

**ANEXO I**

**RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO**

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

## 1. NOME DO MEDICAMENTO

Intuniv 1 mg comprimidos de libertação prolongada  
Intuniv 2 mg comprimidos de libertação prolongada  
Intuniv 3 mg comprimidos de libertação prolongada  
Intuniv 4 mg comprimidos de libertação prolongada

## 2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Intuniv 1 mg comprimido de libertação prolongada

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 1 mg de guanfacina.

*Excipiente(s) com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 22,41 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Intuniv 2 mg comprimido de libertação prolongada

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 2 mg de guanfacina.

*Excipiente(s) com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 44,82 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Intuniv 3 mg comprimido de libertação prolongada

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 3 mg de guanfacina.

*Excipiente(s) com efeito conhecido*

Cada comprimido contém 37,81 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Intuniv 4 mg comprimido de libertação prolongada

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 4 mg de guanfacina.

*Excipiente(s) com efeito conhecido*

Cada comprimido de 4 mg contém 50,42 mg de lactose (na forma mono-hidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

## 3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido de libertação prolongada

Intuniv 1 mg comprimido de libertação prolongada

Comprimidos brancos a esbranquiçados, redondos com 7,14 mm, com a gravação “1MG” num lado e “503” no outro lado.

#### Intuniv 2 mg comprimido de libertação prolongada

Comprimidos brancos a esbranquiçados, de forma oblonga com 12,34 mm x 6,10 mm, com a gravação “2MG” num lado e “503” no outro lado.

#### Intuniv 3 mg comprimido de libertação prolongada

Comprimidos verdes, redondos com 7,94 mm, com a gravação “3MG” num lado e “503” no outro lado.

#### Intuniv 4 mg comprimido de libertação prolongada

Comprimidos verdes, de forma oblonga com 12,34 mm x 6,10 mm, com a gravação “4MG” num lado e “503” do outro lado.

## **4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS**

### **4.1 Indicações terapêuticas**

Intuniv é indicado para o tratamento da perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) em crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade nos quais os estimulantes não são adequados, não são tolerados ou que se demonstrou serem ineficazes.

Intuniv deve ser utilizado como parte de um programa de tratamento abrangente da PHDA que inclui tipicamente medidas psicológicas, educacionais e sociais.

### **4.2 Posologia e modo de administração**

O tratamento deve ser iniciado sob a supervisão de um especialista com a formação adequada em perturbações do comportamento da infância e/ou adolescência.

#### Rastreio pré-tratamento

Antes de prescrever, é necessário realizar uma avaliação inicial para identificar os doentes com maior risco de sonolência e sedação, hipotensão e bradicardia, arritmia com prolongamento de QT e aumento de peso/risco de obesidade. Esta avaliação deve abordar o estado cardiovascular do doente, incluindo a tensão arterial e a frequência cardíaca, uma anamnese completa que documente as medicações concomitantes, perturbações ou sintomas médicos e do foro psiquiátrico comórbidos passados e presentes, antecedentes familiares de morte cardíaca súbita/morte inexplicada e um registo exato da altura e peso antes do tratamento num gráfico do crescimento (ver secção 4.4).

#### Posologia

É necessário efetuar a titulação da dose e monitorização cuidadosas no início do tratamento porque a melhoria clínica e os riscos de várias reações adversas clinicamente significativas (síncope, hipotensão, bradicardia, sonolência e sedação) estão relacionados com a dose e com a exposição. Os doentes devem ser advertidos de que podem ocorrer sonolência e sedação, especialmente no início do tratamento ou com aumentos da dose. Caso se determine que a sonolência e a sedação são clinicamente preocupantes ou persistentes, deverá ter-se em consideração uma diminuição da dose ou a descontinuação do tratamento.

A dose inicial recomendada para todos os doentes é de 1 mg de guanfacina, tomada por via oral, uma vez por dia.

A dose pode ser ajustada em incrementos não superiores a 1 mg por semana. A dose deve ser individualizada de acordo com a resposta e tolerabilidade do doente.

Em função da resposta e tolerabilidade do doente ao Intuniv, o intervalo de doses de manutenção recomendado é de 0,05-0,12 mg/kg/dia. A titulação da dose recomendada para crianças e adolescentes é apresentada abaixo (ver tabelas 1 e 2). Podem efetuar-se ajustes posológicos (aumento ou diminuição) até uma dose máxima tolerada no intervalo recomendado de doses ótimas, ajustadas em função do peso, com base na avaliação clínica da resposta e tolerabilidade, em qualquer intervalo semanal após a dose inicial.

#### *Monitorização durante a titulação*

Durante a titulação da dose, deverá ser efetuada uma monitorização semanal para despistar sinais e sintomas de sonolência e sedação, hipotensão e bradicardia.

#### *Monitorização contínua*

Durante o primeiro ano de tratamento, o doente deve ser avaliado em intervalos de, pelo menos, 3 meses para despistar:

- Sinais e sintomas de:
  - sonolência e sedação
  - hipotensão
  - bradicardia
- aumento de peso/risco de obesidade

Recomenda-se que seja efetuada a avaliação clínica durante este período. Depois disso, deverá seguir-se uma monitorização em intervalos de 6 meses, sendo realizada uma monitorização mais frequente após qualquer ajuste posológico (ver secção 4.4).

*Tabela 1*

<b>Esquema de titulação da dose em crianças com 6-12 anos de idade</b>				
Grupo ponderal	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
25 kg e superior Dose máx. = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

*Tabela 2*

<b>Esquema de titulação da dose em adolescentes (13-17 anos de idade)</b>							
Grupo ponderal <sup>a</sup>	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7
34-41,4 kg Dose máx. = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5-49,4 kg Dose máx. = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5-58,4 kg Dose máx. = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg e superior Dose máx. = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg <sup>b</sup>

<sup>a</sup> Os adolescentes devem pesar pelo menos 34 kg.

<sup>b</sup> Os adolescentes com um peso igual ou superior a 58,5 kg podem ser titulados para uma dose de 7 mg/dia depois do indivíduo ter completado, no mínimo, 1 semana de terapêutica numa

<b>Esquema de titulação da dose em adolescentes (13-17 anos de idade)</b>							
Grupo ponderal <sup>a</sup>	Seman a 1	Seman a 2	Seman a 3	Seman a 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7

dose de 6 mg/dia e o médico ter efetuado uma avaliação exaustiva da tolerabilidade do indivíduo e da eficácia.

O médico que decida utilizar guanfacina durante períodos prolongados (mais de 12 meses), deve reavaliar a utilidade da guanfacina em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano e depois, pelo menos, todos os anos com base na avaliação clínica (ver secção 4.4), e deve considerar períodos experimentais sem medicação para avaliar o desempenho do doente sem farmacoterapia, de preferência durante os períodos de férias escolares.

#### *Titulação decrescente e descontinuação*

Devem ser dadas instruções aos doentes/prestadores de cuidados para não descontinuarem a guanfacina sem consultarem o seu médico.

Ao descontinuar o tratamento, a dose tem de ser diminuída progressivamente, com decréscimos não superiores a 1 mg em intervalos de 3 a 7 dias, e a tensão arterial e o pulso devem ser monitorizados para minimizar os potenciais efeitos da suspensão do tratamento, particularmente aumentos da tensão arterial e da frequência cardíaca (ver secção 4.4).

Após a mudança de guanfacina para placebo num estudo de manutenção da eficácia, 7/158 (4,4%) indivíduos apresentaram aumentos da tensão arterial para valores superiores a 5 mmHg e também superiores ao percentil 95 para a idade, o sexo e a estatura (ver secções 4.8 e 5.1).

#### *Dose esquecida*

Caso se esqueça de uma dose, a administração da dose prescrita pode continuar no dia seguinte. No caso de esquecimento de duas ou mais doses consecutivas, recomenda-se que seja repetida a titulação com base na tolerabilidade do doente à guanfacina.

#### *Mudança de outras formulações de guanfacina*

Os comprimidos de guanfacina de libertação imediata não devem ser substituídos numa base de mg/mg, devido aos perfis farmacocinéticos diferentes.

#### Populações especiais

##### *Adultos e idosos*

A segurança e eficácia da guanfacina em adultos e idosos com PHDA não foram estabelecidas. Portanto, a guanfacina não deve ser utilizada nestes grupos.

##### *Compromisso hepático*

Pode ser necessária a redução da dose em doentes com diferentes graus de compromisso hepático (ver secção 5.2).

O impacto do compromisso hepático na farmacocinética da guanfacina em doentes pediátricos (crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade) não foi avaliado.

##### *Compromisso renal*

Pode ser necessária a redução da dose em doentes com compromisso renal grave (TFG de 29-15 ml/min) e com doença renal em fase terminal (TFG<15 ml/min) ou exigindo diálise. O impacto do compromisso renal na farmacocinética da guanfacina em doentes pediátricos (crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade) não foi avaliado (ver secção 5.2).

