasculaire status van de patiënt worden geëvalueerd, met inbegrip van de parameters hartslag en bloeddruk, familiale voorgeschiedenis van plots overlijden als gevolg van het hart / plots onverklaard overlijden, om die patiënten te identificeren die een verhoogd risico lopen op hypotensie, bradycardie en aritmie met QT-verlenging/risico op aritmie. Een controle van de parameters hartslag en bloeddruk moet wekelijks worden voortgezet tijdens dosistitratie en -stabilisatie, en ten minste om de 3 maanden gedurende het eerste jaar, waarbij rekening dient te worden gehouden met het klinische oordeel. Daarna moet om de 6 maanden worden gemonitord; na elke dosisaanpassing moet frequenter worden gemonitord.

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden behandeld met Intuniv die een voorgeschiedenis hebben van hypotensie, hartblok, bradycardie of cardiovasculaire aandoening, of die een voorgeschiedenis hebben van syncope of een aandoening waardoor ze vatbaarder zijn voor syncope, zoals hypotensie, orthostatische hypotensie, bradycardie of dehydratie. Voorzichtigheid is ook geboden wanneer patiënten worden behandeld met Intuniv die tegelijkertijd worden behandeld met antihypertensiva of andere geneesmiddelen die de bloeddruk of hartslag kunnen verlagen of het risico op syncope verhogen. Patiënten moet worden geadviseerd om veel te drinken.

Bloeddruk en hartslag stijgen na stopzetting

Bloeddruk en polsslag kunnen stijgen na stopzetting van Intuniv. In postmarketing-ervaring is hypertensieve encefalopathie zeer zelden gemeld na abrupte stopzetting van Intuniv (zie rubriek 4.8). Om het risico van verhoging van de bloeddruk na stopzetting te minimaliseren, moet de totale dagelijkse dosis van Intuniv geleidelijk worden verlaagd in stappen van niet meer dan 1 mg om de 3 tot 7 dagen (zie rubriek 4.2). Bloeddruk en polsslag moeten worden gemonitord wanneer de dosis Intuniv wordt verlaagd of stopgezet.

QTc-interval

In gerandomiseerde, dubbelblinde fase II/III-onderzoeken met monotherapie waren de respectieve stijgingen van verlenging van het QT_c-interval, die de aanvangswaarde overschreden met meer dan 60 ms met Fridericia-correctie en Bazett-correctie, 0 (0,0%) en 2 (0,3%) voor placebo en 1 (0,1%) en 1 (0,1%) voor patiënten behandeld met Intuniv. De klinische betekenis van deze bevinding is onduidelijk.

Guanfacine moet met de nodige voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met een bekende voorgeschiedenis van QT-verlenging, risicofactoren voor torsade de pointes (bijvoorbeeld hartblok, bradycardie, hypokaliëmie) of patiënten die geneesmiddelen innemen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen. Deze patiënten moeten op basis van een klinisch oordeel verdere evaluatie van het hart ondergaan (zie rubriek 4.8).

Sedatie en somnolentie

Intuniv kan somnolentie en sedatie veroorzaken, voornamelijk bij het begin van de behandeling, die doorgaans 2-3 weken duren en in sommige gevallen nog langer. Daarom wordt aanbevolen dat patiënten nauwlettend worden opgevolgd, wekelijks tijdens dosistitratie en -stabilisatie (zie rubriek 4.2), en om de 3 maanden tijdens het eerste jaar, waarbij rekening dient te worden gehouden met het klinische oordeel. Voordat Intuniv wordt gebruikt in combinatie met een ander centraal werkzaam depressivum (zoals alcohol, sedativa, fenothiazines, barbituraten of benzodiazepines) moet rekening worden gehouden met de mogelijke bijkomende sedatieve effecten. Patiënten mogen geen alcohol drinken tijdens behandeling met Intuniv. Patiënten moeten geadviseerd worden geen zware apparatuur te bedienen, een voertuig te besturen of te fietsen totdat ze weten hoe ze reageren op een behandeling met Intuniv (zie rubriek 4.7).

Zelfmoordgedachten

Patiënten die tijdens behandeling voor ADHD zelfmoordgedachten of -gedrag ontwikkelen, moeten onmiddellijk door hun arts worden geëvalueerd. Behandeling van een onderliggende psychische aandoening kan noodzakelijk zijn en een mogelijke wijziging in het behandelprogramma voor ADHD dient overwogen te worden.

Effecten op lengte, gewicht en *Body Mass Index* (BMI)

Kinderen en adolescenten die met Intuniv worden behandeld, kunnen een toename in hun BMI vertonen. Daarom moet de lengte, het gewicht en de BMI worden gecontroleerd voordat therapie wordt ingesteld en daarna om de 3 maanden gedurende het eerste jaar, waarbij rekening dient te worden gehouden met het klinische oordeel. Daarna moet om de 6 maanden worden gemonitord; na elke dosisaanpassing moet frequenter worden gemonitord.

Hulpstoffen

Intuniv bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, Lapp lactasedeficiëntie of glucose-galactosemalabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer Intuniv tegelijkertijd wordt gebruikt met CYP3A4/5-remmers of -inductoren, kunnen plasmaconcentraties van guanfacine verhoogd of verlaagd zijn, wat mogelijk invloed heeft op de werkzaamheid en veiligheid van Intuniv. Intuniv kan de plasmaconcentraties verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via CYP3A4/5 (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2).

Guanfacine is een *in-vitro*-remmer van MATE1 en de klinische relevantie van MATE1-remming kan niet worden uitgesloten. Gelijktijdige toediening van guanfacine met MATE1-substraten kan leiden tot verhogingen in de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. Bovendien is guanfacine op basis van *in-vitro*-onderzoek mogelijk een remmer van OCT1 bij maximale concentraties in de vena portae. Gelijktijdige toediening van guanfacine met OCT1-substraten met een vergelijkbare T_{max} (bijv. metformine) kan leiden tot verhogingen in de C_{max} van deze geneesmiddelen.

Het farmacodynamische effect van Intuniv kan een bijkomend effect hebben wanneer het wordt ingenomen met andere producten waarvan bekend is dat ze leiden tot sedatie, hypotensie of QT-verlenging (zie rubriek 4.4).

Alle onderzoeken naar geneesmiddeleninteracties zijn verricht bij volwassenen, hoewel verwacht wordt dat de uitkomst vergelijkbaar is voor de geïndiceerde leeftijdsspreiding bij kinderen.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Intuniv veroorzaakt een lagere hartslag. Vanwege het effect van Intuniv op de hartslag wordt het gelijktijdige gebruik van Intuniv met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen doorgaans niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

CYP3A4- en CYP3A5-remmers

Voorzichtigheid is geboden wanneer Intuniv wordt toegediend bij patiënten die ketoconazol en andere matig krachtige en krachtige CYP3A4/5-remmers nemen. Een daling van de dosis van Intuniv binnen de aanbevolen dosisspreiding wordt voorgesteld (zie rubriek 4.2). Gelijktijdige toediening van Intuniv met matig krachtige en krachtige CYP3A4/5-remmers verhoogt de plasmaconcentraties van guanfacine en verhoogt het risico op bijwerkingen, zoals hypotensie, bradycardie en sedatie. Er was een aanzienlijke stijging in de snelheid en mate van blootstelling aan guanfacine wanneer het werd toegediend met ketoconazol; de piekplasmaconcentraties (C_{max}) en blootstelling (AUC) van guanfacine stegen respectievelijk met een factor 2 en 3. Andere CYP3A4/5-remmers kunnen een vergelijkbaar effect hebben. Zie tabel 3 voor een lijst met voorbeelden van matig krachtige en krachtige CYP3A4/5-remmers; dit is geen definitieve lijst.

