

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

Intuniv 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
Intuniv 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
Intuniv 3 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
Intuniv 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

### Intuniv 1 mg tableta

Ena tableta vsebuje 1 mg gvanfacina v obliki gvanfacinijevega klorida.

### Intuniv 2 mg tableta

Ena tableta vsebuje 2 mg gvanfacina v obliki gvanfacinijevega klorida

### Intuniv 3 mg tableta

Ena tableta vsebuje 3 mg gvanfacina v obliki gvanfacinijevega klorida

### Intuniv 4 mg tableta

Ena tableta vsebuje 4 mg gvanfacina v obliki gvanfacinijevega klorida.

### Pomožna(e) snov(i) z znanim učinkom:

Ena 1 mg tableta vsebuje 22,41 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena 2 mg tableta vsebuje 44,82 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena 3 mg tableta vsebuje 37,81 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Ena 4 mg tableta vsebuje 50,42 mg laktoze (v obliki monohidrata).

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

tableta s podaljšanim sproščanjem

### Intuniv 1 mg tableta

Okrogle, bele do belkaste tablete, 7,14 mm v premeru, z vtisnjenim napisom '1MG' na eni strani in '503' na drugi strani.

### Intuniv 2 mg tableta

Ovalne, bele do belkaste tablete, velike 12,34 mm x 6,10 mm, z vtisnjenim napisom '2MG' na eni strani in '503' na drugi strani.

### Intuniv 3 mg tableta

Okrogle, zelene tablete, 7,94 mm v premeru, z vtisnjenim napisom '3MG' na eni strani in '503' na drugi strani.

### Intuniv 4 mg tableta

Ovalne, zelene tablete, velike 12,34 mm x 6,10 mm, z vtisnjenim napisom '4MG' na eni strani in '503' na drugi strani.

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Intuniv je indicirano za zdravljenje motnje pozornosti s hiperaktivnostjo (ADHD- attention deficit hyperactivity disorder) pri otrocih in mladostnikih, starih 6 do 17 let, za katere stimulantni niso primerni, jih ne prenašajo ali so dokazali, da so neučinkoviti.

Zdravilo Intuniv se mora uporabljati kot del vsestranskega programa zdravljenja ADHD, ki praviloma vključuje psihološke, edukacijske in socialne ukrepe.

### 4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravljenje se mora začeti pod nadzorom ustreznega specialista za otroške in/ali mladostniške vedenjske motnje.

#### Presejanje pred zdravljenjem:

Pred začetkom zdravljenja je treba opraviti izhodiščno ocenjevanje za prepoznavanje bolnikov, pri katerih je tveganje somnolence in sedacije, hipotenzije in bradikardije, aritmije s podaljšanim intervalom QT in zvečanjem telesne mase/debelosti zvečano. To naj bo ocenjevanje bolnikovega kardiovaskularnega statusa, vključno s krvnim tlakom in srčno frekvenco, dokumentiranje izčrpane anamneze sočasnih zdravil, preteklih in sedanjih sočasnih medicinskih in psihiatričnih bolezni ali simptomov, družinske anamneze nenadne srčne smrti/smrti iz neznanega vzroka in natančno zabeleženje telesne višine in telesne mase pred zdravljenjem na rastni krivulji (glejte poglavje 4.4).

#### Odmerjanje

Na začetku zdravljenja z zdravilom Intuniv je potrebno skrbno titriranje in spremljanje odmerka, ker je klinično izboljšanje in tveganje več klinično pomembnih neželenih učinkov (sinkopa, hipotenzija, bradikardija, somnolenca in sedacija) povezano z odmerkom in izpostavljenostjo zdravilu. Bolnikom morate svetovati, da se lahko pojavita somnolenca in sedacija, posebno v začetku zdravljenja ali pri zvečanjih odmerka. Če sta somnolenca in sedacija klinično zaskrbljujoči ali trdovratni, bo mogoče treba odmerek zmanjšati ali zdravilo ukiniti.

Za vse bolnike je priporočeni začetni odmerek 1 mg gvanfacina, ki ga jemljejo peroralno enkrat na dan.

Odmerek lahko prilagajamo v korakih, ki ne smejo biti večji od 1 mg na teden. Odmerek moramo prilagoditi odzivu na zdravljenje in prenašanju zdravila vsakega bolnika posebej.

Odvisno od bolnikovega odziva na zdravilo in prenašanja zdravila Intuniv je razpon priporočenih vzdrževalnih odmerkov 0,05-0,12 mg/kg/dan. Priporočeno titriranje odmerkov za otroke in mladostnike je podano v nadaljevanju (glejte preglednici 1 in 2). Odmerek lahko prilagajate (zvečujete ali zmanjšujete) do največjega odmerka, ki ga bolnik prenaša, v okviru priporočenega optimalnega razpona odmerkov, prilagojenega telesni masi, na podlagi klinične presoje odziva in prenašanja, v katerem koli enotedenskem intervalu po začetnem odmerku.

#### *Spremljanje med titriranjem*

Med titriranjem odmerka morate bolnika vsak teden spremljati glede znakov in simptomov somnolence in sedacije, hipotenzije in bradikardije.

#### *Spremljanje med zdravljenjem*

V prvem letu zdravljenja morate bolnika vsaj vsake 3 mesece ocenjevati glede:

- znakov in simptomov:
  - somnolence in sedacije,
  - hipotenzije,
  - bradikardije,
- zvečanja telesne mase /tveganja debelosti.

Priporočljivo je, da v tem obdobju uporabljate klinično presojo. Temu mora slediti spremljanje na 6 mesecev, po morebitnih prilagoditvah odmerka pa naj bo spremljanje pogostnejše (glejte poglavje 4.4).