#### *Crianças com menos de 6 anos de idade*

A segurança e eficácia da guanfacina em crianças com menos de 6 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

#### *Doentes tratados com inibidores/indutores das CYP3A4 e CYP3A5*

Demonstrou-se que os inibidores das CYP3A4/5 têm um efeito significativo na farmacocinética da guanfacina quando são coadministrados. Recomenda-se o ajuste posológico com a utilização concomitante de inibidores moderados/potentes das CYP3A4/5 (p. ex., cetoconazol, sumo de toranja), ou com indutores potentes da CYP3A4 (p. ex., carbamazepina) (ver secção 4.5).

No caso de utilização concomitante de inibidores potentes e moderados de CYP3A, recomenda-se uma redução da dose de guanfacina de 50%. Devido à variabilidade do efeito da interação, poderá ser necessária uma titulação adicional da dose (ver acima).

Se a guanfacina for associada a indutores enzimáticos potentes, poderá considerar-se, se necessário, a repetição da titulação para aumentar a dose até uma dose diária máxima de 7 mg, se tiver terminado o tratamento de indução, recomenda-se a repetição da titulação para reduzir a dose de guanfacina durante as semanas seguintes (ver secção 4.5).

#### Modo de administração

Via oral.

A guanfacina é tomada uma vez por dia de manhã ou à noite. Os comprimidos não devem ser esmagados, mastigados ou divididos antes de serem engolidos porque isto aumenta a velocidade de libertação da guanfacina.

O tratamento é recomendado apenas em crianças que são capazes de engolir o comprimido inteiro sem problemas.

A guanfacina pode ser administrada com ou sem alimentos, mas não deve ser administrada com refeições ricas em gordura devido a uma exposição aumentada (ver secções 4.5 e 5.2).

A guanfacina não deve ser administrada juntamente com sumo de toranja (ver secção 4.5).

### **4.3 Contraindicações**

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

### **4.4 Advertências e precauções especiais de utilização**

#### Hipotensão, bradicardia e síncope

A guanfacina pode causar síncope, hipotensão e bradicardia. A síncope pode envolver o risco de quedas ou de acidentes que podem resultar em lesão grave (ver secções 4.8 e 4.7).

Antes do início do tratamento, deverão avaliar-se o estado cardiovascular do doente incluindo a frequência cardíaca e a tensão arterial, e os antecedentes familiares de morte cardíaca súbita/morte inexplicada para identificar doentes com maior risco de hipotensão, bradicardia e prolongamento de QT/risco de arritmia. A monitorização dos parâmetros da frequência cardíaca e tensão arterial deve continuar numa base semanal durante a titulação e estabilização da dose e, pelo menos, em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano, tendo em consideração a avaliação clínica. Depois disso, deverá seguir-se uma monitorização em intervalos de 6 meses, sendo realizada uma monitorização mais frequente após qualquer ajuste posológico.

Aconselha-se precaução durante o tratamento de doentes com guanfacina que tenham antecedentes de hipotensão, bloqueio cardíaco, bradicardia ou doença cardiovascular, ou que tenham antecedentes de síncope ou uma afeção que os possa predispor a síncope, como hipotensão, hipotensão ortostática, bradicardia ou desidratação. Também se aconselha precaução durante o tratamento de doentes que estejam a ser submetidos a tratamento concomitante com medicamentos anti-hipertensores ou com outros medicamentos que possam diminuir a tensão arterial ou a frequência cardíaca ou aumentar o risco de síncope (ver secção 4.5). Os doentes devem ser aconselhados a beber uma grande quantidade de líquidos.

#### Aumento da tensão arterial e da frequência cardíaca após a descontinuação

A tensão arterial e o pulso podem aumentar após a descontinuação da guanfacina. No âmbito da experiência pós-comercialização, foi notificada muito raramente a ocorrência de encefalopatia hipertensiva após a descontinuação abrupta do tratamento (ver secção 4.8). Para minimizar o risco de um aumento da tensão arterial após a descontinuação, a dose diária total deve ser diminuída progressivamente, com decréscimos não superiores a 1 mg em intervalos de 3 a 7 dias (ver secção 4.2). A tensão arterial e o pulso devem ser monitorizados quando reduzir a dose ou descontinuar o tratamento.

#### Intervalo QTc

Em estudos de fase II-III, aleatorizados, em dupla ocultação, em monoterapia, os aumentos respetivos do prolongamento do intervalo QTc que excederam uma alteração, em relação aos valores iniciais, superior a >60 ms, após correção de Fridericia e correção de Bazett, foram de 0 (0,0%) e 2 (0,3%) nos doentes tratados com placebo e de 1 (0,1%) e 1 (0,1%) nos doentes tratados com guanfacina. Não foi esclarecida a relevância clínica desta observação.

A guanfacina deve ser prescrita com precaução em doentes com antecedentes conhecidos de prolongamento do intervalo QT, com fatores de risco de *torsade de pointes* (p. ex., bloqueio cardíaco, bradicardia, hipocaliemia) ou em doentes que estão a tomar medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ver secção 4.5). Estes doentes devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca aprofundada com base na avaliação clínica (ver secção 4.8).

#### Sedação e sonolência

A guanfacina pode causar sonolência e sedação, predominantemente no início do tratamento, que podem durar habitualmente 2-3 semanas, e mais em alguns casos. Por conseguinte, recomenda-se que os doentes sejam monitorizados cuidadosamente numa base semanal durante a titulação e estabilização da dose (ver secção 4.2) e em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano, tendo em consideração a avaliação clínica. Antes de se utilizar a guanfacina com quaisquer outros depressores de ação central (como álcool, sedativos, fenotiazinas, barbitúricos ou benzodiazepinas), deve ter-se em consideração o potencial para efeitos sedativos aditivos (ver secção 4.5). Os doentes não devem beber álcool enquanto estiverem a tomar guanfacina.

Os doentes são aconselhados a não utilizarem equipamento pesado, a não conduzirem ou andarem de bicicleta até saberem como respondem ao tratamento com guanfacina (ver secção 4.7).

#### Ideação suicida

Registaram-se notificações pós-comercialização de eventos associados ao suicídio (incluindo ideação suicida, tentativas e suicídio consumado) em doentes tratados com guanfacina. Na maioria dos casos, os doentes sofriam de perturbações do foro psiquiátrico. Por conseguinte, recomenda-se que os cuidadores e os médicos monitorizem os doentes quanto a sinais de eventos associados ao suicídio, incluindo durante a fase inicial/otimização da dose e na sua interrupção. Os doentes e os cuidadores devem ser incentivados a comunicar quaisquer pensamentos ou sentimentos angustiantes a qualquer momento ao respetivo profissional de saúde.

## Agressão

Durante os ensaios clínicos e na experiência com a guanfacina pós-comercialização, foram notificados comportamentos agressivos ou hostilidade. Os doentes tratados com guanfacina devem ser monitorizados quanto ao surgimento de comportamentos agressivos ou hostilidade.

## Efeitos sobre a altura, peso e índice de massa corporal (IMC)

As crianças e adolescentes tratados com guanfacina podem apresentar um aumento do seu IMC. Por conseguinte, a monitorização da altura, do peso e do IMC deve ser efetuada antes do início da terapêutica e depois em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano, tendo em consideração a avaliação clínica. Depois disso, deverá seguir-se uma monitorização em intervalos de 6 meses, sendo realizada uma monitorização mais frequente após qualquer ajuste posológico.

## Excipientes

Intuniv contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, ausência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação**

Quando a guanfacina é utilizada concomitantemente com inibidores ou indutores das CYP3A4/5, as concentrações plasmáticas da guanfacina podem aumentar ou diminuir, afetando potencialmente a eficácia e a segurança da guanfacina. A guanfacina pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos administrados concomitantemente que são metabolizados através das CYP3A4/5 (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

A guanfacina é um inibidor *in vitro* de MATE1 e não se pode excluir a relevância clínica da inibição de MATE1. A administração concomitante de guanfacina com substratos de MATE1 pode resultar em aumentos nas concentrações de plasma destes medicamentos. Além disso, com base em estudos *in vitro*, a guanfacina pode ser um inibidor de OCT1 a concentrações máximas na veia porta. A administração concomitante de guanfacina com substratos de OCT1 com um  $T_{max}$  semelhante (p. ex.: metformina) pode resultar em aumentos na  $C_{max}$  destes medicamentos.

O efeito farmacodinâmico da guanfacina pode ter um efeito aditivo quando tomado com outros medicamentos conhecidos por causarem sudação, hipotensão ou prolongamento de QT (ver secção 4.4).