CYP3A4-inductoren

Wanneer patiënten Intuniv tegelijkertijd innemen met een CYP3A4-inductor wordt een verhoging van de dosis van Intuniv binnen de aanbevolen dosisspreiding voorgesteld (zie rubriek 4.2). Er was een significante daling in de snelheid en mate van blootstelling aan guanfacine bij gelijktijdige toediening met rifampine, een CYP3A4-inductor. De piekplasmaconcentraties (C_{max}) en blootstelling (AUC) van guanfacine daalden met respectievelijk 54% en 70%. Andere CYP3A4-inductoren kunnen een vergelijkbaar effect hebben. Zie tabel 3 voor een lijst met voorbeelden van CYP3A4/5-inductoren; dit is geen definitieve lijst.

Tabel 3

| Matig krachtige CYP3A4/5-remmers | Krachtige CYP3A4/5-remmers | CYP3A4-inductoren |
|---|-----------------------------------|--------------------------|
| Aprepitant | Boceprevir | Bosentan |
| Atazanavir | Chlooramfenicol | Carbamazepine |
| Ciprofloxacine | Clarithromycine | Efavirenz |
| Crizotinib | Indinavir | Etravirine |
| Diltiazem | Itraconazol | Modafinil |
| Erytromycine | Ketoconazol | Nevirapine |
| Fluconazol | Posaconazol | Oxcarbapazine |
| Fosamprenavir | Ritonavir | Fenobarbital |
| Imatinib | Saquinavir | Fenytoïne |
| Verapamil | Suboxone | Primidon |
| Grapefruitsap | Telaprevir | Rifabutine |
| | Telitromycine | Rifampicine |
| | | Sint-janskruid |

Zie rubriek 4.2 voor verdere doseringsaanbevelingen.

Valproïnezuur

Gelijktijdige toediening van Intuniv en valproïnezuur kan leiden tot verhoogde concentraties van valproïnezuur. Het mechanisme van deze interactie is niet bekend, hoewel zowel guanfacine als valproïnezuur wordt gemetaboliseerd door glucuronidatie, hetgeen mogelijk leidt tot een concurrerend remmend effect. Wanneer Intuniv tegelijkertijd wordt toegediend met valproïnezuur, moeten patiënten worden gemonitord voor mogelijke additieve effecten van het centrale zenuwstelsel (czs) en moet monitoring van serumconcentraties van valproïnezuur worden overwogen. Aanpassingen van de dosis van valproïnezuur en Intuniv kunnen geïndiceerd zijn bij gelijktijdige toediening.

Antihypertensiva

Voorzichtigheid is geboden wanneer Intuniv tegelijkertijd wordt toegediend met antihypertensiva, vanwege de mogelijke additieve farmacodynamische effecten, zoals hypotensie en syncope.

Geneesmiddelen die het czs onderdrukken

Voorzichtigheid is geboden wanneer Intuniv tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die het czs onderdrukken (bijvoorbeeld alcohol, sedativa, hypnotica, benzodiazepines, barbituraten en

antipsychotica), vanwege de mogelijke additieve farmacodynamische effecten, zoals sedatie en somnolentie.

Oraal methylfenidaat

In een onderzoek naar geneesmiddeleninteracties bleek dat noch Intuniv noch *Osmotic Release Oral System* (OROS)-methylfenidaat HCl met verlengde afgifte invloed had op de farmacokinetiek van de andere geneesmiddelen wanneer ze als combinatie werden ingenomen.

Lisdexamfetaminedimesylaat

In een onderzoek naar geneesmiddeleninteracties induceerde toediening van Intuniv in combinatie met lisdexamfetaminedimesylaat een stijging met 19% van de maximale plasmaconcentraties van guanfacine, terwijl de blootstelling (AUC) gestegen was met 7%. De verwachting is dat deze kleine veranderingen geen klinische betekenis hebben. In dit onderzoek werd geen effect op blootstelling van d-amfetamine waargenomen na de combinatie van Intuniv en lisdexamfetaminedimesylaat.

Interacties met voedsel

Intuniv mag niet worden toegediend met vetrijke maaltijden vanwege de verhoogde blootstelling, aangezien is gebleken dat vetrijke maaltijden een significant effect hebben op de absorptie van guanfacine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van guanfacine bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Intuniv wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of guanfacine en zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacodynamische en toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat guanfacine en zijn metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Daarom kan een risico met moedermelk gevoede zuigelingen niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met Intuniv moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens met betrekking tot een effect op de vruchtbaarheid bij gebruik van guanfacine bij de mens.

De resultaten van dieronderzoek duiden op een effect op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Intuniv kan duizeligheid en somnolentie veroorzaken. Deze effecten komen voornamelijk voor bij het begin van de behandeling en komen mogelijk minder vaak voor naarmate de behandeling wordt voortgezet. Ook syncope is waargenomen. Het kan een matige tot ernstige invloed hebben op de rijvaardigheid, op het vermogen om machines te bedienen en op het fietsen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor deze mogelijke effecten en moeten worden geadviseerd dat ze, als ze invloed ondervinden, deze activiteiten moeten vermijden (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

In de verzamelde gegevens uit gecontroleerde, dubbelblinde en open-label klinische onderzoeken met Intuniv zijn de vaakst gemelde bijwerkingen (zeer vaak) somnolentie (40,6%), hoofdpijn (27,4%), vermoeidheid (18,1%), abdominale pijn boven (12,0%) en sedatie (10,2%). Ernstige bijwerkingen die vaak zijn gemeld, zijn hypotensie (3,2%), gewichtsstijging (2,9%), bradycardie (1,5%) en syncope (soms) (0,7%). De bijwerkingen somnolentie en sedatie kwamen voornamelijk voor bij het begin van de behandeling. Ze kunnen doorgaans 2-3 weken duren en in sommige gevallen nog langer.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel geeft alle bijwerkingen op basis van klinische onderzoeken en spontane meldingen. Alle bijwerkingen van postmarketingervaring staan *schuin gedrukt*.

De volgende definities zijn van toepassing op de terminologie voor frequentie die hierna wordt gebruikt:

Zeer vaak ($\geq 1/10$)

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

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

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

Zeer zelden ($< 1/10.000$)

Niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

| Tabel 4. Bijwerkingen gemeld met Intuniv | |
|---|----------------------------|
| Systeem/orgaanklasse | Incidentiecategorie |
| Bijwerking | |
| Immuunsysteemaandoeningen | |
| Overgevoeligheid | Soms |
| Voedings- en stofwisselingsstoornissen | |
| Verminderde eetlust | Vaak |
| Psychische stoornissen | |
| Depressie | Vaak |
| Angst | Vaak |
| Affectlabiliteit | Vaak |
| Insomnia | Vaak |
| Doorslaapstoornis | Vaak |
| Nachtmerrie | Vaak |
| Agitatie | Soms |
| Hallucinatie | Soms |
| Zenuwstelselaandoeningen | |
| Somnolentie | Zeer vaak |
| Hoofdpijn | Zeer vaak |
| Sedatie | Vaak |
| Duizeligheid | Vaak |
| Lethargie | Vaak |
| Convulsie | Soms |
| Syncope/bewustzijnsverlies | Soms |
| Duizeligheid houdingsafhankelijk | Soms |
| Hypersomnie | Zelden |
| Hartaandoeningen | |
| Bradycardie | Vaak |