*Preglednica 1*

| <b>Načrt titriranja odmerka za otroke, stare 6-12 let</b> |          |          |          |          |
|---|----------|----------|----------|----------|
| skupina glede na telesno maso                             | 1. teden | 2. teden | 3. teden | 4. teden |
| 25 kg in več<br>največji odmerek= 4 mg                    | 1 mg     | 2 mg     | 3 mg     | 4 mg     |

*Preglednica 2*

| <b>Načrt titriranja odmerka za mladostnike (stare 13-17 let)</b> |          |          |          |          |          |          |                   |
|--|----------|----------|----------|----------|----------|----------|-------------------|
| skupina glede na telesno maso <sup>a</sup>                       | 1. teden | 2. teden | 3. teden | 4. teden | 5. teden | 6. teden | 7. teden          |
| 34-41,4 kg<br>največji odmerek<br>= 4 mg                         | 1 mg     | 2 mg     | 3 mg     | 4 mg     |          |          |                   |
| 41,5-49,4 kg<br>največji odmerek<br>= 5 mg                       | 1 mg     | 2 mg     | 3 mg     | 4 mg     | 5 mg     |          |                   |
| 49,5-58,4 kg<br>največji odmerek<br>= 6 mg                       | 1 mg     | 2 mg     | 3 mg     | 4 mg     | 5 mg     | 6 mg     |                   |
| 58,5 kg in več<br>največji odmerek<br>= 7 mg                     | 1 mg     | 2 mg     | 3 mg     | 4 mg     | 5 mg     | 6 mg     | 7 mg <sup>b</sup> |

<sup>a</sup> Mladostniki morajo tehtati vsaj 34 kg.

<sup>b</sup> Mladostnike, ki tehtajo 58,5 kg ali več, lahko titriramo na odmerek 7 mg/dan, potem ko je bolnik dokončal vsaj 1 teden zdravljenja z odmerkom 6 mg/dan in je zdravnik natančno pregledal bolnikovo prenašanje zdravila in učinkovitost zdravila pri njem.

Zdravnik, ki se odloči za dolgotrajno uporabo gvanfacina (več kot 12 mesecev), mora ponovno ocenjevati koristnost gvanfacina prvo leto vsake 3 mesece, nato pa vsaj enkrat na leto na podlagi klinične presoje (glejte poglavje 4.4), in pretehtati možnost poskusnih obdobj brez zdravila, da se oceni bolnikovo funkcioniranje brez farmakoterapije, po možnosti v času šolskih počitnic.

#### *Titriranje navzdol in ukinitvev zdravila*

Bolnike/skrbnike je treba poučiti, naj ne prekinajo jemanja gvanfacina, ne da bi se prej posvetovali s svojim zdravnikom.

Ob prenehanju zdravljenja z zdravilom Intuniv je treba postopoma zmanjševati odmerek za največ 1 mg na vsake 3 do 7 dni ter spremljati krvni tlak in srčni utrip za zmanjšanje morebitnih odtegnitvenih simptomov, zlasti zvišanja krvnega tlaka in pospešitve srčnega utripa (glejte poglavje 4.4).

V študiji vzdrževanja učinkovitosti je ob prehodu z gvanfacina na placebo pri 7/158 (4,4 %) posameznikih prišlo do zvišanja krvnega tlaka na vrednosti nad 5 mmHg in tudi nad 95. percentil za starost, spol in telesno višino (glejte poglavji 4.8 in 5.1).

#### *Izpuščen odmerek*

Če bolnik izpusti odmerek, se lahko odmerjanje zdravila Intuniv naslednjega dne nadaljuje. Če bolnik izpusti dva ali več zaporednih odmerkov, je priporočljivo ponovno titriranje na podlagi bolnikovega prenašanja gvanfacina.

#### *Prehod z drugih farmacevtskih oblik gvanfacina*

Tablet gvanfacina s takojšnjim sproščanjem ne smemo zamenjati s tabletami s podaljšanim sproščanjem na podlagi mg/mg zaradi različnih farmakokinetičnih profilov.

### Posebne skupine bolnikov

#### *Odrasli in starejši*

Varnost in učinkovitost gvanfacina pri odraslih in starejših bolnikih z ADHD nista bili dokazani, zato se to zdravilo v tej skupini bolnikov ne sme uporabljati.

#### *Okvara jeter*

Gvanfacin čistijo tako jetra kot ledvice in vsaj 50 % očistka gvanfacina se zgodi v jetrih. Pri bolnikih z različnimi stopnjami okvare jeter utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka.

Vpliva okvare jeter na farmakokinetiko gvanfacina pri pediatričnih bolnikih (otroci in mladostniki, stari 6-17 let) niso ocenjevali.

#### *Okvara ledvic*

Gvanfacin čistijo tako jetra kot ledvice, približno 30 % nespremenjenega zdravila se izloči v urinu. Pri bolnikih s težko okvaro jeter (GFR 29-15 ml/min) in z ledvično boleznijo v končnem stadiju (GFR<15 ml/min) in tistih, pri katerih je potrebna dializa, utegne biti potrebno zmanjšanje odmerka. Vpliva okvare ledvic na farmakokinetiko gvanfacina pri pediatričnih bolnikih (otroci in mladostniki, stari 6-17 let) niso ocenjevali.

#### *Otroci, mlajši od 6 let*

Zdravilo Intuniv se ne sme uporabljati pri otrocih, mlajših od 6 let, ker v tej skupini bolnikov učinkovitosti in varnosti zdravila niso proučevali.

#### *Bolniki, zdravljeni z zaviralci /spodbujevalci CYP3A4 in CYP3A5*

Dokazali so, da zaviralci CYP3A4/5 signifikantno vplivajo na farmakokinetiko gvanfacina, če jih dajemo skupaj z njim. Priporočljivo je prilagajanje odmerka s sočasno uporabo zmernih ali močnih zaviralcev CYP3A4/5 (npr. ketokonazola ali soka grenivke ali močnih spodbujevalcev CYP3A4 (npr. karbamazepina)) (glejte poglavje 4.5). V primeru sočasne uporabe močnih in zmernih zaviralcev CYP3A je priporočljivo 50-odstotno zmanjšanje odmerka gvanfacina. Zaradi variabilnosti učinka interakcije bo mogoče potrebno nadaljnje titriranje odmerka (glejte zgoraj). Če kombiniramo gvanfacin z močnimi encimskimi spodbujevalci, lahko pride v poštev ponovno titriranje za zvečanje odmerka na največji dnevni odmerek 7 mg (glejte poglavje 4.2). Če se zdravljenje s spodbujevalci konča, je v naslednjih tednih po tistem priporočljivo retitriranje za zmanjšanje odmerka gvanfacina (glejte poglavje 4.5).

### Način uporabe

peroralna uporaba

Zdravilo Intuniv se jemlje enkrat na dan, bodisi zjutraj bodisi zvečer. Zdravila Intuniv ne smemo zdrobiti, žvečiti ali prelomiti, ker bi to zvečalo hitrost sproščanja gvanfacina.

Zdravljenje priporočajo le za otroke, ki lahko brez težav pogoltnejo tableto celo.

Zdravilo Intuniv se lahko jemlje s hrano ali brez nje, ne sme pa se jemati z obroki zelo mastne hrane, ker bi to zvečalo izpostavljenost zdravilu (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Intuniv se ne sme jemati skupaj s sokom grenivke (glejte poglavje 4.5).

