

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Intuniv 1 mg comprimate cu eliberare prelungită
Intuniv 2 mg comprimate cu eliberare prelungită
Intuniv 3 mg comprimate cu eliberare prelungită
Intuniv 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Intuniv 1 mg comprimat

Fiecare comprimat conține hidroclorură de guanfacină, echivalentă cu guanfacină 1 mg.

Intuniv 2 mg comprimat

Fiecare comprimat conține hidroclorură de guanfacină, echivalentă cu guanfacină 2 mg.

Intuniv 3 mg comprimat

Fiecare comprimat conține hidroclorură de guanfacină, echivalentă cu guanfacină 3 mg.

Intuniv 4 mg comprimat

Fiecare comprimat conține hidroclorură de guanfacină, echivalentă cu guanfacină 4 mg.

Excipient(ți) cu efect cunoscut

Fiecare comprimat de 1 mg conține lactoză 22,41 mg (sub formă de monohidrat).

Fiecare comprimat de 2 mg conține lactoză 44,82 mg (sub formă de monohidrat).

Fiecare comprimat de 3 mg conține lactoză 37,81 mg (sub formă de monohidrat).

Fiecare comprimat de 4 mg conține lactoză 50,42 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat cu eliberare prelungită

Intuniv 1 mg comprimat

Comprimate rotunde, de 7,14 mm, de culoare albă până la aproape albă, având „1MG” gravat pe o parte și „503” pe cealaltă parte.

Intuniv 2 mg comprimat

Comprimate alungite, de 12,34 mm x 6,10 mm, de culoare albă până la aproape albă, având „2MG” gravat pe o parte și „503” pe cealaltă parte.

Intuniv 3 mg comprimat

Comprimate rotunde, de 7,94 mm, de culoare verde, având „3MG” gravat pe o parte și „503” pe cealaltă parte.

Intuniv 4 mg comprimat

Comprimate alungite, de 12,34 mm x 6,10 mm, de culoare verde, având „4MG” gravat pe o parte și „503” pe cealaltă parte.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Intuniv este indicat pentru tratamentul tulburării de hiperactivitate/deficit de atenție (ADHD) la pacienții copii și adolescenți cu vârsta de 6-17 ani la care stimulantele nu sunt adecvate, nu sunt tolerate sau s-a arătat că sunt ineficace.

Intuniv trebuie utilizat ca parte a unui program complet de tratament pentru ADHD, care include în mod tipic măsuri psihologice, educative și sociale.

4.2 Doze și mod de administrare

Tratamentul trebuie să fie inițiat sub supravegherea unui specialist corespunzător în tulburările comportamentale ale copilăriei și/sau adolescenței.

Evaluarea pre-tratament:

Înainte de prescriere, este necesar să se efectueze o evaluare inițială pentru a identifica pacienții cu risc crescut de somnolență și sedare, hipotensiune arterială și bradicardie, aritmie cu prelungirea intervalului QT și creștere în greutate/risc de obezitate. Această evaluare trebuie să analizeze starea cardiovasculară a pacientului, inclusiv tensiunea arterială și ritmul cardiac, documentând antecedentele complete de medicații concomitente, tulburările sau simptomele medicale și psihiatrice comorbide trecute și prezente, antecedentele familiale de deces subit de cauză cardiacă/inexplicabilă și înregistrarea exactă a înălțimii și greutății pre-tratament pe o diagramă de creștere (vezi pct. 4.4).

Doze

La începutul tratamentului cu Intuniv este necesară stabilirea treptată a dozei și monitorizarea, întrucât ameliorarea clinică și riscurile de anumite reacții adverse semnificative din punct de vedere clinic (sincopă, hipotensiune arterială, bradicardie, somnolență și sedare) sunt legate de doză și expunere. Pacienții trebuie informați cu privire la faptul că pot apărea somnolența și sedarea, îndeosebi la începutul tratamentului sau odată cu creșterile dozei. Dacă se consideră că somnolența și sedarea sunt îngrijorătoare din punct de vedere clinic sau persistente, trebuie să se aibă în vedere o scădere a dozei sau întreruperea administrării dozelor.

Pentru toți pacienții, doza de început recomandată este de 1 mg de guanfacină, administrată pe cale orală o dată pe zi.

Doza poate fi ajustată în trepte de maxim 1 mg pe săptămână. Doza trebuie individualizată conform răspunsului și tolerabilității pacientului.

În funcție de răspunsul și tolerabilitatea pacientului la Intuniv, doza de întreținere recomandată se încadrează în intervalul 0,05-0,12 mg/kg/zi. Stabilirea treptată a dozei recomandată pentru copii și adolescenți este prezentată mai jos (vezi tabelele 1 și 2). Ajustările dozei (creștere sau scădere) până la o doză maximă tolerată din intervalul de doză optimă recomandată ajustată în funcție de greutate, pe baza evaluării clinice a răspunsului și tolerabilității, pot avea loc la orice interval săptămânal după doza inițială.

Monitorizarea în timpul stabilirii treptate a dozei

În timpul stabilirii treptate a dozei, trebuie să se efectueze monitorizarea săptămânală peste depistarea semnelor și simptomelor de somnolență și sedare, hipotensiune arterială și bradicardie.

Monitorizarea continuă

În timpul primului an de tratament, pacientul trebuie să fie evaluat cel puțin la fiecare 3 luni pentru depistarea:

- semnelor și simptomelor de:
 - somnolență și sedare

- hipotensiune arterială
- bradicardie
- creștere în greutate/risc de obezitate

Se recomandă ca în această perioadă să se întrebuițeze aprecierea clinică. Apoi, trebuie să urmeze monitorizarea la 6 luni, cu o monitorizare mai frecventă după orice ajustări ale dozei (vezi pct. 4.4).

Tabelul 1

Programul de stabilire treptată a dozei pentru copiii cu vârsta de 6-12 ani				
Grup de greutate	Săptămân a 1	Săptămân a 2	Săptămân a 3	Săptămân a 4
25 kg și peste Doză max.= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tabelul 2

Programul de stabilire treptată a dozei pentru adolescenți (cu vârsta de 13-17 ani)							
Grup de greutate ^a	Săptă mâna 1	Săptă mâna 2	Săptă mâna 3	Săptă mâna 4	Săptămân a 5	Săptămân a 6	Săptămân a 7
34-41,4 kg Doză max.= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5-49,4 kg Doză max.= 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5-58,4 kg Doză max.= 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg și peste Doză max.= 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a Subiecții adolescenți trebuie să aibă o greutate de cel puțin 34 kg.

^b Adolescenții cu o greutate de 58,5 kg și peste pot fi titrați la o doză de 7 mg/zi după ce subiectul finalizează minim 1 săptămână de terapie la o doză de 6 mg/zi și medicul efectuează o analiză minuțioasă a tolerabilității subiectului și eficacității.

Medicul care alege să utilizeze guanfacină pentru perioade lungi de timp (peste 12 luni) trebuie să reevalueze utilitatea guanfacinei la fiecare 3 luni în primul an și, apoi, cel puțin anual pe baza aprecierii clinice (vezi pct. 4.4) și trebuie să se aibă în vedere perioade de probă fără medicație pentru evaluarea funcționării pacientului în absența farmacoterapiei, preferabil în timpul vacanțelor școlare.

Scăderea treptată a dozei și întreruperea

Pacienții/îngrijitorii trebuie instruiți să nu întrerupă guanfacina fără a se adresa medicului.

La întreruperea administrării Intuniv, doza trebuie redusă treptat, în trepte de maximum 1 mg o dată la 3-7 zile, iar tensiunea arterială și pulsul trebuie monitorizate pentru a minimiza potențialele efecte de retragere, în special creșterea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu privind menținerea eficacității, la trecerea de la guanfacină la placebo, 7 din 158 (4,4%) de subiecți au prezentat creșteri ale tensiunii arteriale la valori de peste 5 mmHg, care au depășit, de asemenea, percentila 95 de vârstă, sex și statură (vezi pct. 4.8 și 5.1).

Doză omisă

În cazul în care o doză este omisă, administrarea dozelor de Intuniv poate fi reluată în ziua următoare. Dacă sunt omise două sau mai multe doze consecutive, se recomandă reluarea stabilirii treptate a dozei pe baza tolerabilității pacientului la guanfacină.

Trecerea de la guanfacină sub altă formă de prezentare

Comprimatele de guanfacină cu eliberare imediată nu trebuie substituite în raport de mg/mg, ca urmare a profilurilor farmacocinetice diferite.

Grupe speciale de pacienți

Adulți și vârstnici

Siguranța și eficacitatea guanfacinei la adulții și vârstnicii cu ADHD nu au fost stabilite și, prin urmare, nu trebuie să se utilizeze la această grupă.

Insuficiență hepatică

Guanfacina este eliminată atât prin ficat, cât și prin rinichi și cel puțin 50% din clearance-ul guanfacinei este hepatic. Reducerea dozei poate fi necesară la pacienții cu diferite grade de insuficiență hepatică.