Os estudos de interação só foram realizados em adultos. Contudo, prevê-se que o resultado seja semelhante na faixa etária pediátrica indicada.

## Medicamentos que prolongam o intervalo QT

A guanfacina causa uma diminuição da frequência cardíaca. Devido ao efeito da guanfacina sobre a frequência cardíaca, a utilização concomitante da guanfacina com medicamentos que prolongam o intervalo QT não é geralmente recomendada (ver secção 4.4).

## Inibidores das CYP3A4 e CYP3A5

Devem tomar-se precauções quando a guanfacina é administrada a doentes que estão a tomar cetoconazol e outros inibidores moderados e potentes das CYP3A4/5, sendo proposta uma diminuição da dose de guanfacina no intervalo de doses recomendado (ver secção 4.2). A coadministração de guanfacina com inibidores moderados e potentes das CYP3A4/5 eleva as concentrações plasmáticas



de guanfacina e aumenta o risco de reações adversas como hipotensão, bradicardia e sedação. Verificou-se um aumento considerável da taxa e extensão da exposição da guanfacina quando administrada com cetoconazol; as concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) e a exposição (AUC) da guanfacina aumentaram respetivamente 2 e 3 vezes. Outros inibidores das CYP3A4/5 podem ter um efeito comparável; ver a tabela 3 para uma lista de exemplos de inibidores moderados e potentes das CYP3A4/5, embora esta lista não seja definitiva.

#### Indutores da CYP3A4

Quando os doentes estão a tomar guanfacina concomitantemente com um indutor da CYP3A4, propõe-se um aumento da dose de guanfacina no intervalo de doses recomendado (ver secção 4.2). Verificou-se uma diminuição considerável da taxa e da extensão de exposição da guanfacina quando coadministrada com rifampicina, um indutor da CYP3A4. As concentrações plasmáticas máximas ( $C_{max}$ ) e a exposição (AUC) da guanfacina diminuíram respetivamente em 54% e 70%. Outros indutores da CYP3A4 podem ter um efeito comparável; ver a tabela 3 para uma lista de exemplos de indutores das CYP3A4/5, embora esta lista não seja definitiva.

Tabela 3

<b>Inibidores moderados das CYP3A4/5</b>	<b>Inibidores potentes das CYP3A4/5</b>	<b>Indutores da CYP3A4</b>
Aprepitant	Boceprevir	Bosentano
Atazanavir	Cloranfenicol	Carbamazepina
Ciprofloxacina	Claritromicina	Efavirenz
Crizotinib	Indinavir	Etravirina
Diltiazem	Itraconazol	Modafinil
Eritromicina	Cetoconazol	Nevirapina
Fluconazol	Posaconazol	Oxcarbazepina
Fosamprenavir	Ritonavir	Fenobarbital
Imatinib	Saquinavir	Fenitoína
Verapamil	Suboxone	Primidona
Sumo de toranja	Telaprevir	Rifabutina
	Telitromicina	Rifampicina
		Hiperiçã
<i>Ver secção 4.2 para as recomendações posológicas adicionais</i>		

#### Ácido valpróico

A coadministração de guanfacina e ácido valpróico pode causar um aumento das concentrações de ácido valpróico. O mecanismo desta interação é desconhecido, embora tanto a guanfacina como o ácido valpróico sejam metabolizados por glucuronidação, resultando possivelmente em inibição competitiva. Quando a guanfacina é coadministrada com o ácido valpróico, os doentes devem ser monitorizados para despistar efeitos aditivos potenciais sobre o sistema nervoso central (SNC) e deve considerar-se a monitorização das concentrações séricas de ácido valpróico. Podem estar indicados ajustes da dose do ácido valpróico e da guanfacina quando estes são coadministrados.

#### Medicamentos anti-hipertensores

Devem tomar-se precauções quando a guanfacina é administrada concomitantemente com medicamentos anti-hipertensores, devido ao potencial de efeitos farmacodinâmicos aditivos como hipotensão e síncope (ver secção 4.4).

#### Medicamentos depressores do SNC

Devem tomar-se precauções quando a guanfacina é administrada concomitantemente com medicamentos depressores do SNC (p. ex., álcool, sedativos, hipnóticos, benzodiazepinas, barbitúricos

e antipsicóticos), devido ao potencial de efeitos farmacodinâmicos aditivos como sedação e sonolência (ver secção 4.4).

#### Metilfenidato oral

Num estudo de interação, verificou-se que tanto a guanfacina como o Sistema Osmótico de Libertação Oral (OROS) de cloridrato de metilfenidato de libertação prolongada não afetaram a farmacocinética de outros medicamentos tomados em associação.

#### Dimesilato de lisdexanfetamina

Num estudo de interação medicamentosa, a administração da guanfacina em associação com o dimesilato de lisdexanfetamina induziu um aumento das concentrações plasmáticas máximas de guanfacina de 19%, enquanto que a exposição (AUC) aumentou em 7%. Não se prevê que estas pequenas alterações sejam clinicamente significativas. Neste estudo, não se observou qualquer efeito sobre a exposição da d-anfetamina após a associação de guanfacina e dimesilato de lisdexanfetamina.

#### Interações alimentares

A guanfacina não deve ser administrada com refeições com um alto teor em gorduras devido a uma exposição aumentada, porque se demonstrou que refeições com um alto teor em gorduras têm um efeito significativo sobre a absorção da guanfacina (ver secção 4.2).

### **4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento**

#### Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de guanfacina em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A guanfacina não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

#### Amamentação

Desconhece-se se a guanfacina e os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacodinâmicos e toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de guanfacina e dos seus metabolitos no leite (ver secção 5.3). Por conseguinte, não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação e/ou abstenção da terapêutica com guanfacina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

#### Fertilidade

A quantidade de dados relativos ao efeito sobre a fertilidade resultante da utilização de guanfacina no ser humano, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais indicam um efeito na fertilidade dos machos (ver secção 5.3).

#### 4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da guanfacina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados a consideráveis.

A guanfacina pode causar tonturas e sonolência. Estes efeitos ocorrem predominantemente no início do tratamento e podem ocorrer com menos frequência com a continuação do tratamento. Também se observaram casos de síncope. Os doentes deverão ser advertidos sobre estes efeitos possíveis e aconselhados a evitar estas atividades, no caso de serem afetados (ver secção 4.4).

#### 4.8 Efeitos indesejáveis

##### Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente incluem sonolência (40,6%), cefaleias (27,4%), fadiga (18,1%), dor na região abdominal superior (12,0%) e sedação (10,2%). As reações adversas mais graves notificadas frequentemente incluem hipotensão (3,2%), aumento de peso (2,9%) bradicardia (1,5%) e síncope (0,7%). As reações adversas de sonolência e sedação ocorreram predominantemente no início do tratamento e podem durar habitualmente 2-3 semanas, e mais em alguns casos.

##### Lista tabelada de reações adversas

A tabela seguinte apresenta todas as reações adversas com base em ensaios clínicos e em notificações espontâneas. Todas as reações adversas obtidas a partir da experiência pós-comercialização são apresentadas em *itálico*.

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir: muito frequentes ( $\geq 1/10$ ), frequentes ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), pouco frequentes ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raros ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ), muito raros ( $< 1/10.000$ ) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

<b>Tabela 4. Reações adversas</b>	
<b>Classe de sistemas/órgãos</b>	<b>Categoria de incidência</b>
Reação adversa	
<b>Doenças do sistema imunitário</b>	
Hipersensibilidade	Pouco frequentes
<b>Doenças do metabolismo e da nutrição</b>	
Diminuição do apetite	Frequentes
<b>Perturbações do foro psiquiátrico</b>	
Depressão	Frequentes
Ansiedade	Frequentes
Labilidade afetada	Frequentes
Insónia	Frequentes
Insónia intermédia	Frequentes
Pesadelos	Frequentes
Agitação	Pouco frequentes
Agressão	Pouco frequentes
Alucinações	Pouco frequentes
<b>Doenças do sistema nervoso</b>	
Sonolência	Muito frequentes
Cefaleias	Muito frequentes
Sedação	Frequentes
Tonturas	Frequentes