### 4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na zdravilno učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

### 4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

#### Hipotenzija, bradikardija in sinkopa

Zdravilo Intuniv lahko povzroči sinkopo, hipotenzijo in bradikardijo. Sinkopa lahko povzroči nevarnost padcev ali nezgod, lahko z resnimi poškodbami (glejte poglavji 4.8 in 4.7).

Pred uvedbo zdravila moramo oceniti bolnikov kardiovaskularni status, vključno s parametri srčne frekvence in krvnega tlaka ter z rodbinsko anamnezo nenadne srčne smrti/ smrti iz neznanega vzroka, da bomo ugotovili, pri katerih bolnikih je zvečano tveganje hipotenzije, bradikardije in podaljšanja intervala QT/aritmije. Spremljanje parametrov srčne frekvence in krvnega tlaka naj se nadaljuje vsak teden med titriranjem odmerka in stabilizacijo in nato prvo leto vsaj vsake 3 mesece, pri čemer upoštevamo klinično presojo. Temu naj sledi spremljanje na 6 mesecev, po vsaki prilagoditvi odmerka pa naj bo spremljanje pogostnejše.

Pri zdravljenju bolnikov, ki imajo anamnezo hipotenzije, srčnega bloka, bradikardije ali kardiovaskularne bolezni, ali ki imajo anamnezo sinkope ali bolezni, zaradi katere bi se pri njih zvečala dovzetnost za sinkopo, na primer hipotenzijo, ortostatsko hipotenzijo, bradikardijo ali dehidracijo, z zdravilom Intuniv je priporočljiva previdnost. Previdnost je priporočljiva tudi pri zdravljenju bolnikov, ki se sočasno zdravijo z antihipertenzivi ali drugimi zdravili, ki lahko znižujejo krvni tlak ali srčno frekvenco ali zvečajo nevarnost sinkope. Bolnikom je treba svetovati, naj uživajo veliko tekočine.

#### Zvišanje krvnega tlaka in pospešitev srčnega utripa ob prekinitvi zdravljenja

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Intuniv se lahko krvni tlak zviša in srčni utrip pospeši. V obdobju trženja so zelo redko poročali o pojavu hipertenzivne encefalopatije ob nenadni prekinitvi uporabe zdravila Intuniv (glejte poglavje 4.8). Da bi zmanjšali tveganje za zvišanje krvnega tlaka ob prekinitvi zdravljenja, je treba celotni dnevni odmerek zdravila Intuniv postopoma zmanjševati za največ 1 mg na vsake 3 do 7 dni (glejte poglavje 4.2). Ob zmanjšanju odmerka ali prekinitvi zdravljenja z zdravilom Intuniv je treba spremljati krvni tlak in srčni utrip.

#### Interval QTc

V randomiziranih dvojno slepih študijah monoterapije faze II-III se je interval QTc podaljšal od izhodišča za več kot 60 ms po Fridericijevem oziroma Bazettovem popravku pri 0 (0,0 %) oziroma 2 (0,3 %) bolnikih od tistih, ki so prejeli placebo, in pri 1 (0,1 %) oziroma 1 (0,1 %) bolniku od tistih, ki so jemali zdravilo Intuniv. Klinični pomen te ugotovitve je negotov.

Gvanfacin moramo previdno predpisovati pri bolnikih z znano anamnezo podaljšanja intervala QT, dejavnikov tveganja za bolezen torsade de pointes (npr. srčni blok, bradikardija, hipokaliemija) in pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšujejo interval QT. Pri teh bolnikih je potrebna nadaljnja kardiološka obravnava na podlagi klinične presoje (glejte poglavje 4.8).

#### Sedacija in somnolenca

Zdravilo Intuniv lahko povzroča somnolenco in sedacijo predvsem na začetku zdravljenja, kar navadno traja 2-3 tedne, v nekaterih primerih pa dlje. Zato je priporočljivo bolnike natančno spremljati v enotedenskih presledkih med titriranjem in stabiliziranjem odmerka (glejte poglavje 4.2), nato pa prvo leto vsake 3 mesece, pri čemer upoštevamo klinično presojo. Preden zdravilo Intuniv uporabimo skupaj s kakimi drugimi centralno delujočimi depresorji (na primer alkoholom, sedativi, fenotiazini, barbiturati ali benzodiazepini), moramo upoštevati možnost aditivnih sedativnih učinkov. Bolniki med

jemanjem zdravila Intuniv ne smejo uživati alkohola. Bolnikom svetujemo, naj ne upravljajo težkih strojev, vozijo avtomobila ali kolesarijo, dokler ne vedo, kako se odzivajo na zdravljenje z zdravilom Intuniv (glejte poglavje 4.7).

#### Samomorilne misli

Bolnike, pri katerih se med zdravljenjem zaradi ADHD pojavijo samomorilne misli ali samomorilno vedenje, mora nemudoma pregledati njihov zdravnik. Mogoče bo potrebno zdravljenje osnovne psihiatrične bolezni, pretehtati pa je treba tudi možnost spremembe programa zdravljenja ADHD.

#### Učinki na telesno višino, telesno maso in indeks telesne mase (ITM)

Otrokom in mladostnikom, ki se zdravijo z zdravilom Intuniv, se lahko zveča ITM. Zato moramo začeti s spremljanjem telesne višine, telesne mase in ITM pred uvedbo terapije in nato prvo leto vsake 3 mesece, pri čemer upoštevamo klinično presojo. Temu naj sledi spremljanje na 6 mesecev, po vsaki prilagoditvi odmerka pa naj bo spremljanje pogostnejše.

#### Pomožne snovi

Zdravilo Intuniv vsebuje laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, laponsko obliko zmanjšane aktivnosti laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

### **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

Kadar zdravilo Intuniv dajemo sočasno z zaviralci ali spodbujevalci CYP3A4/5, se lahko plazemske koncentracije gvanfacina zvišajo ali znižajo, kar lahko vpliva na učinkovitost in varnost zdravila Intuniv. Zdravilo Intuniv lahko zviša plazemske koncentracije sočasno dajanih zdravil, ki se presnavljajo preko CYP3A4/5 (glejte poglavja 4.2, 4.4 in 5.2).