Impactul insuficienței hepatice asupra farmacocineticii guanfacinei la pacienții pediatrici (copii și adolescenți cu vârsta de 6-17 ani) nu a fost evaluat.

Insuficiență renală

Guanfacina este eliminată atât prin ficat, cât și prin rinichi, aproximativ 30% din medicamentul intact excretându-se în urină. Reducerea dozei poate fi necesară la pacienții cu insuficiență renală severă (RFG 29-15 ml/min) și cu o afecțiune renală în stadiu final (RFG <15 ml/min ori care necesită dializă). Impactul insuficienței renale asupra farmacocineticii guanfacinei la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani) nu a fost evaluat.

Copii cu vârsta sub 6 ani

Intuniv nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta sub 6 ani deoarece eficacitatea și siguranța nu au fost studiate la această categorie de pacienți.

Pacienți tratați cu inhibitori/inductori ai CYP3A4 și CYP3A5

S-a arătat că inhibitorii CYP3A4/5 au un efect semnificativ asupra farmacocineticii guanfacinei, atunci când sunt administrați concomitent. În cazul utilizării concomitente de inhibitori moderați/puternici ai CYP3A4/5 (de exemplu, ketoconazol, suc de grepfrut) sau de inductori puternici ai CYP3A4 (de exemplu, carbamazepină), se recomandă ajustarea dozei (vezi pct. 4.5). În cazul utilizării concomitente de inhibitori puternici și moderați ai CYP3A, se recomandă o reducere cu 50% a dozei de guanfacină. Din cauza variabilității efectului de interacțiune, poate fi necesară titrarea suplimentară a dozei (vezi mai sus). În cazul în care guanfacina se administrează în asociere cu inductori enzimatici puternici, poate fi avută în vedere o retragere pentru creșterea dozei până la o doză zilnică maximă de 7 mg (vezi pct. 4.2), dacă este nevoie. Dacă tratamentul cu inductori este încheiat, se recomandă reluarea stabilirii treptate a dozei pentru a reduce doza de guanfacină pe parcursul săptămânilor următoare (vezi pct. 4.5).

Mod de administrare

Administrare orală.

Intuniv se administrează o dată pe zi, dimineața sau seara. Intuniv nu trebuie sfărâmat, mestecat sau spart înainte de înghițire deoarece acest lucru crește rata de eliberare a guanfacinei.

Tratamentul este recomandat numai pentru copiii care pot înghiți comprimatul fără probleme.

Intuniv se poate administra cu sau fără alimente, dar nu trebuie să se administreze cu mese bogate în grăsimi din cauza expunerii crescute (vezi pct. 5.2).

Intuniv nu trebuie să se administreze împreună cu suc de grepfrut (vezi pct. 4.5).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Hipotensiune arterială, bradicardie și sincopă

Intuniv poate cauza sincopă, hipotensiune arterială și bradicardie. Sincopa poate presupune riscuri de căderi sau accidente, ceea ce poate duce la vătămări grave (vezi pct. 4.8 și 4.7).

Înainte de inițierea tratamentului, starea cardiovasculară a pacientului, inclusiv ritmul cardiac și parametrii de tensiune arterială, antecedentele familiale de deces subit de cauză cardiacă/deces inexplicabil, trebuie evaluată pentru a identifica pacienții expuși unui risc sporit de hipotensiune arterială, bradicardie și prelungirea intervalului QT/risc de aritmie. Monitorizarea ritmului cardiac și a tensiunii arteriale trebuie să continue săptămânal în timpul titrării dozei și stabilizării, precum și la cel puțin 3 luni în primul an, luând în considerare aprecierea clinică. Apoi, trebuie să urmeze monitorizarea la 6 luni, cu o monitorizare mai frecventă după orice ajustare a dozei.

Se recomandă prudență la tratarea cu Intuniv a pacienților care au antecedente de hipotensiune arterială, bloc cardiac, bradicardie sau boală cardiovasculară ori a celor care au antecedente de sincopă sau o afecțiune care îi poate predispune la sincopă, cum sunt hipotensiune arterială, hipotensiune ortostatică, bradicardie sau deshidratare. De asemenea, se recomandă prudență la tratarea cu Intuniv a pacienților care sunt tratați concomitent cu antihipertensive sau alte medicamente care pot reduce tensiunea arterială ori ritmul cardiac sau cele care cresc riscul de sincopă. Pacienților li se va recomanda să consume multe lichide.

Creșterea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace la întrerupere

Tensiunea arterială și pulsul pot crește după întreruperea administrării de Intuniv. În experiența de după punerea pe piață, encefalopatia hipertensivă a fost raportată foarte rar la întreruperea bruscă a administrării Intuniv (vezi pct. 4.8). Pentru a minimiza riscul de creștere a tensiunii arteriale la întrerupere, doza zilnică totală de Intuniv trebuie să fie redusă în trepte de maximum 1 mg o dată la 3-7 zile (vezi pct. 4.2). Tensiunea arterială și pulsul trebuie monitorizate la reducerea dozei de Intuniv sau la întreruperea administrării acestuia.

Intervalul QTc

În cadrul studiilor de fază II-III randomizate, în regim dublu-orb, cu monoterapie, creșterile corespunzătoare ale prelungirii intervalului QT_c care au depășit modificarea față de nivelul inițial cu mai mult de >60 ms cu corecție Fridericia și corecție Bazett au fost de 0 (0,0%) și 2 (0,3%) în rândul pacienților tratați cu placebo și de 1 (0,1%) și 1 (0,1%) în rândul pacienților tratați cu Intuniv. Relevanța clinică a acestei constatări este incertă.

Guanfacina trebuie prescrisă cu prudență la pacienții cu antecedente cunoscute de prelungire a intervalului QT, factori de risc pentru torsada vârfurilor (de exemplu bloc cardiac, bradicardie, hipokaliemie) sau pacienții care iau medicamente cunoscute să prelungească intervalul QT. Acești pacienți trebuie evaluați suplimentar din punct de vedere cardiac pe baza aprecierii clinice (vezi pct. 4.8).

Sedare și somnolență

Intuniv poate cauza somnolență și sedare predominant la începutul tratamentului, iar acest lucru poate dura, de obicei, 2-3 săptămâni și mai mult în unele cazuri. Prin urmare, se recomandă ca pacienții să

fie monitorizați atent săptămânal în timpul titrării dozei și stabilizării (vezi pct. 4.2) și la fiecare 3 luni în timpul primului an, luând în considerare aprecierea clinică. Înainte ca Intuniv să fie utilizat împreună cu orice depresive active la nivel central (cum sunt alcoolul, sedativele, fenotiazinele, barbituricele sau benzodiazepinele), trebuie să se aibă în vedere potențialul de efecte aditive de sedare. Pacienții nu trebuie să consume alcool etilic în timp ce iau Intuniv. Pacienților li se recomandă să nu folosească echipamente grele, să nu conducă vehicule și să nu meargă cu bicicleta până când nu știu cum răspund la tratamentul cu Intuniv (vezi pct. 4.7).

Idei suicidare

Pacienții cu idei sau comportament suicidar(ă) emergent(ă) în timpul tratamentului pentru ADHD trebuie evaluați imediat de către medicul lor. Tratamentul unei afecțiuni psihice subiacente poate fi necesar și trebuie să se aibă în vedere o posibilă modificare a programului de tratament pentru ADHD.

Efecte asupra înălțimii, greutateii și indicelui de masă corporală (IMC)

Copiii și adolescenții tratați cu Intuniv pot manifesta o creștere a valorii IMC. Prin urmare, monitorizarea înălțimii, a greutateii și a IMC trebuie să se efectueze înaintea inițierii terapiei și la fiecare 3 luni în primul an, luând în considerare aprecierea clinică. Apoi, trebuie să urmeze monitorizarea la 6 luni, cu o monitorizare mai frecventă după orice ajustare a dozei.

Excipienți

Intuniv conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficiență de lactază Lapp sau malabsorbție de glucoză-galactoză nu trebuie să ia acest medicament.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Atunci când Intuniv este utilizat concomitent cu inhibitori sau inductori ai CYP3A4/5, concentrațiile plasmatică ale guanfacinei pot fi crescute sau scăzute, ceea ce poate afecta eficacitatea și siguranța Intuniv. Intuniv poate crește concentrațiile plasmatică ale medicamentelor administrate concomitent care sunt metabolizate prin CYP3A4/5 (vezi pct. 4.2, 4.4 și 5.2).

Guanfacina este un substrat *in vitro* al MATE1 și nu poate fi exclusă relevanța clinică a inhibării MATE1. Administrarea concomitentă a guanfacinei și a substraturilor MATE1 poate determina creșterea concentrației plasmatică a acestor medicamente. De asemenea, pe baza studiilor *in vitro*, guanfacina poate fi un inhibitor al OCT1 la concentrațiile maxime din vena portă. Administrarea concomitentă a guanfacinei și a substraturilor OCT1 cu T_{max} similar (de exemplu, metformină) poate determina creșterea C_{max} a acestor medicamente.