| Tabel 4. Bijwerkingen gemeld met Intuniv | |
|--|-----------------------------|
| Systeem/orgaanklasse | Incidentie categorie |
| Bijwerking | |
| Atrioventriculair blok eerstegraads | Soms |
| <i>Tachycardie</i> | <i>Soms</i> |
| Sinusaritmie | Soms |
| Bloedvataandoeningen | |
| Hypotensie | Vaak |
| Orthostatische hypotensie | Vaak |
| Bleekheid | Soms |
| Hypertensie | Zelden |
| <i>Hypertensieve encefalopathie</i> | <i>Zeer zelden</i> |
| Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen | |
| Astma | Soms |
| Maagdarmsstelselaandoeningen, | |
| Abdominale pijn | Zeer vaak |
| Braken | Vaak |
| Diarree | Vaak |
| Nausea | Vaak |
| Constipatie | Vaak |
| Abdominaal ongemak/maagongemak | Vaak |
| Droge mond | Vaak |
| Dyspepsie | Soms |
| Huid- en onderhuidaandoeningen | |
| <i>Rash</i> | <i>Vaak</i> |
| <i>Pruritus</i> | <i>Soms</i> |
| Nier- en urinewegaandoeningen | |
| Bedplassen | Vaak |
| Pollakisurie | Soms |
| Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen | |
| <i>Erectiele disfunctie</i> | <i>Niet bekend</i> |
| Algemene aandoeningen | |
| Vermoeidheid | Zeer vaak |
| Prikkelbaarheid | Vaak |
| Asthenie | Soms |
| Pijn op de borst | Soms |
| Malaise | Zelden |
| Onderzoeken | |
| Bloeddruk verlaagd | Vaak |
| Gewicht verhoogd | Vaak |
| Bloeddruk verhoogd | Soms |
| Hartfrequentie verlaagd | Soms |
| Alanineaminotransferase verhoogd | Soms |

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Somnolentie/sedatie, hypotensie, bradycardie en syncope

In de totale pool van met guanfacine behandelde patiënten kwam somnolentie voor bij 40,6% en sedatie bij 10,2% van de met guanfacine behandelde patiënten. Bradycardie kwam voor bij 1,5%, hypotensie bij 3,2% en syncope bij 0,7% van alle met guanfacine behandelde patiënten.

Somnolentie/sedatie en hypotensie kwamen het vaakst voor in de eerste paar weken van behandeling en namen daarna geleidelijk aan af.

Effecten op lengte, gewicht en Body Mass Index (BMI)

Een zorgvuldige opvolging van het gewicht duidt erop dat kinderen en adolescenten die Intuniv innamen tijdens het onderzoek (d.w.z. behandeling gedurende 7 dagen per week gedurende het gehele jaar) een voor leeftijd en geslacht genormaliseerde gemiddelde verandering ten opzichte van de aanvangswaarde voor BMI percentiel vertoonden, 4,3 over een periode van 1 jaar (gemiddelde percentielen bij aanvang en na 12 maanden waren respectievelijk 68,3 en 73,1). Bijgevolg moeten als onderdeel van een routinematige monitoring lengte, gewicht en BMI bij aanvang van de behandeling worden gecontroleerd, om de 3 maanden gedurende het eerste jaar en daarna om de 6 maanden, waarbij rekening dient te worden gehouden met het klinische oordeel en een groeioverzicht moet worden bijgehouden.

Grondig QT-/QTc-onderzoek

Het effect van 2 dosisniveaus van guanfacine met onmiddellijke afgifte (4 mg en 8 mg) op het QT-interval werd geëvalueerd in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd en actief gecontroleerd cross-overonderzoek bij gezonde volwassenen. Een schijnbare stijging in gemiddeld QTc-interval werd waargenomen voor beide doses. Deze bevinding heeft geen bekende klinische betekenis.

In fase II/III-, gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met monotherapie waren de respectieve stijgingen van verlenging van het QT_c-interval, die de aanvangswaarde overschreden met meer dan 60 ms met Fridericia-correctie en Bazett-correctie, 0 (0,0%) en 2 (0,3%) voor placebo en 1 (0,1%) en 1 (0,1%) voor patiënten behandeld met Intuniv. De klinische betekenis van deze bevinding is onduidelijk.

Bloeddruk en hartslag stijgen na stopzetting van Intuniv

Bloeddruk en polsslag kunnen stijgen na stopzetting van Intuniv. In postmarketing-ervaring is hypertensieve encefalopathie zeer zelden gemeld na abrupte stopzetting van Intuniv (zie rubriek 4.4).

In een onderzoek naar aanhoudende werkzaamheid bij kinderen en adolescenten zijn na stopzetting van Intuniv stijgingen in de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk van circa 3 mmHg en 1 mmHg boven de oorspronkelijke aanvangswaarden waargenomen. Individueel kunnen er echter hogere stijgingen zijn dan wat wordt weergegeven door de gemiddelde veranderingen. De stijgingen in bloeddruk werden waargenomen bij sommige personen aan het eind van de follow-upperiode die tussen de 3 en 26 weken duurde na de laatste dosis (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Volwassen patiënten

Intuniv is niet onderzocht bij volwassenen met ADHD.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Klachten en verschijnselen van overdosering kunnen bestaan uit hypotensie, initiële hypertensie, bradycardie, lethargie en respiratoire depressie. Hemodynamische instabiliteit is ook in verband

gebracht met een overdosering van guanfacine van 3 maal de aanbevolen dagelijkse dosis. Behandeling van overdosering van Intuniv dient te bestaan uit opvolging en behandeling van deze klachten en verschijnselen.

Pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud) die lethargie ontwikkelen, moeten gedurende 24 uur worden geobserveerd voor het ontwikkelen van ernstiger toxiciteit, waaronder coma, bradycardie en hypotensie, vanwege de kans op vertraagd optreden van deze symptomen.

Behandeling van overdosering kan bestaan uit een maagspoeling indien die snel na inname plaatsvindt. Actieve kool kan nuttig zijn om de absorptie te beperken. Guanfacine is niet dialyseerbaar in klinisch significante hoeveelheden (2,4%).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihypertensiva, antiadrenerge middelen, centraal werkend, ATC-code: C02AC02.

Werkingsmechanisme

Guanfacine is een selectieve alfa_{2A}-adrenerge receptoragonist; het heeft namelijk een affiniteit die 15-20 maal hoger is voor dit receptorsubtype dan voor het alfa_{2B}- of alfa_{2C}-subtype. Guanfacine heeft geen stimulerend effect. Het werkingsmechanisme van guanfacine bij ADHD is niet helemaal duidelijk. Preklinisch onderzoek doet vermoeden dat guanfacine de signalering moduleert in de prefrontale cortex en basale ganglia door directe modificering van de synaptische transmissie van noradrenaline ter hoogte van de alfa 2-adrenerge receptoren.

Farmacodynamische effecten

Guanfacine is een bekend antihypertensivum. Door alfa_{2A}-adrenerge receptoren te stimuleren, vermindert guanfacine de impulsen van sympathische zenuwen van het vasomotorische centrum naar het hart en de bloedvaten. Dit leidt tot een afname van perifere vaatweerstand en bloeddruk, en tot een daling van de hartslag.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van guanfacine bij de behandeling van ADHD is onderzocht in 5 gecontroleerde onderzoeken bij kinderen en adolescenten (6 tot en met 17 jaar), 3 kortlopende gecontroleerde onderzoeken bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, 1 kortlopend gecontroleerd onderzoek bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar en 1 gerandomiseerd onderzoek naar ontwenning bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, die allen voldeden aan de DSM-IV-TR-criteria voor ADHD. De meerderheid van de patiënten bereikte een geoptimaliseerde dosis tussen 0,05 en 0,12 mg/kg/dag.