Gvanfacin je *in vitro* zaviralec MATE1 in kliničnega pomena zaviranja MATE1 ni mogoče izključiti. Sočasna uporaba gvanfacina s substrati MATE1 lahko povzroči zvišanje plazemskih koncentracij teh zdravil. Poleg tega lahko na podlagi študij *in vitro* gvanfacin zavira OCT1 pri najvišjih koncentracijah v portalni veni. Sočasna uporaba gvanfacina s substrati OCT1 s podobnim  $T_{max}$  (npr. z metforminom) lahko povzroči povečanje vrednosti  $C_{max}$  teh zdravil.

Farmakodinamični učinek zdravila Intuniv ima lahko aditiven učinek, kadar ga bolnik jemlje z drugimi zdravili, za katera je znano, da povzročajo sedacijo, hipotenzijo ali podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4).

Vse študije interakcij med zdravili so opravili pri odraslih, vendar v navedenem pediatričnem starostnem razponu pričakujemo podoben rezultat.

#### Zdravila, ki podaljšujejo interval QT

Zdravilo Intuniv znižuje srčno frekvenco. Zaradi vpliva zdravila Intuniv na srčno frekvenco sočasna uporaba zdravila Intuniv z zdravili, ki podaljšujejo interval QT, na splošno ni priporočljiva (glejte poglavje 4.4).

#### Zaviralci CYP3A4 in CYP3A5

Kadar dajemo zdravilo Intuniv bolnikom, ki jemljejo ketokonazol in druge zmerne ali močne zaviralce CYP3A4/5, je potrebna previdnost; priporočajo zmanjšanje odmerka zdravila Intuniv znotraj priporočenega razpona odmerkov (glejte poglavje 4.2). Sočasna uporaba zdravila Intuniv z zmernimi in močnimi zaviralci CYP3A4/5 zvišuje koncentracijo gvanfacina v plazmi in zvečuje tveganje neželenih učinkov, na primer hipotenzije, bradikardije in sedacije. Pri dajanju skupaj s ketokonazolom sta se hitrost in obseg izpostavljenosti gvanfacinu znatno zvečala; največje koncentracije gvanfacina v plazmi ( $C_{max}$ ) in izpostavljenost gvanfacinu (AUC) so se zvečale za dvakrat oziroma trikrat. Drugi zaviralci CYP3A4/5 imajo lahko primerljiv učinek. Glejte preglednico 3 za seznam primerov zmernih in močnih zaviralcev CYP3A4/5; ta seznam ni dokončen.

#### Spodbujevalci CYP3A4

Kadar bolniki jemljejo zdravilo Intuniv sočasno s kakim spodbujevalcem CYP3A4, se priporoča zvečanje odmerka zdravila Intuniv znotraj priporočenega razpona odmerkov (glejte poglavje 4.2). Hitrost in obseg izpostavljenosti gvanfacinu pri sočasnem dajanju z rifampinom, ki je spodbujevalec CYP3A4, sta se značilno zmanjšala. Največje koncentracije gvanfacina v plazmi ( $C_{max}$ ) in izpostavljenost gvanfacinu (AUC) so se zmanjšale za 54 % oziroma 70 %. Drugi spodbujevalci CYP3A4 imajo lahko primerljiv učinek. Glejte preglednico 3 za seznam primerov spodbujevalcev CYP3A4/5; ta seznam ni dokončen.

#### *Preglednica 3*

| <b>Zmerni zaviralci CYP3A4/5</b> | <b>Močni zaviralci CYP3A4/5</b> | <b>Spodbujevalci CYP3A4</b> |
|----------------------------------|---------------------------------|-----------------------------|
| aprepitant                       | boceprevir                      | bosentan                    |
| atazanavir                       | kloramfenikol                   | karbamazepin                |
| ciprofloksacin                   | klaritromicin                   | efavirenz                   |
| krizotinib                       | indinavir                       | etravirin                   |
| diltiazem                        | itrakonazol                     | modafinil                   |
| eritromicin                      | ketokonazol                     | nevirapin                   |
| flukonazol                       | posakonazol                     | okskarbazepin               |
| fosamprenavir                    | ritonavir                       | fenobarbital                |
| imatinib                         | sakvinavir                      | fenitoin                    |
| verapamil                        | subokson                        | primidon                    |
| sok grenivke                     | telaprevir                      | rifabutin                   |
|                                  | telitromicin                    | rifampicin                  |
|                                  |                                 | šentjanževka                |

*Za nadaljnja priporočila glede odmerjanja glejte poglavje 4.2.*

#### Valproična kislina

Sočasno dajanje zdravila Intuniv in valproične kisline lahko zviša koncentracije valproične kisline. Mehanizem te interakcije ni znan, čeprav se tako gvanfacin kot valproična kislina presnavljata z glukuronidacijo, kar bi lahko povzročilo kompetitivno inhibicijo. Kadar dajemo zdravilo Intuniv skupaj z valproično kislino, moramo bolnike spremljati glede možnih aditivnih učinkov na centralno živčevje (CNS), lahko pa tudi spremljamo serumske koncentracije valproične kisline. Pri sočasnem dajanju valproične kisline in zdravila Intuniv bo mogoče treba prilagoditi njuna odmerka.

#### Antihipertenzivna zdravila

Previdnost je potrebna pri sočasnem dajanju zdravila Intuniv z antihipertenzivnimi zdravili zaradi možnosti aditivnih farmakodinamičnih učinkov, na primer hipotenzije in sinkope.

#### Zdravila, ki deprimirajo CNS

Previdnost je potrebna pri sočasnem dajanju zdravila Intuniv z zdravili, ki deprimirajo CNS (npr. alkohol, sedativi, hipnotiki, benzodiazepini, barbiturati in antipsihotiki) zaradi možnosti aditivnih farmakodinamičnih učinkov, na primer sedacije in somnolence.

#### Peroralni metilfenidat

V študiji interakcij med zdravili so ugotovili, da niti zdravilo Intuniv niti peroralni sistem za osmotsko sproščanje (OROS- Osmotic Release Oral System)-metilfenidat klorid s podaljšanim sproščanjem nista vplivala na farmakokinetiko drugih zdravil, kadar so ju jemali skupaj.

#### Lisdeksamfetaminijev dimesilat

V študiji interakcij med zdravili je dajanje zdravila Intuniv v kombinaciji z lisdeksamfetaminijevim dimesilatom povzročilo 19-odstotno zvečanje največjih koncentracij gvanfacina v plazmi, medtem ko se je izpostavljenost (AUC) zvečala za 7 %. Ni pričakovati, da so te majhne spremembe klinično pomembne. V tej študiji niso po kombinaciji zdravila Intuniv in lisdeksamfetaminijev dimesilata ugotovili nikakršnega vpliva na izpostavljenost d-amfetaminu.