<b>Tabela 4. Reações adversas</b>	
<b>Classe de sistemas/órgãos</b>	<b>Categoria de incidência</b>
<b>Reação adversa</b>	
Letargia	Frequentes
Convulsões	Pouco frequentes
Síncope/perda de consciência	Pouco frequentes
Tontura postural	Pouco frequentes
Hipersónia	Raros
<b>Cardiopatias</b>	
Bradicardia	Frequentes
Bloqueio auriculoventricular de primeiro grau	Pouco frequentes
<i>Taquicardia</i>	<i>Pouco frequentes</i>
Arritmia sinusal	Pouco frequentes
<b>Vasculopatias</b>	
Hipotensão	Frequentes
Hipotensão ortostática	Frequentes
Palidez	Pouco frequentes
Hipertensão	Raros
<i>Encefalopatia hipertensiva</i>	<i>Muito raros</i>
<b>Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino</b>	
Asma	Pouco frequentes
<b>Doenças gastrointestinais</b>	
Dor abdominal	Muito frequentes
Vômitos	Frequentes
Diarreia	Frequentes
Náuseas	Frequentes
Obstipação	Frequentes
Desconforto abdominal/gástrico	Frequentes
Xerostomia	Frequentes
Dispepsia	Pouco frequentes
<b>Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos</b>	
<i>Erupção cutânea</i>	<i>Frequentes</i>
<i>Prurido</i>	<i>Pouco frequentes</i>
<b>Doenças renais e urinárias</b>	
Enurese	Frequentes
Polaquiúria	Pouco frequentes
<b>Doenças dos órgãos genitais e da mama</b>	
<i>Disfunção erétil</i>	<i>Desconhecido</i>
<b>Perturbações gerais e alterações no local de administração</b>	
Fadiga	Muito frequentes
Irritabilidade	Frequentes
Astenia	Pouco frequentes
Dor no peito	Pouco frequentes
Mal-estar	Raros

<b>Tabela 4. Reações adversas</b>	
<b>Classe de sistemas/órgãos</b>	<b>Categoria de incidência</b>
Reação adversa	
<b>Exames complementares de diagnóstico</b>	
Diminuição da tensão arterial	Frequentes
Aumento de peso	Frequentes
Aumento da tensão arterial	Pouco frequentes
Aumento da frequência cardíaca	Pouco frequentes
Aumento da alanina aminotransferase	Pouco frequentes

#### Descrição de reações adversas selecionadas

##### *Sonolência/sedação, hipotensão, bradicardia e síncope*

No conjunto global de doentes tratados com guanfacina, ocorreu sonolência em 40,6% e sedação em 10,2% dos doentes tratados com guanfacina. A bradicardia ocorreu em 1,5%, a hipotensão em 3,2% e a síncope ocorreu em 0,7% de todos os doentes tratados com guanfacina. A ocorrência de sonolência/sedação e de hipotensão foi mais proeminente nas primeiras semanas de tratamento e diminuiu em seguida gradualmente.

##### *Efeitos sobre a altura, o peso e o índice de massa corporal (IMC)*

Um seguimento cuidadoso do peso sugere que as crianças e os adolescentes que tomaram guanfacina no estudo (isto é, tratamento durante 7 dias por semana durante todo o ano) demonstraram uma alteração média, normalizada em função da idade e do sexo, do percentil do IMC, em relação ao valor inicial, de 4,3 durante 1 ano (os percentis médios no início e aos 12 meses foram respetivamente de 68,3 e 73,1). Consequentemente, como parte da monitorização de rotina, a altura, o peso e o IMC devem ser monitorizados no início do tratamento e em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano e, depois, em intervalos de 6 meses, tendo em consideração a avaliação clínica e mantendo um gráfico do crescimento.

##### *Estudo exaustivo de QT/QTc*

Num estudo com cruzamento, controlado com placebo e com ativo, em dupla ocultação, aleatorizado, realizado em adultos saudáveis, avaliou-se o efeito de 2 níveis de dose de guanfacina de libertação imediata (4 mg e 8 mg) sobre o intervalo QT. Observou-se um aumento aparente do QTc médio com as duas doses. Esta observação não tem relevância clínica conhecida.

Em estudos de fase II-III, aleatorizados, em dupla ocultação, em monoterapia, os aumentos respetivos do prolongamento do intervalo QTc que excederam a alteração em relação aos valores iniciais, superior a 60 ms, após correção de Fridericia e correção de Bazett, foram de 0 (0,0%) e 2 (0,3%) nos doentes tratados com placebo e de 1 (0,1%) e 1 (0,1%) nos doentes tratados com guanfacina. Não foi esclarecida a relevância clínica desta observação.

##### *Aumento da tensão arterial e da frequência cardíaca após a descontinuação da guanfacina*

A tensão arterial e o pulso podem aumentar após a descontinuação da guanfacina. No âmbito da experiência pós-comercialização, foi notificada muito raramente a ocorrência de encefalopatia hipertensiva após a descontinuação abrupta da guanfacina (ver secção 4.4)

Após a descontinuação da guanfacina num estudo de manutenção da eficácia em crianças e adolescentes, observaram-se aumentos das tensões arteriais sistólica e diastólica médias de aproximadamente 3 mmHg e 1 mmHg, respetivamente, superiores aos valores iniciais originais. Contudo, os indivíduos podem apresentar aumentos maiores do que os refletidos pelas alterações médias. Observaram-se aumentos da tensão arterial em alguns indivíduos no fim do período de seguimento, que variou entre 3 e 26 semanas após a dose final (ver secções 4.2 e 5.1).

#### Doentes adultos

A guanfacina não foi estudada em adultos com PHDA.

## Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no Apêndice V**.

### **4.9 Sobredosagem**

Os sinais e sintomas de sobredosagem podem incluir hipotensão, hipertensão no início, bradicardia, letargia e depressão respiratória. Também foi associada instabilidade hemodinâmica com uma sobredosagem de guanfacina 3 vezes superior à dose diária recomendada. O controlo da sobredosagem com guanfacina deverá incluir monitorização e tratamento destes sinais e sintomas.

Os doentes pediátricos (crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade inclusive) que desenvolvam letargia, deverão ser observados quanto ao desenvolvimento de toxicidade mais grave incluindo coma, bradicardia e hipotensão durante um período de até 24 horas, devido à possibilidade de um início tardio destes sintomas.

O tratamento da sobredosagem pode incluir lavagem gástrica se realizada logo após a ingestão. O carvão ativado pode ser útil para limitar a absorção. A guanfacina não é dialisável em quantidades clinicamente significativas (2,4%).

## **5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS**

### **5.1 Propriedades farmacodinâmicas**

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hipertensores, agentes antiadrenérgicos, de ação central código ATC: C02AC02.

#### Mecanismo de ação

A guanfacina é um agonista seletivo dos recetores adrenérgicos  $\alpha_{2A}$ , já que possui uma afinidade 15-20 vezes mais elevada para este subtipo de recetores do que para os subtipos  $\alpha_{2B}$  ou  $\alpha_{2C}$ . A guanfacina é um não estimulante. O modo de ação da guanfacina na PHDA não está completamente estabelecido. A investigação pré-clínica sugere que a guanfacina modula a sinalização no córtex pré-frontal e nos gânglios basais através da modificação direta da transmissão sináptica de noradrenalina nos recetores adrenérgicos  $\alpha_{2A}$ .

#### Efeitos farmacodinâmicos

A guanfacina é um agente anti-hipertensor conhecido. Através da estimulação dos recetores adrenérgicos  $\alpha_{2A}$ , a guanfacina reduz os impulsos nervosos simpáticos do centro vasomotor para o coração e vasos sanguíneos. Isto resulta numa diminuição da resistência vascular periférica e da tensão arterial e numa redução da frequência cardíaca.

#### Eficácia e segurança clínicas

Os efeitos da guanfacina no tratamento da PHDA foram examinados em 5 estudos controlados em crianças e adolescentes (6 a 17 anos), em 3 ensaios controlados de curta duração em crianças e adolescentes com 6 a 17 anos de idade, num estudo controlado de curta duração em adolescentes com 13 a 17 anos de idade e num estudo aleatorizado com suspensão do tratamento em crianças e adolescentes com 6 a 17 anos de idade, em que todos satisfaziam os critérios do DSM-IV-TR de PHDA. A maioria dos doentes atingiu uma dose otimizada entre 0,05-0,12 mg/kg/dia.

Trezentos e trinta e sete doentes com 6-17 anos de idade foram avaliados no estudo de referência de fase 3, SPD 503-316, para avaliação da segurança e eficácia da administração uma vez por dia (crianças: 1-4 mg/dia, adolescentes: 1-7 mg/dia). Neste estudo de titulação da dose, com placebo e ativo de referência (atomoxetina), em grupos paralelos, em dupla ocultação, aleatorizado, com a duração de 12 semanas (6-12 anos) ou de 15 semanas (13-17 anos), a guanfacina demonstrou uma eficácia significativamente maior nos sintomas da PHDA do que o placebo, com base nas classificações do investigador pela Escala de Classificação da PHDA (ADHD-RS - *ADHD Rating Scale*). A Escala de Classificação da PHDA é uma medida dos sintomas principais da PHDA. Os resultados relativos ao estudo do critério de avaliação primário são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Resumo da eficácia primária no estudo SPD503-316: ADHD-RS-IV

Grupos de tratamento	N	ADHD-RS-IV inicial (DP)	Alteração em relação ao valor inicial (DP)	Diferença em relação ao placebo (IC 95%) <i>Tamanho do efeito</i>	Respondedores	Diferença em relação ao placebo (IC 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

Os resultados dos critérios de avaliação secundários foram consistentes com os do critério de avaliação primário. As percentagens de indivíduos que satisfizeram os critérios de resposta (uma redução  $\geq 30\%$  em relação ao valor inicial da pontuação total da ADHD-RS-IV e um valor da CGI-I de 1 ou 2) foram de 64,3% para a guanfacina, de 55,4% para a atomoxetina e de 42,3% para o placebo. A guanfacina também demonstrou uma melhoria significativa na aprendizagem e no desempenho escolar e familiar medidos com a classificação de WFIRS-P.