Efectul farmacodinamic al Intuniv poate avea un efect aditiv atunci când este administrat împreună cu alte produse despre care se cunoaște că provoacă sedare, hipotensiune arterială sau prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4).

Toate studiile de interacțiune între medicamente au fost efectuate la adulți; cu toate acestea, se preconizează că rezultatul este similar în intervalul de vârstă pediatrică indicat.

Medicamente care prelungesc intervalul QT

Intuniv cauzează o scădere a ritmului cardiac. Dat fiind efectul Intuniv asupra ritmului cardiac, utilizarea concomitentă de Intuniv și medicamente care prelungesc intervalul QT este, în general, nerecomandată (vezi pct. 4.4).

Inhibitori ai CYP3A4 și CYP3A5

Trebuie să se acționeze cu prudență atunci când Intuniv este administrat pacienților care iau ketoconazol și alți inhibitori moderați și puternici ai CYP3A4/5; se propune o scădere a dozei de Intuniv în cadrul intervalului de doză recomandat (vezi pct. 4.2). Administrarea concomitentă de Intuniv și inhibitori moderați și puternici ai CYP3A4/5 crește concentrațiile plasmatică ale guanfacinei și riscul de reacții adverse cum sunt hipotensiunea arterială, bradicardia și sedarea. S-a înregistrat o creștere substanțială a ratei și amplitudinii expunerii la guanfacină atunci când a fost administrată împreună cu ketoconazol; concentrațiile plasmatică maxime ale guanfacinei (C_{max}) și expunerea (ASC)

au crescut de 2 și, respectiv, 3 ori. Alți inhibitori ai CYP3A4/5 pot avea un efect comparabil; consultați tabelul 3 pentru o listă a exemplurilor de inhibitori moderați și puternici ai CYP3A4/5 (această listă nu este definitivă).

Inductori ai CYP3A4

Atunci când pacienții iau Intuniv concomitent cu un inductor al CYP3A4, se propune o creștere a dozei de Intuniv în cadrul intervalului de doză recomandat (vezi pct. 4.2). S-a înregistrat o scădere semnificativă a ratei și amplitudinii expunerii la guanfacină atunci când a fost administrată concomitent cu rifampicină, un inductor al CYP3A4. Concentrațiile plasmatice maxime (C_{max}) și expunerea (ASC) guanfacinei au scăzut cu 54% și, respectiv, 70%. Alți inductori ai CYP3A4 pot avea un efect comparabil; consultați tabelul 3 pentru o listă a exemplurilor de inductori ai CYP3A4/5 (această listă nu este definitivă).

Tabelul 3

Inhibitori moderați ai CYP3A4/5	Inhibitori puternici ai CYP3A4/5	Inductori ai CYP3A4
Aprepitant	Boceprevir	Bosentan
Atazanavir	Cloramfenicol	Carbamazepină
Ciprofloxacina	Claritromicina	Efavirenz
Crizotinib	Indinavir	Etravirină
Diltiazem	Itraconazol	Modafinil
Eritromicina	Ketoconazol	Nevirapină
Fluconazol	Posaconazol	Oxcarbazepină
Fosamprenavir	Ritonavir	Fenobarbital
Imatinib	Saquinavir	Fenitoină
Verapamil	Suboxonă	Primidonă
Suc de greșfrut	Telaprevir	Rifabutin
	Telitromicina	Rifampicina
		Sunătoare
<i>Vezi pct. 4.2 pentru recomandări suplimentare privind administrarea dozelor</i>		

Acid valproic

Administrarea concomitentă de Intuniv și acid valproic poate duce la creșterea concentrațiilor de acid valproic. Mecanismul acestei interacțiuni este necunoscut, cu toate că atât guanfacina, cât și acidul valproic sunt metabolizate prin glucuronoconjugare, ceea ce poate rezulta în inhibare competitivă. Atunci când Intuniv este administrat concomitent cu acid valproic, pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea potențialelor efecte aditive asupra sistemului nervos central (SNC) și trebuie să se aibă în vedere monitorizarea concentrațiilor serice de acid valproic. Ajustările dozei de acid valproic și Intuniv pot fi indicate atunci când acestea sunt administrate concomitent.

Medicamente antihipertensive

Trebuie să se acționeze cu prudență atunci când Intuniv este administrat concomitent cu medicamente antihipertensive, din cauza potențialului de efecte farmacodinamice aditive, cum sunt hipotensiunea arterială și sincopa.

Medicamente care deprimă SNC

Trebuie să se acționeze cu prudență atunci când Intuniv este administrat concomitent cu medicamente care deprimă SNC (de exemplu, alcool, sedative, hipnotice, benzodiazepine, barbiturice și antipsihotice) din cauza potențialului de efecte farmacodinamice aditive cum sunt sedarea și somnolența.

Metilfenidat oral

În cadrul unui studiu de interacțiuni medicamentoase, s-a arătat că nici Intuniv, nici metilfenidatul HCl cu eliberare prelungită prin sistem oral cu eliberare osmotică (SOEO) nu afectează farmacocinetica altor medicamente, atunci când sunt administrate în asociere.

Lisdexamfetamină dimesilat

În cadrul unui studiu de interacțiuni medicamentoase, administrarea de Intuniv în asociere cu lisdexamfetamina dimesilat a indus o creștere de 19% a concentrațiilor plasmatice maxime ale guanfacinei, în timp ce expunerea (ASC) a crescut cu 7%. Nu se preconizează ca aceste mici modificări să aibă semnificație clinică. În cadrul acestui studiu, nu a fost observat niciun efect asupra expunerii la d-amfetamină după asocierea dintre Intuniv și lisdexamfetamină dimesilat.

Interacțiuni cu alimentele

Intuniv nu trebuie administrat împreună cu mesele bogate în grăsimi din cauza creșterii expunerii, întrucât s-a arătat că mesele bogate în grăsimi au un efect semnificativ asupra absorbției guanfacinei.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea guanfacinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

Intuniv nu este recomandat în timpul sarcinii și la femei aflate la vârsta fertilă care nu utilizează măsuri contraceptive.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă guanfacina și metaboliții acesteia se excretă în laptele uman.

Datele farmacodinamice și toxicologice la animale au evidențiat excreția guanfacinei și metaboliților acesteia în lapte (vezi pct. 5.3). Prin urmare, nu se poate exclude un risc pentru sugarul alăptat.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Intuniv având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Datele provenite din utilizarea guanfacinei la oameni privind efectul asupra fertilității sunt inexistente sau limitate.

Studiile la animale indică un efect asupra fertilității masculine (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Intuniv poate cauza amețală și somnolență. Aceste efecte apar predominant la începutul tratamentului și pot apărea mai puțin frecvent pe măsura ce tratamentul continuă. S-a observat, de asemenea, sincopa. Acesta poate avea influență moderată până la severă asupra capacității de a conduce vehicule, de a folosi utilaje sau de a merge cu bicicleta. Pacienții trebuie avertizați cu privire la aceste posibile efecte și trebuie sfătuiți ca, în cazul în care sunt afectați, să evite aceste activități (vezi pct. 4.4).

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În setul de date din studiile clinice controlate, în regim dublu orb și în regim deschis cu Intuniv, reacțiile adverse raportate cel mai frecvent (foarte frecvente) includ somnolență (40,6%), cefalea (27,4%), fatigabilitate (18,1%), durere abdominală superioară (12,0%) și sedare (10,2%). Reacțiile adverse grave raportate cel mai frecvent includ hipotensiune arterială (3,2%), creștere în greutate (2,9%), bradicardie (1,5%) și sincopă (mai puțin frecvente) (0,7%). Reacțiile adverse de somnolență și

sedare au apărut predominant la începutul tratamentului și pot dura, de obicei, 2-3 săptămâni și mai mult în unele cazuri.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Următorul tabel prezintă toate reacțiile adverse pe baza studiilor clinice și a raportării spontane. Toate reacțiile adverse provenite din experiența de după punerea pe piață sunt scrise cu caractere *cursive*.

Următoarele definiții se aplică terminologiei privind frecvența utilizată în continuare:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$)

Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$)

Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$)

Foarte rare ($< 1/10000$)

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile).