Driehonderdzevenendertig patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar werden geëvalueerd in het fase 3-hoofdonderzoek SPD 503-316, waarmee de veiligheid en werkzaamheid werden geëvalueerd van eenmaal daagse dosering (kinderen: 1-4 mg/dag, adolescenten: 1-7 mg/dag). In dit 12 weken durende (6 tot en met 12 jaar) of 15 weken durende (13 tot en met 17 jaar), gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde en met actief middel (atomoxetine) gecontroleerde dosistitratieonderzoek met parallelle groepen vertoonde guanfacine een significant grotere werkzaamheid dan placebo op symptomen van ADHD op basis van de beoordelingen van de onderzoeker op de *ADHD Rating Scale* (ADHD-RS). De *ADHD Rating Scale* is een meetinstrument van de belangrijkste symptomen van ADHD. De resultaten met betrekking tot het primaire eindpuntonderzoek worden gepresenteerd in Tabel 5.

Tabel 5. Samenvatting van primaire werkzaamheid voor onderzoek SPD503-316: ADHD-RS-IV

| Behandelingsgroepen | N | ADHD-RS-IV bij aanvang (SD) | Wijziging t.o.v. bij aanvang (SD) | Vershil t.o.v. placebo (95% BI) <i>Omvang van effect</i> | Response | Vershil t.o.v. placebo (95% BI) |
|---------------------|-----|-----------------------------|-----------------------------------|---|----------|---------------------------------|
| Guanfacine | 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) |
| Atomoxetine | 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) | NVT | 42,3% | NVT |

Resultaten van de secundaire eindpunten kwamen overeen met die van het primaire eindpunt. De percentages van proefpersonen die voldeden aan responscriteria ($\geq 30\%$ verlaging t.o.v. de totale score bij aanvang voor ADHD-RS-IV en een CGI-I waarde van 1 of 2) waren 64,3% voor guanfacine, 55,4% voor atomoxetine en 42,3% voor placebo. Guanfacine vertoonde ook significante verbetering op het gebied van leren en het functioneren op school en thuis als gemeten met de (WFIRS-P-score).

Bovendien werd een 15 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dosisoptimaliserend onderzoek (SPD503-312) uitgevoerd met adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar ($n=314$) ter bevestiging van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van guanfacine (1-7 mg/dag) bij de behandeling van ADHD. Guanfacine vertoonde een significant grotere verbetering in de totale score van ADHD-RS-IV ten opzichte van proefpersonen die placebo kregen. Met guanfacine behandelde patiënten verkeerden bij het eindpunt in een statistisch significant betere status op de functionele uitkomst, zoals gemeten met de *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S), ten opzichte van met placebo behandelde patiënten. Superioriteit (statistische significantie) ten opzichte van placebo thuis en op school, en leerdomeinen van de WFIRS-P-score werd niet vastgesteld in dit onderzoek.

Onderzoek (SPD503-315) was een 41 weken durend onderzoek op lange termijn naar de handhaving van werkzaamheid die bestond uit een *open-label* fase (tot 13 weken), gevolgd door een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde ontwenningfase (tot 26 weken), uitgevoerd bij pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar) ($n=526$ in de *open-label* fase en $n=315$ in de dubbelblinde, gerandomiseerde ontwenningfase) ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van eenmaal daagse dosering met guanfacine (kinderen: 1-4 mg/dag, adolescenten: 1-7 mg/dag) bij de behandeling van ADHD. Guanfacine was superieur ten opzichte van placebo bij de onderhoudsbehandeling op lange termijn bij kinderen en adolescenten met ADHD, zoals gemeten met cumulatief falen van behandeling (49,3% voor Intuniv en 64,9% voor placebo; $p=0,006$). Falen van behandeling werd gedefinieerd als een stijging met $\geq 50\%$ op de totale score van ADHD-RS-IV en een stijging met ≥ 2 punten op de CGI-S-score in vergelijking met de respectieve scores tijdens het dubbelblinde aanvangsbezoek. Aan het einde van hun dubbelblinde behandeling was een significant grotere groep van proefpersonen in de guanfacinegroep ten opzichte van de placebogroep normaal of borderlinegeestesziek, zoals gemeten met de *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S) die bestaat uit evaluatie van functioneren. Superioriteit (statistische significantie) ten opzichte van placebo thuis en op school, en leerdomeinen van de WFIRS-P-score werd niet consequent vastgesteld in dit onderzoek.

Soortgelijke resultaten voor de werkzaamheid van guanfacine bij de behandeling van ADHD werden vastgesteld in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met monotherapie bij een vaste dosis (spreiding van 1-4 mg/dag) bij pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar). De onderzoeken SPD503-301 en SPD503-304 duurden respectievelijk 8 en 9 weken. Beide werden uitgevoerd in de Verenigde Staten. Guanfacine vertoonde een significant grotere verbetering in vergelijking met placebo voor de verandering tussen de aanvangsscore en de laatste beoordeling tijdens behandeling met betrekking tot de score op de ADHD

Rating Scale (ADHD-RS-IV) bij beide onderzoeken (voor placebo aangepaste daling in de spreiding van het kleinstekwadratengemiddelde van 5,4 tot 10,0; $p < 0,02$).

Onderzoek SPD503-314 werd uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar ter beoordeling van de werkzaamheid van eenmaal daagse dosering met guanfacine (1-4 mg), toegediend ofwel 's ochtends of 's avonds. Dit was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dosisoptimaliserend onderzoek dat 9 weken duurde. Het werd uitgevoerd in de Verenigde Staten en Canada. Symptomen van ADHD werden geëvalueerd als de verandering tussen de totale score bij aanvang en de totale score in week 8 (laatste beoordeling tijdens behandeling) voor de *ADHD Rating Scale (ADHD-RS-IV)*. Guanfacine vertoonde een significant grotere verbetering in vergelijking met placebo, ongeacht het tijdstip ('s morgens of 's avonds) van toediening (voor placebo aangepast verschil in het kleinstekwadratengemiddelde van -9,4 en -9,8 voor dosering respectievelijk 's ochtends en 's avonds; $p < 0,001$).

Gelijktijdige toediening met psychostimulantia

Het effect van gelijktijdige toediening met psychostimulantia werd onderzocht in een aanvullend onderzoek bij partiële responders op psychostimulantia. Het was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter, dosisoptimaliserend onderzoek dat 9 weken duurde. De opzet ervan was evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van guanfacine (1, 2, 3 en 4 mg/dag) bij gelijktijdige toediening met langwerkende psychostimulantia (amfetamine, lisdexamfetamine, methylfenidaat, dexamethylfenidaat) bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar met een diagnose van ADHD en een suboptimale, partiële respons op psychostimulantia. Suboptimale respons werd gedefinieerd als een totale score van ≥ 24 voor ADHD-RS-IV en een CGI-S-score ≥ 3 bij de screening en bij aanvang. De beoordeling van primaire werkzaamheid was de totale score van ADHD-RS-IV.

Uit de resultaten bleek dat patiënten behandeld met aanvullend guanfacine meer verbeterden op de ADHD-RS-IV in vergelijking met diegenen die werden behandeld met aanvullende placebo (20,7 [12,6] punten *versus* 15,9 [11,8]; verschil: 4,9 95% BI 2,6; 7,2). Er werden geen verschillen in leeftijd waargenomen met betrekking tot respons op de ADHD-RS-IV.