Além disso, foi realizado um estudo (SPD503-312) de otimização da dose, controlado com placebo, aleatorizado, em dupla ocultação, com 15 semanas de duração, em adolescentes com 13-17 anos de idade (n=314) para confirmar a eficácia, segurança e tolerabilidade da guanfacina (1-7 mg/dia) no tratamento da PHDA. A guanfacina demonstrou uma melhoria significativamente maior na pontuação total da ADHD-RS-IV em comparação com os indivíduos medicados com placebo. Os doentes tratados com guanfacina apresentaram condições melhores, de forma estatisticamente significativa, dos resultados funcionais medidos pela impressão clínica global da gravidade (CGI-S - *clinical global impression of severity*) na avaliação final, em comparação com os doentes tratados com placebo. A superioridade (significância estatística) em relação ao placebo nos domínios da família, escola e aprendizagem da pontuação de WFIRS-P não foi estabelecida neste estudo.

O estudo (SPD503-315) consistiu num estudo de manutenção da eficácia a longo prazo, com a duração de 41 semanas, que incluiu uma fase aberta (até 13 semanas) seguida de uma fase aleatorizada de suspensão do tratamento, controlado com placebo, em dupla ocultação (até 26 semanas), realizado em doentes pediátricos (crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade inclusive) (n=526 na fase aberta e n=315 na fase aleatorizada de suspensão do tratamento, em dupla ocultação) para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da administração uma vez por dia de guanfacina (crianças: 1-4 mg/dia, adolescentes: 1-7 mg/dia) no tratamento da PHDA. A guanfacina foi superior ao placebo na manutenção prolongada do tratamento em crianças e adolescentes com PHDA, tal como medido por insucessos cumulativos do tratamento (49,3% para guanfacina e 64,9% para o placebo, p=0,006). O insucesso do tratamento foi definido como um aumento  $\geq 50\%$  da pontuação total da ADHD-RS-IV e um aumento  $\geq 2$  pontos da pontuação da CGI-S em comparação com as respetivas pontuações na visita inicial em dupla ocultação. No fim do seu tratamento em dupla ocultação, uma proporção significativamente maior de indivíduos no grupo da guanfacina em comparação com o grupo do placebo estavam normais ou tinham perturbação mental estado-limite, tal como medido pela impressão clínica global da gravidade (CGI-S) que inclui a avaliação do desempenho. A superioridade (significância estatística) em relação ao placebo nos domínios da família, escola e aprendizagem da pontuação de WFIRS-P não foi estabelecida consistentemente neste estudo.

Obtiveram-se resultados semelhantes para a eficácia da guanfacina no tratamento da ADHD em 2 ensaios em monoterapia com dose fixa (intervalo de 1-4 mg/dia), aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, realizados em doentes pediátricos (crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade inclusive). Os estudos SPD503-301 e SPD503-304 tiveram respetivamente uma duração de 8 e 9 semanas, e foram ambos conduzidos nos Estados Unidos. Nos dois estudos, a guanfacina demonstrou uma melhoria significativamente melhor na alteração, desde o início até ao final, da avaliação do tratamento na pontuação pela Escala de Classificação da PHDA (ADHD-RS-IV) (redução ajustada ao placebo do intervalo médio dos mínimos quadrados de 5,4 a 10,0;  $p < 0,02$ ), em comparação com o placebo.

O estudo SPD503-314 foi conduzido em crianças com 6-12 anos de idade para avaliar a eficácia da administração uma vez por dia de guanfacina (1-4 mg), administrada de manhã ou à noite. Este consistiu num estudo de otimização da dose, controlado com placebo, aleatorizado, em dupla ocultação, com a duração de 9 semanas, conduzido nos Estados Unidos e no Canadá. Os sintomas da PHDA foram avaliados como a alteração desde o início até à semana 8 (final da avaliação do tratamento) nas pontuações totais pela Escala de Classificação da PHDA (ADHD-RS-IV). A guanfacina demonstrou uma melhoria significativamente maior em comparação com o placebo, independentemente da altura da administração (manhã ou noite) (diferença média dos mínimos quadrados ajustada ao placebo de -9,4 e -9,8 respetivamente para a administração de manhã e à noite,  $p < 0,001$ ).

#### *Coadministração com psicoestimulantes*

O efeito da coadministração com psicoestimulantes foi examinado num estudo complementar em respondedores parciais aos psicoestimulantes. O estudo consistiu num estudo de otimização da dose, multicêntrico, controlado com placebo, aleatorizado, em dupla ocultação, de 9 semanas. Foi concebido para avaliar a eficácia e a segurança da guanfacina (1, 2, 3 e 4 mg/dia) quando coadministrada com psicoestimulantes de ação prolongada (anfetamina, lisdexanfetamina, metilfenidato, dexmetilfenidato) em crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade, com um diagnóstico de PHDA e uma resposta parcial subótima aos psicoestimulantes. A resposta subótima foi definida como uma pontuação total pela ADHD-RS-IV  $\geq 24$  e uma pontuação da CGI-S  $\geq 3$  no rastreio e no início do estudo. A avaliação da eficácia primária foi a pontuação total da ADHD-RS-IV.

Os resultados indicaram que os doentes tratados com guanfacina em associação apresentaram uma melhoria maior da ADHD-RS-IV em comparação com os que foram tratados com placebo em associação (20,7 (12,6) pontos vs. 15,9 (11,8); diferença: 4,9; IC 95% 2,6, 7,2). Não se observaram diferenças entre os grupos etários no que respeita à resposta na ADHD-RS-IV.

#### *Estudo da PHDA com sintomas de oposição*

O estudo SPD503-307 consistiu num estudo de otimização da dose, controlado com placebo, aleatorizado, em dupla ocultação, de 9 semanas com guanfacina (1-4 mg/dia) realizado em crianças com 6-12 anos de idade com PHDA com sintomas de oposição ( $n=217$ ). Os sintomas de oposição foram avaliados como a alteração, desde o início até ao final da avaliação, na Subescala de Oposição da Escala de Classificação Parental de Connors - pontuação pelo Formulário Longo revisto (CPRS-R:L - *Oppositional Subscale of the Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form*). Os resultados indicam reduções médias maiores com significância estatística ( $p \leq 0,05$ ), na avaliação final em relação ao início (indicando melhoria), na subescala de oposição das pontuações da CPRS-R:L no grupo da guanfacina em comparação com o placebo (10,9 pontos vs. 6,8 para a guanfacina vs. placebo, respetivamente) e o tamanho do efeito foi de 0,6 ( $p < 0,001$ ). Estas reduções representam uma redução em percentagem de 56% vs. 33% para a guanfacina vs. placebo, respetivamente.

## **5.2 Propriedades farmacocinéticas**

### Absorção

A guanfacina é rapidamente absorvida, sendo atingidas as concentrações plasmáticas máximas aproximadamente 5 horas após a administração oral em doentes pediátricos (crianças e adolescentes



com 6-17 anos de idade inclusive). Em adultos, a exposição média da guanfacina aumentou ( $C_{max} \sim 75\%$  e  $AUC \sim 40\%$ ) quando a guanfacina foi tomada juntamente com uma refeição com um alto teor em gorduras, em comparação com a ingestão em estado de jejum (ver secção 4.2).

### Distribuição

A ligação da guanfacina às proteínas plasmáticas é moderada (aproximadamente 70%), independente da concentração da substância ativa.

### Biotransformação

A guanfacina é metabolizada por oxidação mediada pelas CYP3A4/5, com reações subsequentes de fase II de sulfação e glucuronidação. O principal metabolito circulante é o sulfato de 3-OH-guanfacina que carece de atividade farmacológica.

A guanfacina é um substrato da CYP3A4 e da CYP3A5, e a exposição é afetada por indutores e inibidores das CYP3A4 e CYP3A5. Em microsomas hepáticos humanos, a guanfacina não inibiu as atividades das outras isoenzimas principais do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ou CYP3A5); também não se espera que a guanfacina seja um indutor de CYP3A, CYP1A2 e CYP2B6.