Tabelul 4. Reacții adverse raportate la Intuniv	
Aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență
Reacție adversă la medicament	
Tulburări ale sistemului imunitar	
Hipersensibilitate	Mai puțin frecvente
Tulburări metabolice și de nutriție	
Scăderea poftei de mâncare	Frecvente
Tulburări psihice	
Depresie	Frecvente
Anxietate	Frecvente
Labilitate afectivă	Frecvente
Insomnie	Frecvente
Insomnie mediană	Frecvente
Coșmaruri	Frecvente
Agitație	Mai puțin frecvente
Halucinații	Mai puțin frecvente
Tulburări ale sistemului nervos	
Somnolență	Foarte frecvente
Cefalee	Foarte frecvente
Sedare	Frecvente
Amețeală	Frecvente
Letargie	Frecvente
Convulsii	Mai puțin frecvente
Sincopă/pierderea cunoștinței	Mai puțin frecvente
Amețeală posturală	Mai puțin frecvente
Hipersomnie	Rare
Tulburări cardiace	
Bradycardie	Frecvente
Bloc atrioventricular de gradul întâi	Mai puțin frecvente
<i>Tahicardie</i>	<i>Mai puțin frecvente</i>
Aritmie sinusală	Mai puțin frecvente
Tulburări vasculare	
Hipotensiune arterială	Frecvente
Hipotensiune arterială ortostatică	Frecvente
Paloare	Mai puțin frecvente

Tabelul 4. Reacții adverse raportate la Intuniv	
Aparate, sisteme și organe	Categoria de frecvență
Reacție adversă la medicament	
Hipertensiune arterială	Rare
Encefalopatie hipertensivă	Foarte rare
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale	
Astm	Mai puțin frecvente
Tulburări gastro-intestinale	
Durere abdominală	Foarte frecvente
Vărsături	Frecvente
Diaree	Frecvente
Greață	Frecvente
Constipație	Frecvente
Disconfort abdominal/gastric	Frecvente
Xerostomie	Frecvente
Dispepsie	Mai puțin frecvente
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	
Erupție cutanată tranzitorie	Frecvente
Prurit	Mai puțin frecvente
Tulburări renale și ale căilor urinare	
Enurezis	Frecvente
Polakiurie	Mai puțin frecvente
Tulburări ale aparatului genital și sânului	
Disfuncție erectilă	Cu frecvență necunoscută
Tulburări generale	
Oboseală	Foarte frecvente
Iritabilitate	Frecvente
Astenie	Mai puțin frecvente
Durere toracică	Mai puțin frecvente
Stare generală de rău	Rare
Investigații diagnostice	
Tensiune arterială mică	Frecvente
Creștere în greutate	Frecvente
Tensiune arterială mare	Mai puțin frecvente
Ritm cardiac scăzut	Mai puțin frecvente
Alanin aminotransferază crescută	Mai puțin frecvente

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Somnolență/sedare, hipotensiune arterială, bradicardie și sincopă

În cadrul populației grupate de pacienți tratați cu guanfacină, somnolența sau sedarea a apărut la 40,6% și sedarea la 10,2% din pacienții tratați cu guanfacină. Bradicardia a apărut la 1,5%, hipotensiunea arterială la 3,2% și sincopa a apărut la 0,7% din totalul pacienților tratați cu guanfacină. Apariția somnolenței/sedării și hipotensiunii arteriale a fost mai semnificativă în primele câteva săptămâni de tratament, ulterior diminuându-se treptat.

Efecte asupra înălțimii, greutatei și indicelui de masă corporală (IMC)

Urmărirea atentă a greutatei sugerează faptul că pacienții copii și adolescenți care au luat Intuniv în cadrul studiului (adică, tratament de 7 zile pe săptămână pe parcursul anului) au demonstrat o

modificare medie normalizată în funcție de vârstă și sex față de nivelul inițial al percentilei IMC de 4,3 pe parcursul unui an (percentilele medii la nivelul inițial și la 12 luni au fost de 68,3 și, respectiv, de 73,1). În consecință, ca parte a monitorizării de rutină, înălțimea, greutatea și IMC trebuie să fie monitorizate la începutul tratamentului și la fiecare 3 luni în timpul primului an, apoi la 6 luni, având în vedere aprecierea clinică și menținerea unei diagrame de creștere.

Studiu amănunțit privind QT/QTc

Efectul a 2 niveluri de doză de guanfacină cu eliberare imediată (4 mg și 8 mg) asupra intervalului QT a fost evaluat în cadrul unui studiu încrucișat, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo și activ, efectuat la adulți sănătoși. O creștere aparentă a valorii medii a QTc a fost observată pentru ambele doze. Această constatare nu are relevanță clinică cunoscută.

În cadrul studiilor de fază II-III randomizate, în regim dublu-orb, cu monoterapie, creșterile corespunzătoare ale prelungirii intervalului QTc care au depășit modificarea față de nivelul inițial cu mai mult de 60 ms cu corecție Fridericia și corecție Bazett au fost de 0 (0,0%) și 2 (0,3%) în rândul pacienților tratați cu placebo și de 1 (0,1%) și 1 (0,1%) în rândul pacienților tratați cu Intuniv. Relevanța clinică a acestei constatări este incertă.

Creșterea tensiunii arteriale și a frecvenței cardiace la întreruperea administrării Intuniv

Tensiunea arterială și pulsul pot crește după întreruperea administrării de Intuniv. În experiența de după punerea pe piață, encefalopatia hipertensivă a fost raportată foarte rar la întreruperea bruscă a administrării Intuniv (vezi pct. 4.4).

Într-un studiu privind menținerea eficacității la copii și adolescenți, la întreruperea administrării Intuniv au fost observate creșteri ale tensiunii arteriale medii, sistolice și diastolice, de aproximativ 3 mmHg, respectiv 1 mmHg, față de valoarea inițială. Cu toate acestea, la nivel individual pot apărea creșteri mai mari decât cele reflectate de modificările medii. Modificările tensiunii arteriale au fost observate la unele persoane la sfârșitul perioadei de urmărire, care a avut o durată cuprinsă între 3 și 26 de săptămâni după ultima doză (vezi pct. 4.2 și 5.1).

Pacienți adulți

Intuniv nu a fost studiat la adulți cu ADHD.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Semnele și simptomele supradozajului pot include hipotensiune arterială, hipertensiune arterială inițială, bradicardie, letargie și depresie respiratorie. Instabilitatea hemodinamică a fost, de asemenea, asociată cu un supradozaj al guanfacinei de 3 ori mai mare decât doza zilnică recomandată. Gestionarea supradozajului cu Intuniv trebuie să includă monitorizarea și tratamentul acestor semne și simptome.

Copiii și adolescenții (cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani, inclusiv) care manifestă letargie trebuie monitorizați pentru depistarea apariției toxicității mai grave, inclusiv comă, bradicardie și hipotensiune arterială, timp de până la 24 de ore, din cauza posibilității de declanșare întârziată a acestor simptome.

Tratamentul supradozajului poate include lavaj gastric dacă se efectuează curând după ingerare. Cărbunele activ poate fi util în limitarea absorbției. Guanfacina nu este dializabilă în cantități semnificative din punct de vedere clinic (2,4%).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Antihipertensive, agenți antiadrenergici cu acțiune la nivel central Codul ATC: C02AC02.

Mecanism de acțiune

Guanfacina este un agonist selectiv al receptorului alfa_{2A}-adrenergic, ceea ce înseamnă că are o afinitate de 15-20 mai mare pentru acest subtip de receptor decât pentru subtipurile alfa_{2B} sau alfa_{2C}. Guanfacina este un non-stimulant. Modul de acțiune al guanfacinei în ADHD nu este complet stabilit. Cercetarea preclinică sugerează că guanfacina modulează semnalizarea din cortexul prefrontal și ganglionul bazal, prin modificarea directă a transmisiei sinaptice a noradrenalinei la receptorii alfa 2-adrenergici.

Efecte farmacodinamice

Guanfacina este un agent antihipertensiv cunoscut. Prin stimularea receptorilor alfa_{2A}-adrenergici, guanfacina reduce impulsurile nervului simpatic provenite de la centrul vasomotor către inimă și vasele sanguine. Acest lucru duce la o scădere a rezistenței vasculare periferice și tensiunii arteriale, precum și la o reducere a ritmului cardiac.

Eficacitate și siguranță clinică

Efectele guanfacinei în tratamentul ADHD a fost examinat în cadrul a 5 studii controlate la copii și adolescenți (cu vârsta de 6 până la 17 ani), 3 studii controlate de scurtă durată la copii și adolescenți cu vârsta de 6 până la 17 ani, 1 studiu controlat de scurtă durată la adolescenți cu vârsta de 13 până la 17 ani și 1 studiu de retragere randomizat la copii și adolescenți cu vârsta de 6-17 ani, toți aceștia întrunind criteriile DSM-IV-TR pentru ADHD. Majoritatea pacienților au atins o doză optimizată cuprinsă între 0,05-0,12 mg/kg/zi.

337 de pacienți cu vârsta de 6-17 ani au fost evaluați în cadrul studiului-pivot de fază 3 SPD503-316, pentru a evalua siguranța și eficacitatea administrării unei doze zilnice (copii: 1-4 mg/zi, adolescenți: 1-7 mg/zi). În cadrul acestui studiu de titrare a dozei cu durata de 12 săptămâni (6-12 ani) sau 15 săptămâni (13-17 ani), randomizat, dublu-orb, cu grupuri paralele, cu referință placebo și activă (atomoxetină), guanfacina a demonstrat o eficacitate semnificativ mai mare decât a placebo asupra simptomelor de ADHD, pe baza evaluărilor investigatorului pe Scala de evaluare pentru ADHD (ADHD-RS). Scala de evaluare pentru ADHD este un instrument de măsurare a simptomelor centrale de ADHD. Rezultatele privind criteriul de evaluare primar al studiului sunt prezentate în Tabelul 5.