### Interakcije s hrano

Zdravila Intuniv ne smemo dajati skupaj z zelo mastnimi obroki zaradi zvečane izpostavljenosti, saj so dokazali, da zelo mastni obroki pomembno vplivajo na absorpcijo gvanfacina.

## **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

### Nosečnost

Podatkov o uporabi gvanfacina pri nosečnicah ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila Intuniv ne uporabljajte med nosečnostjo in pri ženskah v rodni dobi, ki ne uporabljajo učinkovite kontracepcije.

### Dojenje

Ni znano, ali se gvanfacin in njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Razpoložljivi farmakodinamični in toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje gvanfacina in njegovih presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Zato tveganja za dojenčka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z zdravilom Intuniv, pri čemer je treba pretehtati prednosti dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

### Plodnost

Podatkov o vplivu jemanja gvanfacina na plodnost pri ljudeh ni oziroma so omejeni.

Študije na živalih so pokazale vpliv na plodnost pri moških (glejte poglavje 5.3).

## **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja s stroji**

Zdravilo Intuniv lahko povzroči omotico in somnolenco. Ta učinka se pojavljata predvsem na začetku zdravljenja, z nadaljevanjem zdravljenja se lahko njuna pogostnost zmanjšuje. Opazili so tudi sinkopo. Zdravilo Intuniv lahko zmerno do močno vpliva na sposobnost vožnje, upravljanja s stroji ali kolesarjenja. Bolnike moramo opozoriti na te možne učinke in jim svetovati, naj se izogibajo tem dejavnostim, če pri sebi opazijo te učinke (glejte poglavje 4.4).

## **4.8 Neželeni učinki**

### Povzetek varnostnega profila

V skupini podatkov iz kontroliranih, dvojno slepih in odprtih kliničnih študij z zdravilom Intuniv neželeni učinki, o katerih najpogosteje poročajo (zelo pogosti), vključujejo somnolenco (40,6 %), glavobol (27,4 %), utrujenost (18,1 %), bolečine v zgornjem delu trebuha (12,0 %) in sedacijo (10,2 %). Resni neželeni učinki, o katerih pogosto poročajo, vključujejo hipotenzijo (3,2 %), porast telesne mase (2,9 %), bradikardijo (1,5 %), in sinkopo (občasna) (0,7 %). Neželena učinka somnolencija in sedacija sta se pojavljala predvsem na začetku zdravljenja in lahko značilno trajata 2-3 tedne, v nekaterih primerih pa tudi dlje.

### Seznam neželenih učinkov v obliki preglednice

V naslednji preglednici so navedeni vsi neželeni učinki iz kliničnih preskušanj in spontaninih poročil. Vsi neželeni učinki iz izkušenj po začetku trženja zdravila so navedeni v *poševnem zapisu*.

Naslednje opredelitve veljajo za uporabljeno terminologijo v zvezi s pogostnostjo:

zelo pogosti ( $\geq 1/10$ );

pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ );

občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ );

redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ );

zelo redki ( $< 1/10.000$ );

neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov).

| <b>Preglednica 4. Neželeni učinki, o katerih poročajo pri zdravljenju Intuniv</b> |                   |
|---|-------------------|
| <b>Organski sistemi</b>   | <b>Pogostnost</b> |
| Neželeni učinek zdravila  |                   |
| <b>Bolezni imunskega sistema</b>  |                   |
| hipersenzitivnost   | občasni           |
| <b>Presnovne in prehranske motnje</b>   |                   |
| zmanjšan apetit   | pogosti           |
| <b>Psihiatrične motnje</b>  |                   |
| depresija   | pogosti           |
| anksioznost   | pogosti           |
| čustvena labilnost  | pogosti           |
| nespečnost  | pogosti           |
| srednja nespečnost  | pogosti           |
| nočne more  | pogosti           |
| agitiranost   | občasni           |
| halucinacije  | občasni           |
| <b>Bolezni živčevja</b>   |                   |
| somnolenca  | zelo pogosti      |
| glavobol  | zelo pogosti      |
| sedacija  | pogosti           |
| omotica   | pogosti           |
| letargija   | pogosti           |
| konvulzije  | občasni           |
| sinkopa/izguba zavesti  | občasni           |
| omotica stojé   | občasni           |
| hipersomnija  | redki             |
| <b>Srčne bolezni</b>  |                   |
| bradikardija  | pogosti           |
| atrioventrikularni blok prve stopnje  | občasni           |
| tahikardija   | občasni           |
| sinusna aritmija  | občasni           |
| <b>Žilne bolezni</b>  |                   |
| hipotenzija   | pogosti           |
| ortostatska hipotenzija   | pogosti           |
| bledica   | občasni           |
| hipertenzija  | redki             |
| hipertenzivna encefalopatija  | zelo redki        |
| <b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>                    |                   |
| astma   | občasni           |
| <b>Bolezni prebavil</b>   |                   |
| bolečine v trebuhu  | zelo pogosti      |
| bruhanje  | pogosti           |
| driska  | pogosti           |
| navzea  | pogosti           |
| zaprtost  | pogosti           |
| neugodje v trebuhu/želodcu  | pogosti           |

| <b>Preglednica 4. Neželeni učinki, o katerih poročajo pri zdravilu Intuniv</b> |                   |
|--|-------------------|
| <b>Organski sistemi</b>  | <b>Pogostnost</b> |
| <b>Neželeni učinek zdravila</b>  |                   |
| suha usta  | pogosti           |
| dispepsija   | občasni           |
| <b>Bolezni kože in podkožja</b>  |                   |
| <i>izpuščaj</i>  | <i>pogosti</i>    |
| <i>pruritus</i>  | <i>občasni</i>    |
| <b>Bolezni sečil</b>   |                   |
| enureza  | pogosti           |
| polakisurija   | občasni           |
| <b>Motnje reprodukcije in dojk</b>   |                   |
| <i>erektilna disfunkcija</i>   | <i>neznana</i>    |
| <b>Splošne težave</b>  |                   |
| utrujenost   | zelo pogosti      |
| razdražljivost   | pogosti           |
| astenija   | občasni           |
| bolečina v prsih   | občasni           |
| splošno slabo počutje  | redki             |
| <b>Preiskave</b>   |                   |
| znižan krvni tlak  | pogosti           |
| zvečana telesna masa   | pogosti           |
| zvišan krvni tlak  | občasni           |
| znižana srčna frekvenca  | občasni           |
| zvišana alanin-aminotransferaza  | občasni           |

#### Opis izbranih neželenih učinkov

##### *Somnolenca /sedacija, hipotenzija, bradikardija in sinkopa*

V celotni združeni skupini bolnikov, zdravljenih z gvanfacinom, se je somnolenca pojavila pri 40,6 % in sedacija pri 10,2 % bolnikov, zdravljenih z gvanfacinom. Bradikardija se je pojavila pri 1,5 %, hipotenzija pri 3,2 % in sinkopa pri 0,7 % vseh bolnikov, zdravljenih z gvanfacinom. Pojavljanje somnolence /sedacije in hipotenzije je bilo najbolj izrazito prvih nekaj tednov zdravljenja, nato se je postopoma zmanjševalo.