### Transportadores

Com base em estudos *in vitro*, a guanfacina é um substrato de OCT1 e OCT2, mas não de BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2. A guanfacina não é um inibidor de BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ou MATE2K, mas é um inibidor de MATE1 e pode ser um inibidor de OCT1 a concentrações máximas na veia porta.

### Eliminação

A guanfacina é eliminada pelos rins por filtração e secreção ativa e pelo fígado. A secreção renal ativa é mediada pelo transportador OCT2. Pelo menos 50% da depuração da guanfacina é hepática. A excreção renal é a via de eliminação principal (80%), com a substância ativa parental correspondendo a 30% da radioatividade urinária. Os principais metabolitos urinários foram o glucurônido de 3-hidroxi-guanfacina, o di-hidrodiol de guanfacina, o sulfato de 3-hidroxi-guanfacina. A semivida de eliminação da guanfacina é aproximadamente de 18 horas.

A farmacocinética da guanfacina é semelhante em doentes infantis (com 6 a 12 anos de idade) e adolescentes (com 13 a 17 anos de idade) com PHDA e em voluntários adultos saudáveis.

### Populações especiais

Não se realizaram estudos com guanfacina em crianças com PHDA com menos de 6 anos de idade.

A exposição sistémica da guanfacina é semelhante em homens e mulheres aos quais se administrou a mesma dose em mg/kg.

Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética em função da raça. Não existe evidência de qualquer impacto da etnia na farmacocinética da guanfacina.

## **5.3 Dados de segurança pré-clínica**

Não se observaram efeitos carcinogénicos da guanfacina em estudos de 78 semanas em ratinhos com doses até 10 mg/kg/dia. Observou-se um aumento significativo da incidência de adenomas dos ilhéus pancreáticos em ratos machos tratados com 5 mg/kg/dia de guanfacina durante 102 semanas, mas não em ratos fêmea. Desconhece-se a sua relevância clínica.

A guanfacina não foi genotóxica em diversos modelos de teste, incluindo o ensaio de Ames e um ensaio de aberração cromossômica *in vitro*.

A toxicidade geral observada em animais (rato, cão) após tratamento com guanfacina incluiu o prolongamento do intervalo QT não corrigido (coração), atrofia do baço e diminuição de leucócitos, afeção hepática – incluindo aumentos dos níveis de bilirrubina e da ALT, irritação e inflamação dos intestinos, aumento dos níveis de creatinina e do azoto da ureia sanguínea (rim), turvação da córnea (olho) apenas no rato e ratinho, infiltração macrofágica alveolar e pneumonite e redução da espermatogênese.

Não se observaram efeitos adversos num estudo da fertilidade em ratos fêmea com doses até 22 vezes a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m<sup>2</sup>.

A fertilidade dos machos foi afetada na dose de 8 mg/kg/dia, a dose mais baixa estudada, equivalente a 10,8 vezes a dose humana máxima recomendada de 0,12 mg/kg numa base de mg/m<sup>2</sup>. Devido à ausência de dados toxicinéticos adequados, não foi possível fazer uma comparação com a exposição clínica humana.

A guanfacina revelou toxicidade do desenvolvimento embriofetal em ratinhos e ratos (NOAEL de 0,5 mg/kg/dia) e em coelhos (NOAEL de 3,0 mg/kg/dia) na presença de toxicidade materna. Devido a uma ausência de dados toxicinéticos adequados, não foi possível fazer uma comparação com a exposição clínica humana

## **6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS**

### **6.1 Lista dos excipientes**

Hipromelose 2208  
Co-polímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo  
Lactose mono-hidratada  
Povidona  
Crospovidona Tipo A  
Celulose microcristalina  
Sílica coloidal anidra  
Laurilsulfato de sódio  
Polissorbato 80  
Ácido fumárico  
Dibehenato de glicerol

Os comprimidos de libertação prolongada de 3 mg e de 4 mg também incluem:

Laca de alumínio de indigotina (E132)  
Óxido de ferro amarelo (E172)

### **6.2 Incompatibilidades**

Não aplicável.

### **6.3 Prazo de validade**

4 anos.

### **6.4 Precauções especiais de conservação**

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

## **6.5 Natureza e conteúdo do recipiente**

As fitas blister são constituídas por 2 camadas, uma película rígida termofornável transparente que é laminada com PCTFE contra um revestimento de PVC ao qual é aderida uma folha de alumínio de premir. Os blisters estão acondicionados em embalagens exteriores de cartão.

### Intuniv 1 mg comprimido de libertação prolongada

Apresentações: 7 ou 28 comprimidos.

### Intuniv 2 mg comprimido de libertação prolongada

Apresentações: 7, 28 ou 84 comprimidos.

### Intuniv 3 mg comprimido de libertação prolongada

Apresentações: 28 ou 84 comprimidos.

### Intuniv 4 mg comprimido de libertação prolongada

Apresentações: 28 ou 84 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

## **6.6 Precauções especiais de eliminação**

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

## **7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

## **8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### Intuniv 1 mg comprimido de libertação prolongada

EU/1/15/1040/001-002

### Intuniv 2 mg comprimido de libertação prolongada

EU/1/15/1040/003-005

### Intuniv 3 mg comprimido de libertação prolongada

EU/1/15/1040/006-007

### Intuniv 4 mg comprimido de libertação prolongada

EU/1/15/1040/008-009

**9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Data da primeira autorização: 17 de setembro de 2015

Data da última renovação: 25 de junho de 2020

**10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

## **ANEXO II**

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

## **A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(veis) pela liberação do lote

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

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

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela liberação do lote em causa.

## **B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

## **C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

### **• Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

## **D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

### **• Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

- **Medidas adicionais de minimização do risco**

1. Antes do lançamento de em cada Estado Membro, o Titular da Autorização de Introdução no Mercado (AIM) tem de chegar a acordo sobre o conteúdo e formato do programa educacional, incluindo meios de comunicação, modalidades de distribuição e quaisquer outros aspetos do programa, com a Autoridade Nacional Competente.

2. Após discussão e acordo com as Autoridades Nacionais Competentes em cada Estado Membro onde Intuniv é lançado, o titular da AIM deve assegurar que todos os profissionais de saúde que poderão prescrever Intuniv são informados através de uma carta de informação que têm acesso/vão receber os seguintes elementos:

- Resumo das Características do Medicamento (RCM) e Folheto informativo
- Material educacional (incluindo uma lista de verificação para os prescritores) para os profissionais de saúde

O **material educacional e a lista de verificação para os prescritores** deverão conter as seguintes mensagens chave:

- Informação sobre os riscos associados a Intuniv: bradicardia, síncope, hipotensão/diminuição da tensão arterial, aumento da tensão arterial na altura da suspensão do medicamento, acontecimentos sedativos e aumento de peso
- Lista de verificação antes do início do tratamento com Intuniv para identificar os doentes em risco de efeitos indesejáveis graves
- Lista de verificação relativa à monitorização contínua e ao controlo da segurança dos doentes, incluindo a fase de titulação durante o tratamento com Intuniv
- Gráfico de monitorização contínua (sinais vitais, altura, peso) dos doentes durante o tratamento com Intuniv
- Lista de verificação relativa à descontinuação de guanfacina, incluindo a monitorização da tensão arterial e do pulso dos doentes durante a titulação decrescente.

- **Obrigação de concretizar as medidas de pós-autorização**

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

<b>Descrição</b>	<b>Data limite</b>
SHP503-401: Com o objetivo de investigar a segurança a longo prazo (especialmente os efeitos sobre a função neurocognitiva) de Intuniv em Crianças e Adolescentes com 6-17 anos de idade com PHDA, o titular da AIM deverá conduzir e apresentar os resultados de um estudo de segurança comparativo em conformidade com um protocolo acordado.	Apresentação do relatório final do estudo: 31 de agosto de 2024

**ANEXO III**  
**ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO**



## **A. ROTULAGEM**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Intuniv 1 mg comprimidos de liberação prolongada  
guanfacina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 1 mg de guanfacina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém lactose. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos de liberação prolongada  
28 comprimidos de liberação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Engolir o comprimido inteiro. Não mastigar, dividir ou esmagar.