Tabelul 5. Rezumatul eficacității primare pentru studiul SPD503-316: ADHD-RS-IV

Grupuri de tratament	N	Scor ADHD-RS-IV inițial (AS)	Modificarea față de nivelul inițial (AS)	Diferența față de placebo (În 95%) <i>Mărimea efectului</i>	Responde nți	Diferența față de placebo (În 95%)
Guanfacină	114	43,1 (5,5)	-23,9 (12,4)	-8,9 (-11,9, -5,8)	64,3%	21,9% (9,2; 34,7)
Atomoxetină	112	43,7 (5,9)	-18,6 (11,9)	-3,8 (-6,8, -0,7)	55,4%	13,0% (0,0; 26,0)
Placebo	111	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	Nu este cazul	42,3%	Nu este cazul

Rezultatele criteriilor de evaluare secundare au fost concordante cu cele ale criteriului de evaluare primar. Procentajele de subiecți care au întrunit criteriile de răspuns (o reducere $\geq 30\%$ față de nivelul inițial a scorului total al ADHD-RS-IV și o valoare CGI-I de 1 sau 2) au fost de 64,3% pentru guanfacină, 55,4% pentru atomoxetină și 42,3% pentru placebo. Guanfacina a demonstrat o îmbunătățire semnificativă a învățării, funcționării școlare și funcționării familiale, măsurate prin scorul WFIRS-P.

În plus, un studiu de optimizare a dozei, cu durata de 15 săptămâni, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo (SPD503-312) a fost desfășurat la adolescenți cu vârsta de 13-17 ani (n=314) pentru a confirma eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea guanfacinei (1-7 mg/zi) în tratamentul ADHD. Guanfacina a demonstrat o îmbunătățire semnificativ mai mare a scorului total ADHD-RS-IV comparativ cu subiecții cărora li s-a administrat placebo. Pacienții tratați cu guanfacină au avut o stare mai bună semnificativ statistic în ceea ce privește rezultatul funcțional, așa cum a fost măsurat de impresia clinică globală a severității (CGI-S) la criteriul final de evaluare, comparativ cu pacienții tratați cu placebo. Superioritatea (semnificația statistică) față de placebo în ceea ce privește domeniul familie și școală și cel de învățare ale scorului WFIRS-P nu a fost stabilită în cadrul acestui studiu.

Studiul (SPD503-315) a fost un studiu de menținere de lungă durată a eficacității, cu durata de 41 săptămâni, care a inclus o fază în regim deschis (până la 13 săptămâni), urmată de o fază de retragere în regim dublu-orb, controlată cu placebo, randomizată (până la 26 de săptămâni), desfășurat la copii și adolescenți (cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani, inclusiv) (n=526 în faza în regim deschis și n=315 în faza de retragere în regim dublu-orb, randomizată) pentru a evalua eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea administrării unei doze zilnice de guanfacină (copii: 1-4 mg/zi, adolescenți: 1-7 mg/zi) în tratamentul ADHD. Guanfacina fost superioară față de placebo în întreținerea de lungă durată a tratamentului la copiii și adolescenții cu ADHD, conform măsurătorii prin eșecurile de tratament cumulate (49,3% pentru Intuniv și 64,9% pentru placebo, $p=0,006$). Eșecul de tratament a fost definit drept o creștere $\geq 50\%$ a scorului total ADHD-RS-IV și o creștere ≥ 2 puncte a scorului CGI-S comparativ cu scorurile respective la vizita inițială în regim dublu-orb. La sfârșitul tratamentului în regim dublu-orb, o proporție semnificativ mai mare de subiecți din grupul cu guanfacină, comparativ cu grupul cu placebo, prezentau o stare de sănătate mintală normală sau la limita bolii, conform măsurării prin impresia clinică globală asupra severității (CGI-S), care include evaluarea funcționării. Superioritatea (semnificația statistică) față de placebo în ceea ce privește domeniul de familie și școală și cel de învățare ale scorului WFIRS-P nu a fost stabilită în mod consecvent în cadrul acestui studiu.

Rezultate similare pentru eficacitatea guanfacinei în tratamentul ADHD au fost stabilite în cadrul a 2 studii cu monoterapie, randomizate, în regim dublu-orb, controlate cu placebo, cu doză fixă (interval de 1-4 mg/zi) la pacienți pediatrici (copii și adolescenți cu vârsta de 6-17 ani, inclusiv). Studiile SPD503-301 și SPD503-304 au durat 8 și, respectiv, 9 săptămâni, ambele desfășurându-se în Statele Unite ale Americii. Guanfacina a demonstrat o îmbunătățire semnificativ mai mare, comparativ cu placebo, în ceea ce privește modificarea față de nivelul inițial la evaluarea de la finalul tratamentului a scorului Scalei de evaluare pentru ADHD (ADHD-RS-IV) în ambele studii (reducere ajustată la placebo în intervalul mediu al celor mai mici pătrate (LS) de la 5,4 la 10,0, $p<0,02$).

Studiul SPD503-314 a fost desfășurat la copii cu vârsta de 6-12 ani pentru a evalua eficacitatea administrării unei doze zilnice de guanfacină (1-4 mg), dimineața sau seara. Acesta a fost un studiu de optimizare a dozei, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu durata de 9 săptămâni, desfășurat în Statele Unite ale Americii și Canada. Simptomele de ADHD au fost evaluate drept modificarea față de nivelul inițial în săptămâna 8 (evaluarea de la finalul tratamentului) a scorurilor totale ale Scalei de evaluare pentru ADHD (ADHD-RS-IV). Guanfacina a demonstrat o îmbunătățire semnificativ mai mare comparativ cu placebo, indiferent de ora administrării (dimineața sau seara) (diferența medie LS ajustată la placebo de -9,4 și, respectiv, -9,8 pentru administrarea dozei dimineața și seara, $p<0,001$).

Administrarea concomitentă cu psihostimulante

Efectul administrării concomitente cu psihostimulante a fost examinat în cadrul unui studiu cu terapie suplimentară la subiecții cu răspuns parțial la psihostimulante. Studiul a fost unul de optimizare a dozei, multicentric, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu durata de 9 săptămâni. Acesta a

fost conceput pentru a evalua eficacitatea și siguranța guanfacinei (1, 2, 3 și 4 mg/zi), atunci când este administrată concomitent cu psihostimulante cu acțiune de lungă durată (amfetamină, lisdexamfetamină, metilfenidat, dexmetilfenidat) la copiii și adolescenții cu vârsta de 6-17 ani, diagnosticați cu ADHD și un răspuns parțial, suboptim la psihostimulante. Răspunsul suboptim a fost definit drept un scor total ADHD-RS-IV ≥ 24 și un scor CGI-S ≥ 3 la selecție și la momentul inițial. Evaluarea eficacității primare a fost scorul total ADHD-RS-IV.

Rezultatele au arătat că pacienții tratați cu guanfacină ca medicație suplimentară au prezentat o ameliorare mai semnificativă a ADHD-RS-IV comparativ cu cei tratați cu placebo ca medicație suplimentară (20,7 (12,6) puncte față de 15,9 (11,8); diferență: 4,9 Î 95% 2,6; 7,2). Nu au fost observate diferențe de vârstă în ceea ce privește răspunsul pe ADHD-RS-IV.

ADHD cu studiul simptomelor opoziționale

Studiul SPD503-307 a fost un studiu de optimizare a dozei, dublu-orb, randomizat, controlat cu placebo, cu durata de 9 săptămâni, cu guanfacină (1-4 mg/zi), desfășurat la copii cu vârsta de 6-12 ani, cu ADHD și simptome opoziționale (n=217). Simptomele opoziționale au fost evaluate drept modificarea față de momentul inițial la criteriul final de evaluare a scorului la subscala opozițională din cadrul Scalei Conners de evaluare de către părinți – forma lungă revizuită (CPRS-R:L). Rezultatele indică reduceri medii semnificative statistic ($p \leq 0,05$) mai mari față de momentul inițial la criteriul final de evaluare (indicând ameliorarea) ale scorurilor subscalei CPRS-R:L în grupul cu guanfacină, comparativ cu placebo (10,9 puncte față de 6,8 pentru guanfacină față de placebo), iar mărimea efectului a fost de 0,6 ($p < 0,001$). Aceste reduceri reprezintă o reducere procentuală de 56% față de 33% pentru guanfacină față de placebo.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție

Guanfacina este absorbită imediat, concentrațiile plasmatice maxime fiind atinse la aproximativ 5 ore după administrarea orală la pacienții pediatrici (copii și adolescenți cu vârsta de 6-17 ani, inclusiv). La adulți, expunerea medie la guanfacină a crescut ($C_{max} \sim 75\%$ și $ASC \sim 40\%$) atunci când Intuniv a fost administrat împreună cu o masă bogată în grăsimi, comparativ cu administrarea pe nemâncate (vezi pct. 4.2).

Distributie

Guanfacina se leagă moderat de proteinele plasmatice (aproximativ 70%), independent de concentrația de medicament.