Onderzoek naar ADHD met oppositionele symptomen

Onderzoek SPD503-307 was een 9 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dosisoptimaliserend onderzoek met guanfacine (1-4 mg/dag) dat werd uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar met ADHD en oppositionele symptomen ($n=217$). Oppositionele symptomen werden geëvalueerd als de verandering tussen de aanvangsscore en de score bij het eindpunt voor de *Oppositional Subscale of the Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form (CPRS-R:L)*. Resultaten tonen statistisch significant ($p \leq 0,05$) grotere gemiddelde dalingen van de score bij het eindpunt ten opzichte van de aanvangsscore (wat duidt op een verbetering) op de oppositionele subschaal van de CPRS-R:L in de guanfacinegroep in vergelijking met placebo (10,9 punten *versus* 6,8 voor respectievelijk guanfacine en placebo) en de grootte van het effect was 0,6 ($p < 0,001$). Deze dalingen geven een procentuele daling weer van 56% *versus* 33% voor respectievelijk guanfacine en placebo.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Guanfacine wordt snel geabsorbeerd, waarbij piekplasmaconcentraties ongeveer 5 uur na orale toediening worden bereikt bij pediatrie patiënten (kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud). Bij volwassenen steeg de gemiddelde blootstelling van guanfacine (C_{max} ~75% en AUC ~40%) wanneer Intuniv werd ingenomen bij een vetrijke maaltijd ten opzichte van nuchtere inname (zie rubriek 4.2).

Distributie

Guanfacine wordt matig gebonden aan plasma-eiwitten (ongeveer 70%), ongeacht de geneesmiddelconcentratie.

Biotransformatie

Guanfacine wordt gemetaboliseerd via CYP3A4/5-gemedieerde oxidatie, met daaropvolgende fase II-reacties van sulfatering en glucuronidatie. De belangrijkste circulerende metaboliet is 3-OH-guanfacinesulfaat en deze heeft geen farmacologische werkzaamheid.

Guanfacine is een substraat van CYP3A4 en CYP3A5, blootstelling wordt beïnvloed door CYP3A4- en CYP3A5-inductoren en -remmers. Bij humane levermicrosomen had guanfacine geen remmend effect op de activiteiten van de andere belangrijkste cytochroom P450-iso-enzymen (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 of CYP3A5). Er wordt tevens niet verwacht dat guanfacine een inductor is van CYP3A, CYP1A2 en CYP2B6.

Transporteiwitten

Op basis van *in-vitro*-onderzoek is guanfacine een substraat van OCT1 en OCT2, maar niet van BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 of MATE2. Guanfacine is geen remmer van BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 of MATE2K, maar is wel een remmer van MATE1 en zou bij maximale concentraties bij de poortader een remmer van OCT1 kunnen zijn.

Eliminatie

Guanfacine wordt geklaard door de nieren via filtratie en actieve secretie, alsook door de lever. Actieve niersecretie wordt gemedieerd met OCT2 als transporteiwit. Uitscheiding via de nieren is de belangrijkste eliminatieweg (80%), waarbij het moedergeneesmiddel 30% van de radioactiviteit in urine voor haar rekening neemt. De belangrijkste metabolieten in urine waren 3-hydroxy-guanfacineglucuronide, guanfacine-dihydrodiol, 3-hydroxy-guanfacinesulfaat. De eliminatiehalfwaardetijd van guanfacine bedraagt ongeveer 18 uur.

De farmacokinetiek van guanfacine is vergelijkbaar bij kinderen (in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar) en adolescenten (in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar) die ADHD hebben, alsook bij gezonde volwassen vrijwilligers.

Speciale populaties

Er zijn geen onderzoeken verricht met Intuniv bij kinderen met ADHD jonger dan 6 jaar.

Systemische blootstelling aan guanfacine is vergelijkbaar voor mannen en vrouwen wanneer ze dezelfde dosis op basis van mg/kg krijgen.

Formele farmacokinetische onderzoeken voor ras zijn niet verricht. Er is geen bewijs van enige invloed van etnische afkomst op de farmacokinetiek van Intuniv.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen carcinogeen effect van guanfacine waargenomen in onderzoeken gedurende 78 weken bij muizen bij doses tot 10 mg/kg/dag. Een significante stijging in incidentie van adenomen van de pancreaseilandjes werd waargenomen bij mannetjesratten die werden behandeld met 5 mg/kg/dag guanfacine gedurende 102 weken, maar niet bij vrouwtjesratten. De klinische betekenis is niet bekend.

Guanfacine was niet genotoxisch bij diverse testmodellen, waaronder de Ames-test en een *in-vitro*test naar chromosomale afwijkingen.

Algemene toxiciteit, waargenomen bij dieren (ratten, honden) bij behandeling met guanfacine, bestond uit verlenging van het niet-gecorrigeerde QT-interval (hart), atrofische milt en verlaagd aantal witte bloedcellen, aangetaste lever (met inbegrip van verhoogde bilirubine- en ALAT-waarden), geïrriteerde en ontstoken darmen, verhoogde creatinine- en BUN-waarden (*blood urea nitrogen*; nieren), troebele cornea (oog) bij alleen ratten en muizen, alveolaire macrofageninfiltratie en pneumonitis, en verminderde spermatogenese.

Er werden geen schadelijke effecten waargenomen in een vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwtjesratten bij doses tot 22 maal de aanbevolen maximumdosis voor de mens op basis van mg/m².

Vruchtbaarheid van de mannetjes werd beïnvloed bij 8 mg/kg/dag, de laagste geteste dosis, hetgeen overeenkomt met 10,8 maal de aanbevolen maximumdosis van 0,12 mg/kg voor de mens op basis van mg/m². Vanwege het ontbreken van voldoende toxicokinetische gegevens was een vergelijking met klinische blootstelling voor de mens niet mogelijk.

Guanfacine vertoonde embryofoetale ontwikkelingstoxiciteit bij muizen en ratten (NOAEL 0,5 mg/kg/dag) en bij konijnen (NOAEL 3,0 mg/kg/dag) bij aanwezigheid van toxiciteit voor het moederdier. Vanwege het ontbreken van voldoende toxicokinetische gegevens was een vergelijking met klinische blootstelling voor de mens niet mogelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose 2208
Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer
Lactosemonohydraat
Povidon
Crospovidon type A
Microkristallijn cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Natriumlaurylsulfaat
Polysorbaat 80
Fumaarzuur
Glyceroldibehenaat

Bovendien bevatten de tabletten van 3 mg en 4 mg
Indigokarmijn aluminiumlak E 132
IJzeroxidegeel E 172

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De blisterverpakkingstrips bestaan uit 2 lagen, een doorzichtige, door hitte vormbare, stijve film die gelamineerd is met PCTFE aan een rug van PVC, waarop een doordrukaluminiumfolie is bevestigd. De blisterverpakkingen worden verpakt in kartonnen dozen.