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1040/001 7 comprimidos de libertação prolongada  
EU/1/15/1040/002 28 comprimidos de libertação prolongada

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Intuniv 1 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Intuniv 1 mg comprimidos de liberação prolongada  
guanfacina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (como logótipo da AIM)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Intuniv 2 mg comprimidos de liberação prolongada  
guanfacina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 2 mg de guanfacina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém lactose. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

7 comprimidos de liberação prolongada  
28 comprimidos de liberação prolongada  
84 comprimidos de liberação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Engolir o comprimido inteiro. Não mastigar, dividir ou esmagar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1040/003 7 comprimidos de libertação prolongada  
EU/1/15/1040/004 28 comprimidos de libertação prolongada  
EU/1/15/1040/005 84 comprimidos de libertação prolongada

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Intuniv 2 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Intuniv 2 mg comprimidos de liberação prolongada  
guanfacina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (como logótipo da AIM)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Intuniv 3 mg comprimidos de liberação prolongada  
guanfacina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 3 mg de guanfacina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém lactose. Ver o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos de liberação prolongada  
84 comprimidos de liberação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Engolir o comprimido inteiro. Não mastigar, dividir ou esmagar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**



**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1040/006 28 comprimidos de libertação prolongada  
EU/1/15/1040/007 84 comprimidos de libertação prolongada

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Intuniv 3 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Intuniv 3 mg comprimidos de liberação prolongada  
guanfacina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (como logótipo da AIM)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

**INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO****EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Intuniv 4 mg comprimidos de liberação prolongada  
guanfacina

**2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)**

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 4 mg de guanfacina.

**3. LISTA DOS EXCIPIENTES**

Também contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

**4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO**

28 comprimidos de liberação prolongada  
84 comprimidos de liberação prolongada

**5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO**

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Engolir o comprimido inteiro. Não mastigar, dividir ou esmagar

**6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS**

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

**7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO****8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**

**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

**12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

EU/1/15/1040/008 28 comprimidos de libertação prolongada  
EU/1/15/1040/009 84 comprimidos de libertação prolongada

**13. NÚMERO DO LOTE**

Lote

**14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**

**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO**

**16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Intuniv 4 mg

**17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D**

Código de barras 2D com identificador único incluído.

**18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA**

PC  
SN  
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITAS  
CONTENTORAS**

**BLISTERS**

**1. NOME DO MEDICAMENTO**

Intuniv 4 mg comprimidos de liberação prolongada  
guanfacina

**2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (como logótipo da AIM)

**3. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

**4. NÚMERO DO LOTE**

Lot

**5. OUTROS**

## **B. FOLHETO INFORMATIVO**

## Folheto informativo: Informação para o doente

**Intuniv 1 mg comprimidos de libertação prolongada**  
**Intuniv 2 mg comprimidos de libertação prolongada**  
**Intuniv 3 mg comprimidos de libertação prolongada**  
**Intuniv 4 mg comprimidos de libertação prolongada**  
guanfacina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos indesejáveis que tenha. Para saber como comunicar efeitos indesejáveis, veja o final da secção 4.

**Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.**

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
- Este folheto foi escrito como se fosse a pessoa que toma o medicamento a lê-lo. Se der este medicamento ao seu filho, queira substituir em todo o documento tudo o que se refere a “si” por “o seu filho”.

### **O que contém este folheto:**

1. O que é Intuniv e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Intuniv
3. Como tomar Intuniv
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Intuniv
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

### **1. O que é Intuniv e para que é utilizado**

#### **O que é Intuniv**

Intuniv contém a substância ativa guanfacina. Este medicamento pertence a um grupo de medicamentos que afeta a atividade do cérebro. Este medicamento pode ajudar a melhorar a sua atenção e concentração e a torná-lo menos impulsivo e hiperativo.

#### **Para que é utilizado Intuniv**

Este medicamento é utilizado para tratar a “perturbação de hiperatividade e défice de atenção” (PHDA) em crianças e adolescentes com 6 a 17 anos de idade, nos quais a medicação estimulante atual não é apropriada e/ou a medicação atual não controla de forma adequada os sintomas da PHDA.

Este medicamento é dado como parte de um programa de tratamento, o qual inclui normalmente o seguinte:

- terapêutica psicológica
- terapêutica educacional
- terapêutica social

## **Sobre a PHDA**

As pessoas com PDAH sentem dificuldade em:

- permanecerem quietas
- concentrarem-se.

A PHDA pode causar problemas na vida quotidiana. As crianças e jovens com PHDA podem ter dificuldade em aprender e em fazer os trabalhos de casa. Para eles, pode ser difícil portarem-se bem em casa, na escola ou noutros locais.

## **2. O que precisa de saber antes de tomar Intuniv**

### **Não tome Intuniv:**

- se tem alergia à guanfacina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

### **Advertências e precauções**

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento:

- se tem tensão arterial baixa ou alta, problemas de coração ou tem antecedentes na sua família de problemas de coração
- se desmaiou recentemente
- se tem pensamentos ou sentimentos suicidas
- se sofre de qualquer outra perturbação psiquiátrica

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tomar este medicamento e:

- tiver sentimentos ou comportamento agressivo ou
- tiver pensamentos ou sentimentos suicidas

Intuniv pode afetar o seu peso e altura se for tomado durante períodos prolongados; por este motivo, o seu médico controlará o seu crescimento.

Não pare de tomar Intuniv sem consultar o seu médico. Se parar de tomar o Intuniv subitamente, poderá desenvolver sintomas de suspensão do tratamento correspondentes a aumento da frequência cardíaca e tensão arterial alta (ver secção 4).

Se qualquer das situações acima se lhe aplicar (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Isto porque este medicamento pode agravar estes problemas. O seu médico efetuará um controlo de rotina para ver como é que este medicamento o está a afetar.

### **Crianças (com menos de 6 anos de idade) e adultos (com 18 anos de idade ou mais)**

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças com menos de 6 anos de idade e em adultos com 18 anos de idade ou mais, porque não se sabe se atua ou se é seguro.

### **Controlos que o seu médico fará enquanto estiver a tomar Intuniv**

Antes de começar a tomar este medicamento, o seu médico fará controlos para se assegurar que este medicamento é seguro para si e que o ajudará. Enquanto estiver a tomar este medicamento, o seu médico repetirá estes controlos todas as semanas no início do tratamento, após os ajustes da dose e, pelo menos, em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano, e depois pelo menos duas vezes por ano. Estes controlos podem incluir:



- a sua tensão arterial e frequência do coração, assim como outros controlos do coração, se apropriado
- a sua resposta ao tratamento, em especial se este fizer com que se sinta sonolento
- a sua altura e peso

Deverá falar com o seu médico se não se sentir melhor ou no caso de se sentir pior e muito sonolento depois de tomar este medicamento durante cerca de 6 semanas. O seu médico poderá querer rever o seu tratamento

### Outros medicamentos e Intuniv

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Intuniv e alguns medicamentos podem interferir entre eles.

Em especial, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes tipos de medicamentos:

- medicamentos que diminuem a sua tensão arterial (anti-hipertensores)
- medicamentos para a epilepsia como o ácido valpróico
- medicamentos que lhe causam sonolência (sedativos)
- medicamentos para problemas de saúde mental (benzodiazepinas, barbitúricos e antipsicóticos)
- medicamentos que podem afetar o modo como Intuniv é eliminado pelo fígado (ver tabela abaixo)

Medicamentos	Utilizados para tratar
Aprepitant	Náuseas e vertigens.
Atazanavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir	Infeção pelo VIH.
Ciprofloxacina, cloranfenicol, claritromicina, eritromicina, rifabutina, rifampicina, telitromicina	Infeções bacterianas.
Fluconazol, itraconazol, posaconazol, cetoconazol	Infeções fúngicas.
Crizotinib, imatinib	Cancro.
Diltiazem, verapamil	Afeções cardiovasculares.
Boceprevir, telaprevir	Hepatite viral.
Suboxone	Dependência de substâncias.
Bosentano	Afeções cardiovasculares (por exemplo, constrição dos vasos do sangue nos pulmões).
Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona	Utilizado para controlar a epilepsia.
Modafinil	É um medicamento que promove o estado de alerta e é utilizado para tratar perturbações do sono.
Erva de S. João	É uma preparação à base de plantas que é utilizada para tratar a depressão.

Se qualquer um dos acima indicados se lhe aplicar ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

### Intuniv com alimentos, bebidas e álcool

- Não tome este medicamento com alimentos gordos (por exemplo, com um pequeno-almoço rico em gorduras), porque podem afetar a maneira como este medicamento atua.
- Não beba sumo de toranja com este medicamento porque pode afetar a maneira como este medicamento atua.
- Não beba álcool enquanto estiver a tomar este medicamento porque pode causar sonolência.

## **Gravidez e amamentação**

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado este medicamento.

- Não tome este medicamento se estiver grávida ou se não utilizar medidas contraceptivas. Desconhece-se se Intuniv afetará o seu bebé que ainda não nasceu.
- Não amamente enquanto estiver a tomar Intuniv a menos que o seu médico lhe diga para o fazer.