Metabolizare

Guanfacina este metabolizată prin oxidarea mediată de CYP3A4/5, cu reacții de fază II ulterioare de sulfatare și glucuronidare. Metabolitul circulant major este sulfatul de 3-OH-guanfacină, care nu prezintă activitate farmacologică.

Guanfacina este un substrat al CYP3A4 și CYP3A5, iar expunerea este afectată de inductorii și inhibitorii CYP3A4 și CYP3A5. În microzomii hepatici umani, guanfacina nu a inhibat activitățile altor izoenzime majore ale citocromului P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 sau CYP3A5); de asemenea, nu se preconizează ca guanfacina să fie un inductor al CYP3A, CYP1A2 și CYP2B.

Transportori

Pe baza studiilor *in vitro*, guanfacina este un substrat al OCT1 și OCT2, dar nu al BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 sau MATE2. Guanfacina nu este un inhibitor al BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 sau MATE2K, dar este un inhibitor al MATE1 și poate fi un inhibitor al OCT1 la concentrațiile maxime din vena portă.

Eliminare

Guanfacina este eliminată de rinichi prin filtrare și secreție activă și de ficat. Secreția renală activă este mediată de transportorul OCT2. Excreția renală este calea de eliminare majoră (80%), medicamentul

principal însemnând 30% din radioactivitatea urinară. Metaboliții urinari majori au fost 3-hidroxi-guanfacină glucuronid, guanfacină dihidrodiol, 3-hidroxi-guanfacină sulfat. Timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare al guanfacinei este de aproximativ 18 ore.

Farmacocinetica guanfacinei este similară la pacienții copii (cu vârsta de 6 până la 12 ani) și la cei adolescenți (cu vârsta de 13 până la 17 ani) cu ADHD, precum și la voluntarii adulți sănătoși.

Grupe speciale de pacienți

Nu s-au efectuat studii cu Intuniv la copii cu ADHD cu vârsta sub 6 ani.

Expunerea sistemică la guanfacină este similară la bărbații și la femeile cărora li se administrează aceeași doză în mg/kg.

Nu s-au efectuat studii farmacocinetice formale privind rasa. Nu există dovezi ale vreunui impact al etniei asupra farmacocineticii Intuniv.

5.3 Date preclinice de siguranță

Nu s-a observat niciun efect carcinogen al guanfacinei în cadrul studiilor cu durata de 78 de săptămâni, desfășurate pe șoareci cu doze de până la 10 mg/kg/zi. O creștere semnificativă a incidenței adenoamelor insulei pancreatice s-a observat la șobolanii masculi tratați cu guanfacină 5 mg/kg/zi timp de 102 săptămâni, dar nu și la femelele de șobolan. Relevanța clinică este necunoscută.

Guanfacina nu a fost genotoxică într-o varietate de modele de testare, inclusiv testul Ames și un test de aberație cromozomială *in vitro*.

Toxicitatea generală observată la animale (șobolan, câine) după tratamentul cu guanfacină a inclus prelungirea intervalului QT necorectat (inimă), atrofierea splinei și scăderea numărului de celule sanguine albe, afectarea ficatului – inclusiv creșterea nivelurilor bilirubinei și ALT, iritarea și inflamarea intestinelor, creșterea nivelurilor creatininei și azotului uric sanguin (rinichi), încheșurarea corneei (ochi) numai la șobolan și șoarece, infiltrarea macrofagelor alveolare și pneumonită, precum și spermatogeneză redusă.

Nu s-au observat efecte adverse în cadrul unui studiu de fertilitate pe femele de șobolan cu doze de până la 22 de ori mai mari decât doza maximă recomandată la om, exprimată ca raport mg/m².

Fertilitatea masculilor a fost afectată la 8 mg/kg/zi, cea mai scăzută doză testată, echivalentă cu de 10,8 ori doza maximă recomandată la om, de 0,12 mg/kg, exprimată ca raport mg/m². Din cauza absenței datelor toxicocinetice corespunzătoare, comparația cu expunerea clinică la om nu a fost posibilă.

Guanfacina a prezentat toxicitate asupra dezvoltării embriofetale la șoareci și șobolani (NOAEL 0,5 mg/kg/zi) și la iepuri (NOAEL 3,0 mg/kg/zi), în prezența toxicității materne. Din cauza absenței datelor toxicocinetice corespunzătoare, comparația cu expunerea clinică la om nu a fost posibilă.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Hipromeloză 2208
Copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil
Lactoză monohidrat
Povidonă
Crospovidonă tip A
Celuloză microcristalină
Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Laurilsulfat de sodiu
Polisorbat 80
Acid fumaric
Dibehenat de glicerol

În plus, comprimatele de 3 mg și 4 mg includ

Indigo carmin E 132
Oxid galben de fer E 172

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blister format din 2 straturi, un film transparent termoformabil rigid care este laminat cu PCTFE pe un suport din PVC pe care este lipită o folie din aluminiu penetrabilă. Blisterele sunt incluse în cutii de carton.

Dimensiunile ambalajului de Intuniv 1 mg: 7 sau 28 comprimate.

Dimensiunile ambalajului de Intuniv 2 mg: 7, 28 sau 84 comprimate.

Dimensiunile ambalajului de Intuniv 3 mg: 28 sau 84 comprimate.

Dimensiunile ambalajului de Intuniv 4 mg: 28 sau 84 comprimate.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Intuniv 1 mg comprimate

EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg comprimate

EU/1/15/1040/003-005

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

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 17 septembrie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța

Cerințele pentru depunerea rapoartelor periodice actualizate privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

Deținătorul autorizației de punere pe piață trebuie să depună primul raport periodic actualizat privind siguranța pentru acest medicament în decurs de 6 luni după autorizare.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

• Planul de management al riscului (PMR)

DAPP se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR-ul aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR-ului.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

• Măsuri suplimentare de reducere la minimum a riscului

1. Înainte de lansarea pe piață a Intuniv în fiecare stat membru, deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) trebuie să se pună de acord privind conținutul și formatul programului educativ, inclusiv suporturile de comunicare, modalitățile de distribuție și orice alte aspecte ale programului, cu autoritatea națională competentă.

2. DAPP se va asigura că, în urma discuțiilor și acordului cu autoritățile naționale competente din fiecare stat membru în care Intuniv este lansat, toți profesioniștii din domeniul sănătății care se anticipează că vor prescrie Intuniv sunt informați prin intermediul unei scrisori de notificare pentru a li se oferi accesul la/a li se furniza următoarele:

- Rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) și Prospectul

- Material educativ (inclusiv lista de verificare pentru prescriptori) adresat profesioniștilor din domeniul sănătății

Materialul educativ și Lista de verificare pentru prescriptori vor conține următoarele mesaje principale:

- Informații cu privire la riscurile asociate Intuniv: bradicardie, sincopă, hipotensiune arterială/tensiune arterială mică, creșterea tensiunii arteriale la întreruperea tratamentului, evenimente sedative și creștere în greutate,
 - lista de verificare înainte de inițierea tratamentului cu Intuniv, pentru a identifica pacienții care prezintă un risc de reacții adverse grave,
 - lista de verificare pentru monitorizarea continuă și gestionarea siguranței pacienților, inclusiv faza de titrare în timpul tratamentului cu Intuniv,
 - diagrama pentru monitorizarea continuă (semne vitale, înălțime, greutate) a pacienților în timpul tratamentului cu Intuniv,
 - Listă de verificare pentru întreruperea administrării guanfacinei, inclusiv pentru monitorizarea tensiunii arteriale și a pulsului pacienților în timpul reducerii treptate a dozei.
- **Obligații pentru îndeplinirea măsurilor post-autorizare**

DAPP trebuie să finalizeze în intervalul de timp specificat, următoarele măsuri:

Descriere	Data de finalizare
SHP503-401: Pentru a investiga siguranța de lungă durată (în special efectele asupra funcției neurocognitive) a Intuniv la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6 și 17 ani cu ADHD, DAPP trebuie să desfășoare și să depună rezultatele unui studiu de siguranță comparativ, în conformitate cu un protocol agreeat.	Depunerea raportului final al studiului: 31 ianuarie 2022

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Intuniv 1 mg comprimate cu eliberare prelungită
Guanfacină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține hidrociorură de guanfacină, echivalentă cu guanfacină 1 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate cu eliberare prelungită
28 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A se înghiți comprimatul întreg. A nu se mesteca, diviza sau sfărâma.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1040/001 7 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/15/1040/002 28 comprimate cu eliberare prelungită

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Intuniv 1 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Intuniv 1 mg comprimate cu eliberare prelungită

Guanfacină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (ca sigla DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Intuniv 2 mg comprimate cu eliberare prelungită
Guanfacină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține hidrociorură de guanfacină, echivalentă cu guanfacină 2 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

7 comprimate cu eliberare prelungită
28 comprimate cu eliberare prelungită
84 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A se înghiți comprimatul întreg. A nu se mesteca, diviza sau sfărâma.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1040/003 7 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/15/1040/004 28 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/15/1040/005 84 comprimate cu eliberare prelungită

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Intuniv 2 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Intuniv 2 mg comprimate cu eliberare prelungită

Guanfacină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (ca sigla DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Intuniv 3 mg comprimate cu eliberare prelungită
Guanfacină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține hidrociorură de guanfacină, echivalentă cu guanfacină 3 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate cu eliberare prelungită
84 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A se înghiți comprimatul întreg. A nu se mesteca, diviza sau sfărâma.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1040/006 28 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/15/1040/007 84 comprimate cu eliberare prelungită

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Intuniv 3 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Intuniv 3 mg comprimate cu eliberare prelungită

Guanfacină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (ca sigla DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Intuniv 4 mg comprimate cu eliberare prelungită
Guanfacină

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare comprimat conține hidrociorură de guanfacină, echivalentă cu guanfacină 4 mg.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține și lactoză. **Vezi prospectul pentru informații suplimentare.**

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

28 comprimate cu eliberare prelungită
84 comprimate cu eliberare prelungită

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.