Verpakkingsgrootten van Intuniv 1 mg: 7 of 28 tabletten.
Verpakkingsgrootten van Intuniv 2 mg: 7, 28 of 84 tabletten.
Verpakkingsgrootten van Intuniv 3 mg: 28 of 84 tabletten.
Verpakkingsgrootten van Intuniv 4 mg: 28 of 84 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Intuniv tablet van 1 mg
EU/1/15/1040/001-002

Intuniv tablet van 2 mg
EU/1/15/1040/003-005

Intuniv tablet van 3 mg
EU/1/15/1040/006-007

Intuniv tablet van 4 mg
EU/1/15/1040/008-009

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

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

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- **Periodieke veiligheidsverslagen**

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen voor dit geneesmiddel worden vermeld in de lijst met uniale referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

De vergunninghouder zal het eerste periodieke veiligheidsverslag voor dit geneesmiddel binnen 6 maanden na toekenning van de vergunning indienen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

- **Extra risicobeperkende maatregelen**

1. Voorafgaand aan de lancering van Intuniv in elke lidstaat moet de houder van de vergunning voor het in de handel brengen (vergunninghouder) zijn goedkeuring geven voor de inhoud en vorm van het educatieve programma, inclusief communicatiemiddelen, distributiemodaliteiten en alle andere aspecten van het programma, met de nationale bevoegde instantie.

2. De vergunninghouder moet zeker stellen dat, na discussies en overeenstemming met de nationale competente autoriteiten in elke lidstaat waar Intuniv wordt gelanceerd, alle beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg die Intuniv naar verwachting zullen voorschrijven door middel van een

informatiebrief worden geïnformeerd over het verkrijgen van toegang tot / het ontvangen van de volgende items:

- Samenvatting van de productkenmerken (SmPC) en bijsluiter
- Educatief materiaal (inclusief controlelijst voor de voorschrijver) voor de beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg

Het educatieve materiaal en de controlelijst voor de voorschrijver zal de volgende belangrijke berichten bevatten:

- Informatie over de risico's in verband met Intuniv: bradycardie, syncope, hypotensie/verlaagde bloeddruk, bloeddrukverhoging bij staken van de toediening, sedatieve incidenten en gewichtstoename
 - Controlelijst vóór aanvang van behandeling met Intuniv voor het identificeren van patiënten die risico lopen op ernstige bijwerkingen
 - Controlelijst voor continue monitoring en veiligheidsbeheer van patiënten inclusief titratiefase tijdens behandeling met Intuniv
 - Tabel voor continue monitoring (vitale lichaamsfuncties, lengte, gewicht) van patiënten tijdens behandeling met Intuniv
 - Controlelijst voor stopzetting van guanfacine, met inbegrip van het monitoren van de bloeddruk en de hartslag van patiënten tijdens neerwaartse titratie..
- **Verplichting tot het nemen van maatregelen na toekenning van de handelsvergunning**

De vergunninghouder moet binnen het vastgestelde tijdschema de volgende verplichtingen nakomen:

| Beschrijving | Uiterste datum |
|---|--|
| SHP503-401: Om de veiligheid op de lange termijn te onderzoeken (met name effecten op de neurocognitieve functie) van Intuniv bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar met ADHD, dient de vergunninghouder de resultaten van een vergelijkend veiligheidsonderzoek conform een overeengekomen protocol uit te voeren en in te dienen. | Indiening van eindonderzoeksrapport: 31-januari-2022 |

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Intuniv 1 mg tabletten met verlengde afgifte
Guanfacine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 1 mg guanfacine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 tabletten met verlengde afgifte
28 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

De tablet in zijn geheel doorslikken. Niet kauwen, verdelen of verkrumelen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1040/001 7 tabletten met verlengde afgifte
EU/1/15/1040/002 28 tabletten met verlengde afgifte

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Intuniv 1 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIENUMMER – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Intuniv 1 mg tabletten met verlengde afgifte

Guanfacine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (als logo van registratiehouder)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Intuniv 2 mg tabletten met verlengde afgifte
Guanfacine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 2 mg guanfacine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose. Zie de bijsluiter voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

7 tabletten met verlengde afgifte
28 tabletten met verlengde afgifte
84 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.

Oraal gebruik.

De tablet in zijn geheel doorslikken. Niet kauwen, verdelen of verkrumelen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1040/003 7 tabletten met verlengde afgifte
EU/1/15/1040/004 28 tabletten met verlengde afgifte
EU/1/15/1040/005 84 tabletten met verlengde afgifte

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Intuniv 2 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIENUMMER – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Intuniv 2 mg tabletten met verlengde afgifte

Guanfacine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (als logo van registratiehouder)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Intuniv 3 mg tabletten met verlengde afgifte
Guanfacine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 3 mg guanfacine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose. Zie de bijsluiters voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 tabletten met verlengde afgifte
84 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

Oraal gebruik.

De tablet in zijn geheel doorslikken. Niet kauwen, verdelen of verkrumelen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1040/006 28 tabletten met verlengde afgifte
EU/1/15/1040/007 84 tabletten met verlengde afgifte

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Intuniv 3 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIENUMMER – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Intuniv 3 mg tabletten met verlengde afgifte

Guanfacine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (als logo van registratiehouder)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

DOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Intuniv 4 mg tabletten met verlengde afgifte
Guanfacine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke tablet bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 4 mg guanfacine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat ook lactose. Zie de bijsluiters voor meer informatie.

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

28 tabletten met verlengde afgifte
84 tabletten met verlengde afgifte

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiters.

Oraal gebruik.

De tablet in zijn geheel doorslikken. Niet kauwen, verdelen of verkrumelen.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN'T TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Ierland

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/15/1040/008 28 tabletten met verlengde afgifte
EU/1/15/1040/009 84 tabletten met verlengde afgifte

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

Geneesmiddel op medisch voorschrift.

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Intuniv 4 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIENUMMER – 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK – VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC:
SN:
NN:

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP BLISTERVERPAKKINGEN OF STRIPS MOETEN WORDEN VERMELD

BLISTERVERPAKKINGEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Intuniv 4 mg tabletten met verlengde afgifte

Guanfacine

2. NAAM VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (als logo van registratiehouder)

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de patiënt

Intuniv 1 mg tabletten met verlengde afgifte

Intuniv 2 mg tabletten met verlengde afgifte

Intuniv 3 mg tabletten met verlengde afgifte

Intuniv 4 mg tabletten met verlengde afgifte

Guanfacine

▼ Dit geneesmiddel is onderworpen aan aanvullende monitoring. Daardoor kan snel nieuwe veiligheidsinformatie worden vastgesteld. U kunt hieraan bijdragen door melding te maken van alle bijwerkingen die u eventueel zou ervaren. Aan het einde van rubriek 4 leest u hoe u dat kunt doen.

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Deze bijsluiter is zo opgesteld alsof de persoon die het geneesmiddel inneemt, hem leest. Als u dit geneesmiddel aan uw kind geeft, vervang dan in de gehele bijsluiter “u” door “uw kind”.

Inhoud van deze bijsluiter:

1. Wat is Intuniv en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is Intuniv en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Wat is Intuniv?

Intuniv bevat de werkzame stof guanfacine. Dit geneesmiddel behoort tot een groep van geneesmiddelen die de hersenactiviteit beïnvloeden. Dit geneesmiddel kan uw aandacht en concentratie helpen verbeteren, en kan u minder impulsief en hyperactief maken.

Waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Dit geneesmiddel wordt gebruikt om ‘aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit’ (ADHD) te behandelen bij kinderen en jongeren van 6 tot en met 17 jaar voor wie de huidige stimulerende medicatie niet geschikt is en/of de huidige medicatie symptomen van ADHD niet voldoende onder controle brengt.

Het geneesmiddel wordt gegeven als onderdeel van een behandelprogramma dat gewoonlijk uit het volgende bestaat:

- psychologische therapie
- educatieve therapie
- sociale therapie

Wordt uw klacht na ongeveer 6 weken dit geneesmiddel te hebben ingenomen niet minder, of voelt u zich slechter en zeer slaperig of doezelig? Neem dan contact op met uw arts. Het is mogelijk dat uw arts uw behandeling wil herzien.