##### *Vpliv na telesno višino, telesno maso in indeks telesne mase (ITM)*

Skrbno kontroliranje telesne mase je pokazalo, da so imeli otroci in mladostniki, ki so v študiji jemali zdravilo Intuniv (zdravljenje 7 dni na teden eno leto), za starost in spol normalizirano povprečno spremembo percentila ITM od izhodišča 4,3 v enem letu (povprečna percentila v izhodišču in po 12 mesecih sta bila 68,3 oziroma 73,1). Zato je treba kot del rutinskega spremljanja spremljati telesno višino, telesno maso in ITM na začetku zdravljenja in prvo leto vsake 3 mesece, nato pa vsakih 6 mesecev, upoštevajoč klinično presojo pri vzdrževanju ravnih krivulj.

##### *Temeljita študija intervala QT/QTc*

Vpliv dveh ravni odmerkov gvanfacina s takojšnjim sproščanjem (4 mg in 8 mg) na interval QT so ocenjevali v dvojno slepi, randomizirani, s placebom in aktivno kontrolirani navzkrižni študiji pri zdravih odraslih. Pri obeh odmerkih so ugotovili očitno podaljšanje srednjega intervala QTc. Ta ugotovitev nima znanega kliničnega pomena.

V randomiziranih dvojno slepih študijah monoterapije faze II-III se je interval QTc podaljšal od izhodišča za več kot 60 ms po Fridericijevem oziroma Bazettovem popravku pri 0 (0,0 %) oziroma 2 (0,3 %) bolnikih od tistih, ki so prejeli placebo, in pri 1 (0,1 %) oziroma 1 (0,1 %) bolniku od tistih, ki so jemali zdravilo Intuniv. Klinični pomen te ugotovitve je negotov.

#### *Zvišanje krvnega tlaka in pospešitev srčnega utripa ob prekinitvi zdravljenja z zdravilom Intuniv*

Po prekinitvi zdravljenja z zdravilom Intuniv se lahko krvni tlak zviša in srčni utrip pospeši. V obdobju trženja so zelo redko poročali o pojavu hipertenzivne encefalopatije ob nenadni prekinitvi uporabe zdravila Intuniv (glejte poglavje 4.4).

V študiji ohranjanja učinkovitosti pri otrocih in mladostnikih so ob prekinitvi uporabe zdravila Intuniv izmerili zvišanja povprečnega sistoličnega in diastoličnega krvnega tlaka za približno 3 mmHg oziroma 1 mmHg nad izhodiščne vrednosti. Vendar lahko zvišanje vrednosti pri posameznikih presega povprečne spremembe. Pri nekaterih posameznikih so izmerili zvišanje krvnega tlaka na koncu obdobja spremljanja, ki se je gibalo med 3 in 26 tedni po zadnjem odmerku (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

#### Odrasli bolniki

Zdravila Intuniv pri odraslih z ADHD niso proučevali.

#### Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Znaki in simptomi prevelikega odmerjanja lahko vključujejo hipotenzijo, začetno hipertenzijo, bradikardijo, letargijo in depresijo dihanja. Tudi hemodinamsko nestabilnost so povezali s prevelikim odmerjanjem gvanfacina, v tem primeru je bil dnevni odmerek trikrat večji od priporočenega. Zdravljenje prevelikega odmerjanja zdravila Intuniv mora vključevati spremljanje in zdravljenje teh znakov in simptomov.

Pediatrične bolnike (otroke in mladostnike, stare 6 do vključno 17 let), pri katerih se razvije letargija, je treba opazovati do 24 ur dolgo glede razvoja znakov resnejše toksičnosti, vključno s komo, bradikardijo in hipotenzijo, ker obstaja možnost odloženega nastopa teh simptomov.

Zdravljenje prevelikega odmerjanja lahko vključuje izpiranje želodca, če ga izvedemo kmalu po zaužitju. Za zmanjševanje absorpcije je lahko koristno aktivno oglje. Gvanfacin se ne dializira v klinično pomembnih količinah (2,4 %).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: Antihipertenzivi, antiadrenergiki s centralnim delovanjem; oznaka ATC: C02AC02.

#### Mehanizem delovanja

Gvanfacin je selektiven agonist adrenergičnih receptorjev alfa<sub>2A</sub>, saj ima 15-20-krat večjo afiniteto za to podvrsto receptorjev kot za podvrsto alfa<sub>2B</sub> ali alfa<sub>2C</sub>. Gvanfacin ni spodbujevalec. Način delovanja gvanfacina pri ADHD ni popolnoma pojasnjen. Predklinične raziskave kažejo, da gvanfacin modulira pošiljanje signalov v prefrontalnem korteksu in bazalnih ganglijih z neposrednim modificiranjem sinaptičnega noradrenalinskega prenosa na adrenergičnih receptorjih alfa<sub>2A</sub>.

### Farmakodinamični učinki

Gvanfacin je znana antihipertenzivna učinkovina. Gvanfacin s stimulacijo adrenergičnih receptorjev alfa<sub>2A</sub> zmanjšuje simpatične živčne impulze iz vazomotoričnega centra v srce in krvne žile. To povzroči zmanjšanje perifernega vaskularnega upora in krvnega tlaka ter zmanjšanje srčne frekvenca.

### Klinična učinkovitost in varnost

Učinke gvanfacina pri zdravljenju ADHD so raziskali v 5 kontroliranih študijah pri otrocih in mladostnikih (6 do 17 let), 3 kratkoročnih kontroliranih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, starih 6 do 17 let, 1 kratkoročni kontrolirani študiji pri mladostnikih, starih 13 do 17 let, in 1 preskušanju randomizirane odtegnitve pri otrocih in mladostnikih, starih 6 do 17 let, od katerih so vsi izpolnjevali merila DSM-IV-TR za ADHD. Večina bolnikov je dosegla optimiziran odmerek med 0,05 in 0,12 mg/kg/dan.