Administrare orală.

A se înghiți comprimatul întreg. A nu se mesteca, diviza sau sfărâma.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Irlanda

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/15/1040/008 28 comprimate cu eliberare prelungită
EU/1/15/1040/009 84 comprimate cu eliberare prelungită

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală.

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Intuniv 4 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

**MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE BLISTER SAU PE FOLIE
TERMOSUDATĂ**

BLISTERE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Intuniv 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

Guanfacină

2. NUMELE DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (ca sigla DAPP)

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Intuniv 1 mg comprimate cu eliberare prelungită

Intuniv 2 mg comprimate cu eliberare prelungită

Intuniv 3 mg comprimate cu eliberare prelungită

Intuniv 4 mg comprimate cu eliberare prelungită

Guanfacină

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.
- Acest prospect a fost scris ca și când ar fi citit de persoana care ia medicamentul. Dacă dați acest medicament copilului dumneavoastră, vă rugăm să înlocuiți „dumneavoastră” cu „copilul dumneavoastră” în întregul prospect.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Intuniv și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Intuniv
3. Cum să luați Intuniv
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Intuniv
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Intuniv și pentru ce se utilizează

Ce este Intuniv

Intuniv conține substanța activă guanfacină. Acest medicament aparține unei clase de medicamente care influențează activitatea creierului. Acest medicament poate ajuta la îmbunătățirea atenției dumneavoastră, a concentrării și la reducerea impulsivității și hiperactivității.

Pentru ce se utilizează Intuniv

Acest medicament este utilizat pentru a trata tulburarea de hiperactivitate/deficit de atenție (ADHD) la copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 6-17 ani pentru care medicația stimulantă curentă nu este corespunzătoare și/sau medicația curentă nu controlează în mod adecvat simptomele de ADHD.

Medicamentul este administrat ca parte a unui program de tratament, care include de obicei următoarele:

- terapie psihologică
- terapie educațională
- terapie socială

Dacă după ce luați acest medicament timp de aproximativ 6 săptămâni nu vă simțiți mai bine sau vă simțiți mai rău și foarte somnoros sau toropit, trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră. Medicul dumneavoastră poate dori să vă revizuiască tratamentul.

Despre ADHD

Persoanele cu ADHD au dificultăți:

- în a sta nemișcate
- în a se concentra.

ADHD poate cauza probleme în viața de zi cu zi. Copiii și tinerii cu ADHD pot avea dificultăți în a învăța sau a-și face temele. Le poate fi dificil să se comporte adecvat acasă, la școală sau în alte locuri.

ADHD nu afectează inteligența unui copil sau tânăr.

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Intuniv

Nu luați Intuniv:

- dacă sunteți alergic la guanfacină sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerare la pct. 6).

Atenționări și precauții

Înainte să luați acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă:

- aveți tensiune arterială mică sau mare, probleme cu inima sau antecedente familiale de probleme cu inima
- ați leșinat recent
- aveți gânduri sau dorința să vă sinucideți
- aveți orice alte afecțiuni psihice

Intuniv vă poate afecta greutatea și înălțimea dacă este administrat pentru perioade lungi, prin urmare medicul dumneavoastră vă va monitoriza creșterea.

Nu întrerupeți administrarea de Intuniv fără a discuta cu medicul dumneavoastră. Dacă întrerupeți brusc administrarea de Intuniv, puteți prezenta simptome de întrerupere a tratamentului constând în creșterea ritmului de bătaie al inimii și tensiune arterială mare (vezi pct. 4).

Dacă vreuna dintre situațiile de mai sus vi se aplică (sau nu sunteți sigur), adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament. Este important să procedați astfel pentru că acest medicament poate agrava aceste probleme. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu regularitate pentru a vedea cum vă afectează acest medicament.

Copii (cu vârsta sub 6 ani) și adulți (18 ani și peste)

Acest medicament nu trebuie utilizat la copiii cu vârsta sub 6 ani și la adulți de 18 ani și peste deoarece nu se cunoaște dacă funcționează sau este sigur.

Evaluări pe care le va efectua medicul dumneavoastră atunci când luați Intuniv

Înainte de a începe să luați acest medicament, medicul dumneavoastră va efectua evaluări pentru a se asigura că medicamentul este sigur pentru dumneavoastră și vă va ajuta. În timp ce luați acest medicament, medicul dumneavoastră va repeta aceste evaluări săptămânal în timpul administrării inițiale a dozelor, după ajustări ale dozei și cel puțin la fiecare 3 luni în primul an, apoi cel puțin de două ori pe an. Aceste evaluări pot include:

- tensiunea dumneavoastră arterială și ritmul cardiac, precum și alte verificări ale inimii, după cum este adecvat
- răspunsul dumneavoastră la tratament, îndeosebi dacă vă face somnoros sau moleșit
- înălțimea și greutatea dumneavoastră

Intuniv împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Este important să procedați astfel pentru că Intuniv și alte medicamente se pot afecta reciproc.

Îndeosebi, spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați oricare dintre următoarele medicamente:

- medicamente care scad tensiunea arterială (antihipertensive)
- medicamente pentru epilepsie, cum este acidul valproic
- medicamente care vă fac somnoros (sedative)
- medicamente pentru problemele de sănătate mintală (benzodiazepine, barbiturice și antipsihotice)
- medicamente care pot afecta modul în care Intuniv este eliminat de către ficat (vezi tabelul de mai jos)

Medicamente	Utilizat(e) pentru a trata
Aprepitant	Greața și vertijul
Atazanavir, efavirenz, etravirină, fosamprenavir, indinavir, nevirapină, ritonavir, saquinavir	Infecția cu HIV
Ciprofloxacină, cloramfenicol, claritromicină, eritromicină, rifabutină, rifampicină, telitromicină	Infecțiile bacteriene
Fluconazol, itraconazol, posaconazol	Infecțiile fungice
Crizotinib, imatinib	Cancerul
Diltiazem, verapamil	Afecțiunile cardiovasculare
Boceprevir, telaprevir	Hepatită virală
Suboxonă	Dependența de substanțe
Bosentan	Afecțiunile cardiovasculare (de exemplu constricția vaselor de sânge din plămâni)
Carbamazepină, oxcarbazepină, fenobarbital, fenitoină, primidonă	Utilizate pentru controlul epilepsiei
Modafinil	Este un medicament care promovează vigilența și este utilizat pentru tratarea tulburărilor de somn.
Sunătoare	Este un preparat din plante utilizat pentru tratarea depresiei.

Dacă vreuna dintre situațiile de mai sus vi se aplică sau nu sunteți sigur, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.

Intuniv împreună cu alimente, băuturi și alcool

- Nu luați acest medicament împreună cu alimente grase (de exemplu, un mic dejun bogat în grăsimi), întrucât acest lucru poate afecta modul în care funcționează medicamentul.
- Nu consumați suc de grepfrut împreună cu acest medicament, întrucât poate afecta modul în care funcționează medicamentul.
- Nu consumați alcool atunci când luați acest medicament, întrucât vă poate face somnoros sau moleșit.

Sarcina și alăptarea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

- Nu luați acest medicament dacă sunteți gravidă sau nu utilizați măsuri contraceptive. Nu se cunoaște dacă Intuniv va afecta copilul nenăscut.
- Nu alăptați în timp ce luați Intuniv decât dacă medicul dumneavoastră vă spune să faceți acest lucru.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Este posibil să vă simțiți amețit sau moleșit cât timp luați acest medicament, în special la începutul tratamentului; această stare poate să dureze 2 până la 3 săptămâni, posibil mai mult. Dacă se întâmplă acest lucru, nu conduceți vehicule, nu mergeți cu bicicleta, nu folosiți scule sau utilaje și nu participați la activități care v-ar putea cauza vătămări, până când nu știți cum vă afectează acest medicament. Leșinul a fost, de asemenea, raportat, dar nu este un efect frecvent.

Intuniv conține lactoză:

Lactoza este un tip de zahăr. Dacă medicul dumneavoastră v-a spus că nu puteți tolera sau digera anumite zaharuri, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului înainte de a lua acest medicament.