Over ADHD

Personen met ADHD hebben moeite met:

- stilzitten
- zich concentreren.

ADHD kan problemen veroorzaken met het alledaagse leven. Kinderen en jongeren met ADHD kunnen leerproblemen hebben en kunnen problemen hebben met het maken van huiswerk. Ze vinden het wellicht moeilijk om zich thuis, op school of elders goed te gedragen.

ADHD heeft geen invloed op de intelligentie van een kind of jongere.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet innemen?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt als:

- u een lage of hoge bloeddruk, hartproblemen of een familiale voorgeschiedenis van hartproblemen heeft
- u onlangs bent flauwgevallen
- u zelfmoordgedachten of -gevoelens heeft
- u lijdt aan een andere psychische aandoening

Intuniv kan invloed hebben op uw gewicht en lengte als u het langdurig inneemt. Daarom zal uw arts uw groei opvolgen.

Stop niet met de inname van Intuniv zonder dit met uw arts te bespreken. Als u plotseling stopt met het gebruik van dit middel, kunt u ontwenningssverschijnselen krijgen zoals verhoogde hartslag en hoge bloeddruk (zie rubriek 4).

Is een van de hierboven vermelde situaties op u van toepassing (of twijfelt u over het juiste gebruik)? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt. Dit is omdat dit geneesmiddel deze problemen erger kan maken. Uw arts zal u routinematig opvolgen om te zien welke invloed dit geneesmiddel op u heeft.

Kinderen (jonger dan 6 jaar) en volwassenen (18 jaar en ouder)

Dit geneesmiddel mag niet worden gebruikt bij kinderen jonger dan 6 jaar en bij volwassenen van 18 jaar en ouder, omdat het niet bekend is of het werkt en of het veilig is.

Controles die uw arts zal doen wanneer u Intuniv inneemt

Voordat u dit geneesmiddel gaat innemen, zal uw arts controles doen om zeker te zijn dat dit geneesmiddel veilig is voor u en dat het u zal helpen. Terwijl u dit geneesmiddel inneemt, zal uw arts deze controles wekelijks herhalen tijdens de aanvankelijke dosering, na dosis aanpassingen, ten minste om de 3 maanden gedurende het eerste jaar, en daarna minstens tweemaal per jaar. Deze controles kunnen bestaan uit:

- uw bloeddruk en hartslag, en zo nodig andere controles van uw hart
- uw respons op de behandeling, met name of deze u slaperig of suf maakt
- uw lengte en gewicht

Neemt u nog andere geneesmiddelen in?

Neemt u naast Intuniv nog andere geneesmiddelen in, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u in de nabije toekomst andere geneesmiddelen gaat innemen? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Intuniv en sommige andere geneesmiddelen kunnen immers invloed hebben op elkaar.

Vertel het met name uw arts of apotheker als u een van de volgende soorten geneesmiddelen inneemt:

- geneesmiddelen die uw bloeddruk verlagen (antihypertensiva)
- geneesmiddelen voor epilepsie, zoals valproïnezuur
- geneesmiddelen die u slaperig maken (sedativa)
- geneesmiddelen voor geestelijke gezondheidsproblemen (benzodiazepines, barbituraten en antipsychotica)
- geneesmiddelen die invloed hebben op de manier waarop Intuniv door de lever wordt uitgescheiden (zie de onderstaande tabel)

| Geneesmiddelen | Gebruikt voor het behandelen van |
|--|---|
| Aprepitant | Misselijkheid en duizeligheid. |
| Atazanavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, indinavir, nevirapine, ritonavir, saquinavir | HIV-infectie. |
| Ciprofloxacin, chlooramfenicol, claritromycine, erytromycine, rifabutine, rifampicine, telitromycine | Bacteriële infecties. |
| Fluconazol, itraconazol, posaconazol | Schimmelinfecties. |
| Crizotinib, imatinib | Kanker. |
| Diltiazem, verapamil | Cardiovasculaire aandoeningen. |
| Boceprevir, telaprevir | Virale hepatitis (leverontsteking door een virusinfectie). |
| Suboxone | Afhankelijkheid van middelen. |
| Bosentan | Hart- en vaataandoeningen (bijv. vernauwing van bloedvaten in de long). |
| Carbamazepine, oxcarbazepine, fenobarbital, fenytoïne, primidon | Gebruikt voor het onder controle houden van epilepsie. |
| Modafinil | Is een geneesmiddel dat alertheid bevordert en wordt gebruikt voor het behandelen van slaapstoornissen. |
| Sint-janskruid | Is een kruidenpreparaat dat wordt gebruikt voor het behandelen van depressie. |

Is een van de hierboven vermelde situaties op u van toepassing of twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt.

Waarop moet u letten met eten, drinken en alcohol?

- Neem dit geneesmiddel niet in met vet voedsel (bijvoorbeeld een vetrijk ontbijt), want dit kan invloed hebben op de manier waarop het geneesmiddel werkt.
- Drink geen grapefruitsap met dit geneesmiddel, want dit kan invloed hebben op de manier waarop dit geneesmiddel werkt.
- Drink geen alcohol wanneer u dit geneesmiddel inneemt, want het kan u slaperig of suf maken.

Zwangerschap en borstvoeding

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

- Neem dit geneesmiddel niet in als u zwanger bent of als u geen anticonceptie gebruikt. Het is niet bekend of Intuniv een effect heeft op uw ongeboren baby.
- Geef geen borstvoeding terwijl u Intuniv inneemt, tenzij uw arts u heeft gezegd dit te doen.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

U kunt zich duizelig of suf voelen wanneer u dit geneesmiddel inneemt, met name bij het begin van de behandeling. Dit kan 2 tot 3 weken duren, mogelijk langer. Als dit voorvalt, mag u geen voertuig besturen of fietsen, mag u geen gereedschap of machines gebruiken en mag u niet deelnemen aan activiteiten die letsel kunnen veroorzaken, totdat u weet welk effect dit geneesmiddel op u heeft. Flauwvallen is ook gerapporteerd, maar is geen vaak voorkomend effect.

Intuniv bevat lactose:

Lactose is een soort suiker. Indien uw arts u heeft meegedeeld dat u bepaalde suikers niet kunt verdragen of niet mag eten, neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel inneemt.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Uw behandeling start onder het toezicht van een geschikte specialist in gedragsstoornissen tijdens de kindertijd en/of adolescentie.

Neem dit geneesmiddel altijd in precies zoals uw arts of apotheker u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Als onderdeel van uw behandeling zal uw arts nauwlettend opvolgen welk effect Intuniv heeft op u tijdens de aanvankelijke dosering en/of dosisaanpassingen.

Hoeveel innemen?

- Uw arts zal u laten starten met 1 mg per dag. Uw arts kan uw dosis verhogen op basis van uw lichaamsgewicht en hoe Intuniv bij u werkt, maar niet met meer dan 1 mg per week. Afhankelijk van hoe u reageert op de behandeling kan uw arts uw dosis langzamer verhogen. De aanbevolen dosis is tussen 0,05 en 0,12 mg per kg lichaamsgewicht per dag.
- Het is mogelijk dat u niet onmiddellijk een effect opmerkt wanneer u de behandeling start; sommige patiënten merken mogelijk een verbetering na de eerste week, maar het kan ook langer duren.
- Uw dagelijkse dosis zal tussen 1 en 7 mg liggen, afhankelijk van uw leeftijd en hoe u reageert op Intuniv, maar zal niet meer dan 7 mg zijn.