## **Condução de veículos e utilização de máquinas**

Pode sentir tonturas e sonolência quando tomar este medicamento, especialmente no início do tratamento, o que pode durar 2 a 3 semanas e possivelmente mais tempo. Se isto lhe acontecer, não conduza, não ande de bicicleta nem utilize ferramentas ou máquinas, nem participe em atividades que podem causar ferimentos, até saber como é afetado por este medicamento. Também foi comunicado desmaio mas este não é um efeito frequente.

## **Intuniv contém lactose**

A lactose é um tipo de açúcar. Se foi informado pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

## **Intuniv contém sódio**

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

## **3. Como tomar Intuniv**

O seu tratamento será iniciado sob a supervisão de um especialista com a formação adequada em perturbações do comportamento da infância e/ou adolescência.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como parte do seu tratamento, o seu médico controlará regularmente a maneira como Intuniv o afeta durante o início do tratamento e/ou os ajustes de dose.

### **Quanto deve tomar**

- O seu médico iniciará o seu tratamento com 1 mg por dia. O seu médico pode aumentar a sua dose com base no seu peso corporal e na maneira como Intuniv está a atuar, mas não mais do que 1 mg por semana. Dependendo da maneira como responde ao tratamento, o seu médico pode aumentar a sua dose mais lentamente. A dose de manutenção recomendada é entre 0,05 até 0,12 mg por kg de peso corporal por dia.
- Poderá não detetar um efeito imediato após o início do tratamento; alguns doentes poderão detetar uma melhoria após a primeira semana mas pode demorar mais tempo.
- A sua dose diária será entre 1 e 7 mg dependendo da sua idade e de como responde ao Intuniv, mas não será superior a 7 mg.

### **Como tomar Intuniv**

- Este medicamento deve ser tomado uma vez por dia, de manhã ou à noite.

- Pode ser tomado com ou sem alimentos, mas não o tome com alimentos gordos (por exemplo, com um pequeno-almoço rico em gorduras).
- Engula os comprimidos inteiros com água ou outro líquido (mas não com sumo de toranja).
- Não parta, esmague ou mastigue o comprimido porque isto afetará a maneira como o comprimido atua. Fale com o seu médico se não conseguir engolir o comprimido inteiro.

### **Duração do tratamento**

Se necessitar de tomar Intuniv durante mais de um ano, o seu médico controlará a sua resposta ao tratamento e pode parar o tratamento durante um curto período de tempo, o que pode acontecer durante umas férias escolares. Isto mostrará se ainda necessita de tomar o medicamento.

### **Se tomar mais Intuniv do que deveria**

Se tomar mais Intuniv do que deveria, fale com um médico ou dirija-se imediatamente a um hospital. Leve a embalagem do medicamento consigo e informe-os sobre a quantidade que tomou.

Podem ocorrer os seguintes efeitos: tensão arterial alta ou baixa, batimento lento do coração, frequência lenta da respiração, sensação de cansaço ou exaustão.

### **Caso se tenha esquecido de tomar Intuniv**

No caso de se esquecer de uma dose, aguarde até ao dia seguinte e tome a sua dose habitual.

- No caso de se ter esquecido de duas ou mais doses, fale com o seu médico, porque poderá ser necessário recomeçar a tomar o Intuniv com uma dose mais baixa.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

### **Se parar de tomar Intuniv**

Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

- Se parar de tomar este medicamento a sua tensão arterial e a frequência do seu coração podem aumentar (ver secção 4 abaixo).
- Para parar o medicamento, o seu médico diminuirá lentamente a sua dose de Intuniv para reduzir ao mínimo quaisquer efeitos indesejáveis.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

## **4. Efeitos indesejáveis possíveis**

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Se estiver preocupado, fale com o seu médico.

**Se sentir qualquer tipo de indisposição enquanto estiver a tomar o seu medicamento, fale imediatamente com um adulto.**

### **Efeitos indesejáveis graves**

Os seguintes efeitos indesejáveis graves foram comunicados: sensação de sonolência (sedação), sensação de tonturas (hipotensão), batimentos lentos do coração (bradicardia), sensação de ir desmaiar ou perda de consciência (síncope), um efeito secundário grave da suspensão do tratamento, correspondente a tensão arterial alta após a paragem súbita da toma de Intuniv; os sintomas podem incluir cefaleias, sensação de confusão, nervosismo, agitação e tremores (encefalopatia hipertensiva).

Alguns destes efeitos indesejáveis têm mais probabilidade de ocorrer no início do tratamento e podem desaparecer com a continuação do seu tratamento; se sentir qualquer um destes efeitos indesejáveis contacte imediatamente o seu médico.

### **Outros efeitos indesejáveis**

Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados.

#### **Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)**

- sensação de sono (sonolência)
- sensação de cansaço (fadiga)
- dores de cabeça
- dor de barriga (dor abdominal)

#### **Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)**

- frequência cardíaca baixa
- diminuição da tensão arterial
- sensação de desassossego ou irritabilidade
- dificuldade em dormir (insónia) ou interrupção do sono (insónia intermédia) ou pesadelos
- sensação de depressão, estar preocupado (ansiedade) ou ter alterações do humor (afeta a labilidade)
- falta de energia (letargia)
- aumento de peso
- perda de apetite
- ter a boca seca
- urinar na cama (enurese)
- sensação de enjoo (náuseas) ou vômitos
- diarreia, desconforto abdominal ou prisão de ventre
- tensão arterial baixa ao levantar-se (hipotensão ortostática)
- erupção na pele.

#### **Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)**

- reação alérgica (hipersensibilidade)
- dor no peito
- indigestão (dispepsia)
- dificuldade em respirar (asma)
- sensação de fraqueza (astenia)
- cor pálida da pele (palidez)
- crises epiléticas ou convulsões
- necessidade de urinar com frequência (polaquiúria)
- sensação de agitação
- agressão
- alterações nos resultados das análises de sangue do fígado (aumento da alanina aminotransferase)
- aumento da tensão arterial
- ritmo anormal do coração (arritmia sinusal e bloqueio auriculoventricular de primeiro grau)
- batimentos rápidos do coração (taquicardia)
- frequência mais lenta do coração
- sensação de tonturas ao levantar-se (tontura postural)
- comichão na pele (prurido)
- ver ou ouvir coisas que não existem (alucinações).

#### **Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)**

- dormir mais do que é normal (hipersónia)
- tensão arterial elevada (hipertensão)

- não se sentir bem (mal-estar).

#### **Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)**

- um efeito secundário grave da suspensão do tratamento, correspondente a tensão arterial alta após a paragem súbita da toma de Intuniv; os sintomas podem incluir cefaleias, sensação de confusão, nervosismo, agitação e tremores (encefalopatia hipertensiva).

#### **Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)**

- dificuldade em conseguir ou manter uma ereção (disfunção erétil).

#### **Comunicação de efeitos indesejáveis**

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

### **5. Como conservar Intuniv**

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se os comprimidos ou a embalagem blister parecerem danificados.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

### **6. Conteúdo da embalagem e outras informações**

#### **Qual a composição de Intuniv**

- Cada comprimido de 1 mg contém cloridrato de guanfacina equivalente a 1 mg de guanfacina.
- Cada comprimido de 2 mg contém cloridrato de guanfacina equivalente a 2 mg de guanfacina.
- Cada comprimido de 3 mg contém cloridrato de guanfacina equivalente a 3 mg de guanfacina.
- Cada comprimido de 4 mg contém cloridrato de guanfacina equivalente a 4 mg de guanfacina.
- Os outros componentes são hipromelose 2208, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo, lactose mono-hidratada, povidona, crospovidona Tipo A, celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, laurilsulfato de sódio, polissorbato 80, ácido fumárico, dibehenato de glicerol.
- Os comprimidos de 3 mg e de 4 mg também contêm lacas de alumínio de indigotina (E132) e óxido de ferro amarelo (E172)

#### **Qual o aspeto de Intuniv e conteúdo da embalagem**

Intuniv é um comprimido de libertação prolongada, o que significa que a substância ativa é libertada do comprimido durante um período de tempo. Os comprimidos são apresentados em embalagens de 7, 28 ou 84, mas é possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

- Os comprimidos de libertação prolongada de 1 mg são comprimidos duros, redondos e brancos, com a gravação 1MG num lado e 503 no outro lado.

- Os comprimidos de libertação prolongada de 2 mg são comprimidos duros, ovais e brancos, com a gravação 2MG num lado e 503 no outro lado.
- Os comprimidos de libertação prolongada de 3 mg são comprimidos duros, redondos e verdes, com a gravação 3MG num lado e 503 no outro lado.
- Os comprimidos de libertação prolongada de 4 mg são comprimidos duros, ovais e verdes, com a gravação 4MG num lado e 503 no outro lado.

### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante**

#### **Titular da Autorização de Introdução no Mercado**

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

#### **Fabricante**

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

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

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

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

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

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

**Este folheto foi revisto pela última vez em .**

**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.