V ključni študiji 3. faze SPD 503-316 so ovrednotili 337 bolnikov, starih 6-17 let, da bi ocenili varnost in učinkovitost odmerjanja enkrat na dan (otroci: 1-4 mg/dan, mladostniki: 1-7 mg/dan). V tej 12-tedenski (6-12 let) oziroma 15-tedenski (13-17 let) randomizirani, dvojno slepi študiji titriranja odmerka s paralelnimi skupinami, s placebom in aktivno kontrolirani (atomoksetin), je gvanfacin pokazal značilno večjo učinkovitost od placeba na simptome ADHD po oceni raziskovalca na lestvici za ocenjevanje ADHD (ADHD-RS-ADHD Rating Scale). Lestvica za ocenjevanje ADHD je merilo najpomembnejših simptomov ADHD. Rezultati študije primarnega končnega stanja so povzeti v preglednici 5.

Preglednica 5. Povzetek primarne učinkovitosti za študijo SPD503-316: ADHD-RS-IV

| <b>Skupine z zdravili</b> | <b>N</b> | <b>Izhodiščna ocena ADHD-RS-IV (SD)</b> | <b>Sprememba od izhodišča (SD)</b> | <b>Razlika od placeba (95 % CI)<br/><i>Velikost učinka</i></b> | <b>Bolniki, ki so se klinično pomembno odzvali na zdravljenje</b> | <b>Razlika od placeba (95 % CI)</b> |
|---------------------------|----------|---|------------------------------------|--|---|-------------------------------------|
| Gvanfacin                 | 114      | 43,1 (5,5)                              | -23,9 (12,4)                       | -8,9 (-11,9, -5,8)<br>0,8                                      | 64,3 %  | 21,9 % (9,2; 34,7)                  |
| Atomoksetin               | 112      | 43,7 (5,9)                              | -18,6 (11,9)                       | -3,8 (-6,8, -0,7)<br>0,3                                       | 55,4 %  | 13,0 % (0,0; 26,0)                  |
| Placebo                   | 111      | 43,2 (5,6)                              | -15,0 (13,1)                       | ni na voljo  | 42,3 %  | ni na voljo                         |

Rezultati sekundarnih končnih stanj so se ujemali z rezultati primarnega končnega stanja. Odstotni deleži preiskovancev, ki so izpolnjevali merila odziva ( $\geq 30$ -odstotno zmanjšanje skupne ocene ADHD-RS-IV od izhodišča in vrednost CGI-I 1 ali 2), so bili 64,3 % za gvanfacin, 55,4 % za atomoksetin in 42,3 % za placebo. Gvanfacin je pokazal tudi značilno izboljšanje učenja in funkcioniranja v šoli in družini, merjeno z oceno WFIRS-P score.

Poleg tega so izvedli 15-tedensko dvojno slepo, randomizirano študijo optimiziranja odmerka, kontrolirano s placebom (SPD503-312), pri mladostnikih, starih 13-17 let (n=314), da bi potrdili učinkovitost, varnost in prenašanje gvanfacina (1-7 mg/dan) pri zdravljenju ADHD. Gvanfacin je pokazal značilno večje izboljšanje skupne ocene ADHD-RS-IV kot placebo. Bolniki, zdravljeni z gvanfacinom, so imeli statistično značilno boljši funkcionalni izid, merjen s kliničnim globalnim vtisom izraženosti bolezni (CGI-S - clinical global impression of severity), v končnem stanju kot bolniki, ki so prejeli placebo. Superiornost (statistična značilnost) v primerjavi s placebom glede družine in šole in domen učenja lestvice WFIRS-P v tej študiji ni bila dokazana.

Študija (SPD503-315) je bila 41-tedenska študija dolgoročnega vzdrževanja učinkovitosti, v katero je bila vključena odprta faza (do 13 tednov), ki ji je sledila dvojno slepa, s placebom kontrolirana faza randomizirane odtegnitve (do 26 tednov), opravljena pri pediatričnih bolnikih (otroci in mladostniki,

stari 6 do vključno 17 let) (n=526 v odprti fazi in n=315 v dvojno slepi fazi randomizirane odtegnitve). Cilj je bil oceniti učinkovitost, varnost in prenašanje odmerjanja gvanfacina enkrat na dan (otroci: 1-4 mg/dan, mladostniki: 1-7 mg/dan) v zdravljenju ADHD. Gvanfacin je bil superioren v primerjavi s placebom pri dolgoročnem vzdrževalnem zdravljenju otrok in mladostnikov z ADHD, kar so izmerili s kumulativnimi neuspehi zdravljenja (49,3 % pri zdravlilu Intuniv in 64,9 % pri placebu, p=0,006). Neuspeh zdravljenja je bil opredeljen kot  $\geq 50$ -odstotno zvečanje skupne ocene ADHD-RS-IV in zvečanje rezultata CGI-S za  $\geq 2$  točki v primerjavi z ustreznimi rezultati pri dvojno slepem izhodiščnem pregledu. Na koncu dvojno slepega zdravljenja je bil značilno večji delež preiskovancev v skupini z gvanfacinom kot v skupini s placebom normalen ali mejno duševno bolan, kar so merili s kliničnim globalnim vtisom izraženosti bolezni (CGI-S -clinical global impression of severity), ki vključuje oceno funkcioniranja. Superiornost (statistična značilnost) v primerjavi s placebom glede družine in šole in domen učenja lestvice WFIRS-P v tej študiji ni bila zanesljivo dokazana.

Podobne rezultate za učinkovitost gvanfacina v zdravljenju ADHD so ugotovili v 2 randomiziranih, dvojno slepih, s placebom kontroliranih preskušanih monoterapije s stalnim odmerkom (razpon 1-4 mg /dan) pri pediatričnih bolnikih (otroci in mladostniki, stari 6 do vključno 17 let). Študiji SPD503-301 in SPD503-304 sta trajali 8 oziroma 9 tednov, obe so opravili v Združenih državah. Gvanfacin je pokazal značilno večje izboljšanje kot placebo spremembe od izhodišča do zadnje ocene med zdravljenjem na ocenjevalni lestvici ADHD (ADHD-RS-IV) v obeh študijah (placebu prilagojeno zmanjšanje srednjega razpona najmanjših kvadratov od 5,4 do 10,0, p<0,02).