Hoe neemt u dit middel in?

- Dit geneesmiddel dient eenmaal per dag te worden ingenomen, ofwel 's ochtends of 's avonds.
- Het kan met of zonder voedsel worden ingenomen, maar neem het niet in met vet voedsel (bijvoorbeeld een vetrijke ontbijt).
- Slik de tablet in zijn geheel door met water of een andere vloeistof (maar geen grapefruitsap).
- U mag de tablet niet breken of verkrummen en u mag er niet op kauwen, want dit beïnvloedt de manier waarop de tablet werkt. Vertel het uw arts als u de tablet niet in zijn geheel kunt doorslikken.

Duur van behandeling

Als u Intuniv meer dan een jaar moet innemen, zal uw arts uw reactie op de behandeling monitoren en is het mogelijk dat uw arts het geneesmiddel gedurende korte tijd stopzet; dat kan tijdens een schoolvakantie zijn. Hieruit zal blijken of u nog steeds het geneesmiddel moet innemen.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u te veel van Intuniv heeft ingenomen, raadpleeg dan onmiddellijk een arts of ga onmiddellijk naar een ziekenhuis. Neem de verpakking van het geneesmiddel mee en vertel hoeveel u heeft ingenomen.

De volgende effecten kunnen optreden: lage of hoge bloeddruk, trage hartslag, traag ademhalingsritme, gevoel van vermoeidheid of uitputting.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u een dosis bent vergeten, wacht dan tot de volgende dag en neem uw gebruikelijke dosis in.

- Als u twee of meer doses heeft overgeslagen, neem dan contact op met uw arts, want het kan zijn dat u opnieuw met Intuniv moet starten, maar in een lagere dosis.
- Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Stop de inname van dit geneesmiddel niet zonder eerst met uw arts te hebben gesproken.

- Als u de inname van dit geneesmiddel stopzet, kunnen uw bloeddruk en hartslag stijgen (zie rubriek 4 hieronder).
- Om te stoppen met het geneesmiddel zal uw arts uw dosis Intuniv langzaam verlagen om eventuele bijwerkingen tot een minimum te beperken.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Als u zich zorgen maakt, neem dan contact op met uw arts.

Als u zich op de een of andere manier onwel voelt terwijl u uw geneesmiddel neemt, vertel het dan onmiddellijk een volwassene.

Ernstige bijwerkingen

De volgende ernstige bijwerkingen zijn gemeld. Vaak: doezelig zijn (sedatie), duizelig zijn (hypotensie), trage hartslag (bradycardie). Soms: gevoel van flauwte of verlies van bewustzijn (syncope). Zeer zelden: een ernstige ontwenningbijwerking na plotseling stoppen met Intuniv is hoge bloeddruk; symptomen kunnen bestaan uit hoofdpijnen, gevoel van verwardheid, nervositeit, agitatie en tremoren (hypertensieve encefalopathie).

Sommige van deze bijwerkingen treden vaker op bij het begin van de behandeling en het is mogelijk dat ze verdwijnen naarmate u uw behandeling voortzet. Als u een van deze bijwerkingen heeft, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts.

Zeer vaak: kunnen voorkomen bij meer dan 1 op de 10 personen

- slaperig gevoel (somnolentie)
- vermoeid gevoel (vermoeidheid)
- hoofdpijn
- buikpijn (abdominale pijn).

Vaak: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 10 personen

- gevoel van rusteloosheid of prikkelbaarheid
- slaapproblemen (slapeloosheid) of onderbroken slaap (doorslaapstoornis) of nachtmerries
- depressief gevoel, zich zorgen maken (angst) of stemmingswisselingen hebben (affectlabiliteit)
- gebrek aan energie (lethargie)
- gewichtstoename
- verlies van eetlust
- een droge mond hebben
- incontinentie (bedplassen)
- misselijkheid of braken
- diarree, buikklachten of verstopping
- lage bloeddruk bij het opstaan (orthostatische hypotensie)
- huiduitslag.

Soms: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 100 personen

- allergische reactie (overgevoeligheid)
- pijn op de borst
- spijsverteringsklachten (dyspepsie)
- ademhalingsproblemen (astma)
- zich zwak voelen (asthenie)
- bleke huidskleur
- stuipen of epileptische aanvallen
- vaak moeten plassen (pollakisurie)
- opgewonden gevoel
- veranderingen in leverfunctiewaarden bij bloedonderzoek (verhoogde alanineaminotransferase)
- verhoogde bloeddruk
- ongebruikelijk hartritme (sinusaritmie en eerstegraads atrioventriculair blok)
- snelle hartslag (tachycardie)
- tragere hartslag
- gevoel van duizeligheid bij het opstaan (positieduizeligheid)
- jeukende huid (pruritus)
- dingen zien of horen die er niet zijn (hallucinaties).

Zelden: kunnen voorkomen bij maximaal 1 op de 1.000 personen

- meer slapen dan normaal (hypersomnie)
- hoge bloeddruk (hypertensie)
- zich onwel voelen (malaise).

Zeer zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 10.000 gebruikers

- een ernstige ontwenningbijwerking na plotseling stoppen met Intuniv is hoge bloeddruk; symptomen kunnen bestaan uit hoofdpijnen, gevoel van verwardheid, nervositeit, agitatie en tremoren (hypertensieve encefalopathie).

Niet bekend: de frequentie kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald

- problemen met het krijgen of behouden van een erectie (erectiestoornis).

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die is te vinden op de doos en de blisterverpakking na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

Gebruik dit geneesmiddel niet als de tabletten of blisterverpakking beschadigd lijken te zijn.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Ze worden dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- Elke tablet van 1 mg bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 1 mg guanfacine.
- Elke tablet van 2 mg bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 2 mg guanfacine.
- Elke tablet van 3 mg bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 3 mg guanfacine.
- Elke tablet van 4 mg bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 4 mg guanfacine.
- De andere stoffen in dit middel zijn hypromellose, methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer, lactosemonohydraat, povidon, crospovidon (type A), microkristallijn cellulose, colloïdaal watervrij siliciumdioxide, natriumlaurylsulfaat, polysorbaat 80, fumaarzuur, glyceryldibehenaat.
- De tabletten van 3 mg en 4 mg bevatten ook indigokarmijn E 132 en geel ijzeroxide E 172.

Hoe ziet Intuniv eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Intuniv is een tablet met verlengde afgifte, wat wil zeggen dat het werkzame bestanddeel gedurende een bepaalde periode wordt afgegeven uit de tablet. De tabletten worden geleverd in verpakkingsgrootten van 7, 28 of 84, maar het is mogelijk dat niet alle verpakkingsgrootten verkrijgbaar zijn.

- De 1 mg tabletten met verlengde afgifte zijn ronde en witte, harde tabletten, met aan de ene zijde 1MG gegraveerd en aan de andere zijde 503.
- De 2 mg tabletten met verlengde afgifte zijn ovale en witte, harde tabletten, met aan de ene zijde 2MG gegraveerd en aan de andere zijde 503.
- De 3 mg tabletten met verlengde afgifte zijn ronde en groene, harde tabletten, met aan de ene zijde 3MG gegraveerd en aan de andere zijde 503.
- De 4 mg tabletten met verlengde afgifte zijn ovale en groene, harde tabletten, met aan de ene zijde 4MG gegraveerd en aan de andere zijde 503.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen en fabrikant

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in

Andere informatiebronnen

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>.