3. Cum să luați Intuniv

Tratamentul dumneavoastră va începe sub supravegherea unui specialist corespunzător în tulburările comportamentale ale copilăriei și/sau adolescenței.

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră sau farmacistul. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur.

Ca parte a tratamentului dumneavoastră, medicul va monitoriza atent modul în care Intuniv vă afectează în timpul administrării inițiale a dozei și/sau ajustărilor dozei.

Cât de mult să luați

- Medicul dumneavoastră vă va spune să începeți cu 1 mg pe zi. Medicul dumneavoastră vă poate crește doza pe baza greutateii dumneavoastră corporale și a modului în care Intuniv funcționează pentru dumneavoastră, însă creșterea nu poate fi mai mare de 1 mg pe săptămână. În funcție de modul în care răspundeți la tratament, medicul dumneavoastră vă poate crește doza mai lent. Doza recomandată este cuprinsă între 0,05 și 0,12 mg pe kg de greutate corporală pe zi.
- Puteți observa un efect imediat după începerea tratamentului; unii pacienți pot observa o ameliorare după prima săptămână, însă poate dura mai mult.
- Doza dumneavoastră zilnică va fi cuprinsă între 1 și 7 mg, în funcție de vârsta dumneavoastră și modul în care răspundeți la Intuniv, dar nu va depăși 7 mg.

Cum să luați Intuniv

- Acest medicament trebuie luat o dată pe zi, dimineața sau seara.
- Acesta poate fi luat cu sau fără alimente, dar nu trebuie administrat împreună cu alimente grase (de exemplu, un mic dejun bogat în grăsimi).
- Înghițiți comprimatul întreg, cu un pahar de apă sau alt lichid (dar nu suc de grepfrut).
- Nu spargeți, nu sfărâmați și nu mestecați comprimatul; acest lucru va afecta modul în care comprimatul funcționează. Spuneți medicului dumneavoastră dacă nu puteți înghiți comprimatul întreg.

Durata tratamentului

Dacă trebuie să luați Intuniv timp de mai mult de un an, medicul dumneavoastră va monitoriza răspunsul dumneavoastră la tratament și vă poate întrerupe administrarea medicamentului pentru perioade scurte, acest lucru putând avea loc în timpul vacanțelor școlare. Acest lucru va indica dacă mai este nevoie să luați medicamentul.

Dacă luați mai mult Intuniv decât trebuie

Dacă luați mai mult Intuniv decât trebuie, adresați-vă unui medic sau mergeți imediat la spital. Luați ambalajul medicamentului cu dumneavoastră și spuneți personalului medical cât de mult medicament ați luat.

Pot apărea următoarele efecte: tensiune arterială mică sau mare, ritm încetinit al bătăilor inimii, frecvență respiratorie încetinită, senzație de oboseală sau extenuare.

Dacă uitați să luați Intuniv

Dacă uitați să luați o doză, așteptați până în ziua următoare și luați doza dumneavoastră obișnuită.

- Dacă ați omis două sau mai multe doze, adresați-vă medicului dumneavoastră, deoarece este posibil să trebuiască să reluați administrarea de Intuniv la o doză mai mică.
- Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Intuniv

Nu încetați să luați acest medicament fără a vă adresa mai întâi medicului dumneavoastră.

- Dacă încetați să luați acest medicament, tensiunea dumneavoastră arterială și ritmul cardiac pot crește (vezi pct. 4 de mai jos).
- Pentru a opri administrarea medicamentului, medicul dumneavoastră vă va reduce lent doza de Intuniv pentru a minimiza orice reacții adverse.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Dacă aveți îngrijorări, adresați-vă medicului dumneavoastră.

Dacă nu vă simțiți bine în vreun fel în timp ce luați medicamentul, vă rugăm să spuneți imediat unui adult.

Reacții adverse grave

Următoarele reacții adverse grave au fost raportate. Frecvente: senzație de somnolență (sedare), senzație de amețeală (hipotensiune arterială), ritm cardiac lent (bradicardie). Mai puțin frecvente: senzație de leșin sau pierderea cunoștinței (sincopă). Foarte rare: o reacție gravă la întreruperea tratamentului constând în tensiune arterială mare după oprirea bruscă a administrării de Intuniv; simptomele pot include dureri de cap, stare de confuzie, nervozitate, agitație și tremurături (encefalopatie hipertensivă).

Unele dintre aceste reacții adverse sunt mai probabil să apară la începerea tratamentului și pot dispărea pe măsură ce continuați tratamentul; dacă manifestați oricare dintre aceste reacții adverse, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- senzație de somn (somniază)
- senzație de oboseală (fatigabilitate)
- durere de cap
- durere de burtă (durere abdominală).

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- senzație de neliniște sau iritabilitate
- probleme cu somnul (insomnie) sau somn întrerupt (insomnie mediană) ori coșmaruri
- senzație de depresie, îngrijorare (anxietate) sau modificări bruște ale dispoziției (labilitate afectivă)
- lipsa energiei (letargie)
- creștere în greutate
- pierderea poftei de mâncare
- gură uscată
- eliminări involuntare de urină (enurezis)
- senzație (greață) sau stare de rău (vărsături)
- diaree, disconfort abdominal sau constipație
- tensiune arterială mică la ridicarea în picioare (hipotensiune arterială ortostatică)
- erupție trecătoare pe piele.

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 de persoane

- reacție alergică (hipersensibilitate)
- durere în piept
- indigestie (dispepsie)
- dificultăți de respirație (astm)
- senzație de slăbiciune (astenie)
- culoare palidă a pielii (paloare)
- crize epileptice sau convulsii
- nevoia de a urina frecvent (polakiurie)
- senzație de agitație
- modificări ale rezultatelor analizelor de sânge pentru ficat (creșterea alanin aminotransferazei)
- creșterea tensiunii arteriale
- ritm de bătaie al inimii neobișnuit (aritmie sinusală și bloc atrioventricular de gradul întâi)
- ritm de bătaie al inimii rapid (tahicardie)
- ritm de bătaie al inimii redus
- senzație de amețelă la ridicarea în picioare (amețelă posturală)
- mâncărimi ale pielii (prurit)
- vederea sau auzirea de lucruri care nu sunt reale (halucinații).

Rare: pot afecta până la 1 din 1000 de persoane

- mai mult somn decât în mod normal (hipersomnie)
- tensiune arterială mare (hipertensiune arterială)
- senzație de rău (stare generală de rău).

Foarte rare: pot afecta până la 1 din 10 000 de persoane

- o reacție gravă la întreruperea tratamentului constând în tensiune arterială mare după oprirea bruscă a administrării de Intuniv; simptomele pot include dureri de cap, stare de confuzie, nervozitate, agitație și tremurături (encefalopatie hipertensivă).

Cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

- dificultate în obținerea sau menținerea erecției (disfuncție erectilă).

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Intuniv

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.
Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe cutie și ambalajul blister după EXP.
Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.
Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

Nu utilizați acest medicament dacă ambalajul blister sau comprimatele par deteriorate.
Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Intuniv

- Fiecare comprimat de 1 mg conține hidrociorură de guanfacină, echivalentă cu guanfacină 1 mg
- Fiecare comprimat de 2 mg conține hidrociorură de guanfacină, echivalentă cu guanfacină 2 mg
- Fiecare comprimat de 3 mg conține hidrociorură de guanfacină, echivalentă cu guanfacină 3 mg
- Fiecare comprimat de 4 mg conține hidrociorură de guanfacină, echivalentă cu guanfacină 4 mg
- Celelalte componente sunt hipromeloză, copolimer de acid metacrilic și acrilat de etil, lactoză monohidrat, povidonă, crospovidonă (tip A), celuloză microcristalină, dioxid de siliciu coloidal anhidru, laurilsulfat de sodiu, polisorbit 80, acid fumaric, dibehenat de gliceril.
- Comprimatele de 3 mg și 4 mg conțin și indigo carmin E132 și oxid galben de fer E172.

Cum arată Intuniv și conținutul ambalajului

Intuniv este un comprimat cu eliberare prelungită, ceea ce înseamnă că substanța activă este eliberată din comprimat pe parcursul unei perioade de timp. Comprimatele sunt furnizate în dimensiuni ale ambalajului de 7, 28 sau 84 de comprimate, dar este posibil ca nu toate dimensiunile de ambalaj să fie disponibile.

- Comprimatele cu eliberare prelungită de 1 mg sunt comprimate rotunde și albe, având 1MG gravat pe o parte și 503 pe cealaltă parte.
- Comprimatele cu eliberare prelungită de 2 mg sunt comprimate ovale și albe, având 2MG gravat pe o parte și 503 pe cealaltă parte.
- Comprimatele cu eliberare prelungită de 3 mg sunt comprimate rotunde și verzi, având 3MG gravat pe o parte și 503 pe cealaltă parte.
- Comprimatele cu eliberare prelungită de 4 mg sunt comprimate ovale și verzi, având 4MG gravat pe o parte și 503 pe cealaltă parte.

Deținătorul autorizației de punere pe piață și fabricantul

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

Acest prospect a fost revizuit în

Alte surse de informații

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>.