Študijo SPD503-314 so opravili pri otrocih, starih 6-12 let, da bi ocenili učinkovitost odmerjanja gvanfacina enkrat na dan (1-4 mg), danega bodisi zjutraj bodisi zvečer. To je bila dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana študija optimizacije odmerka, trajala je 9 tednov in bila opravljena v Združenih državah in Kanadi. Simptome ADHD so ocenili kot spremembo od izhodišča do 8. tedna (zadnja ocena med zdravljenjem) skupnih ocen na ocenjevalni lestvici ADHD (ADHD-RS-IV). Gvanfacin je pokazal značilno večje izboljšanje kot placebo ne glede na čas dajanja (dopoldne ali popoldne) (placebu prilagojena srednja razlika najmanjših kvadratov -9,4 in -9,8 za dopoldansko oziroma popoldansko odmerjanje, p<0,001).

#### *Sočasno dajanje s psihostimulanti*

Učinek sočasnega dajanja s psihostimulanti so raziskali v dodatni študiji pri delnih responderjih na psihostimulante. Študija je bila dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana multicentrična študija optimizacije odmerjanja, trajala je 9 tednov. Zasnovana je bila za oceno učinkovitosti in varnosti gvanfacina (1, 2, 3 in 4 mg/dan) ob sočasnem dajanju dolgotrajno delujočih psihostimulantov (amfetamin, lisdeksamfetamin, metilfenidat, deksmetilfenidat) pri otrocih in mladostnikih, starih 6-17 let, z diagnozo ADHD in suboptimalnim, delnim odzivom na psihostimulante. Suboptimalen odziv je bil opredeljen kot skupna ocena ADHD-RS-IV  $\geq 24$  in ocena CGI-S  $\geq 3$  pri presejanju in v izhodišču. Ocena primarne učinkovitosti je bila skupna ocena ADHD-RS-IV.

Rezultati so pokazali, da so se bolniki, zdravljeni z dodanim gvanfacinom, na lestvici ADHD-RS-IV izboljšali bolj kot tisti, ki so prejeli dodan placebo (20,7 (12,6) točk proti 15,9 (11,8); razlika: 4,9 95 % CI 2,6, 7,2). Glede odziva na ADHD-RS-IV niso opazili nikakršnih starostnih razlik.

#### *Študija ADHD z uporniškimi simptomi*

Študija SPD503-307 je bila 9-tedenska dvojno slepa, randomizirana, s placebom kontrolirana študija optimizacije odmerkov z gvanfacinom (1-4 mg/dan), ki so jo opravili pri otrocih, starih 6-12 let, z ADHD in uporniškimi simptomi (n=217). Uporniške simptome so ocenili kot spremembo od izhodišča do končnega stanja rezultata na podlestvici uporniških simptomov Connersove lestvice ocenjevanja staršev – revidirani dolgi obrazec (CPRS-R:L-Oppositional Subscale of the Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form). Rezultati kažejo statistično značilno (p $\leq$ 0,05) večja povprečna zmanjšanja od izhodišča do končnega stanja (kar kaže na izboljšanje) rezultatov na podlestvici uporniških simptomov CPRS-R:L v skupini z gvanfacinom v primerjavi s placebom (10,9 točke proti 6,8 za gvanfacin proti placebu), velikost učinka pa je bila 0,6 (p<0,001). Ta zmanjšanja predstavljajo odstotno zmanjšanje za 56 % proti 33 % za gvanfacin proti placebu.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Absorpcija

Gvanfacin se hitro absorbira, najvišje koncentracije v plazmi so bile dosežene približno 5 ur po peroralnem dajanju pediatričnim bolnikom (otroci in mladostniki, stari 6 do vključno 17 let). Pri odraslih se je povprečna izpostavljenost gvanfacinu v primerjavi z jemanjem zdravila na tešče zvečala ( $C_{max} \sim 75\%$  in  $AUC \sim 40\%$ ), če so jemali zdravilo Intuniv skupaj z zelo mastnim obrokom (glejte poglavje 4.2).

### Porazdelitev

Gvanfacin se zmerno veže na plazemske beljakovine (približno 70 %), neodvisno od koncentracije zdravila.

### Biotransformacija

Gvanfacin se presnavlja z oksidacijo, ki jo posredujeta CYP3A4 in CYP3A5, s poznejšima reakcijama faze II, sulfacijo in glukuronidacijo. Najpomembnejši presnovek v krvi je 3-OH-gvanfacinijev sulfat, ki ni farmakološko aktiven.

Gvanfacin je substrat CYP3A4 in CYP3A5, na izpostavljenost pa vplivajo spodbujevalci in zaviralci CYP3A4 in CYP3A5. V mikrosomih človeških jeter gvanfacin ni zaviral aktivnosti drugih pomembnih izoencimov s citokromom P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ali CYP3A5); za gvanfacin se tudi ne pričakuje, da bo induktor CYP3A, CYP1A2 in CYP2B6.

### Prenašalci

Na podlagi študij *in vitro* je gvanfacin substrat OCT1 in OCT2, vendar ne BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 ali MATE2. Gvanfacin ni zaviralec BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ali MATE2K, vendar pa je zaviralec MATE1 in bi pri najvišjih koncentracijah v portalni veni lahko zaviral OCT1.

### Izločanje

Gvanfacin čistijo ledvice s filtracijo in aktivno sekrecijo in jetra. Aktivno ledvično sekrecijo posreduje prenašalec OCT2. Ledvična sekrecija je najpomembnejša pot izločanja (80 %), pri čemer izhodno zdravilo predstavlja 30 % radioaktivnosti v urinu. Poglavitni presnovki v urinu so bili 3-hidroksi gvanfacinijev glukuronid, gvanfacinijev dihidrodiol in 3-hidroksi gvanfacinijev sulfat. Razpolovni čas odstranjevanja gvanfacina iz telesa je približno 18 ur.

Farmakokinetika gvanfacina je podobna pri otrocih (starih 6 do 12 let) in mladostnikih (starih 13 do 17 let) z ADHD in zdravih odraslih prostovoljnih.

### Posebne skupine bolnikov

Pri otrocih z ADHD, mlajših od 6 let, študij z zdravilom Intuniv niso izvedli.

Sistemska izpostavljenost gvanfacinu je podobna pri moških in ženskah, ki prejmejo enak odmerek v mg/kg.

Formalnih farmakokinetičnih študij za rase niso izvedli. Ni dokazov, da bi etnični izvor kakor koli vplival na farmakokinetiko zdravila Intuniv.

## 5.3 Predklinični podatki o varnosti

V 78-tedenskih študijah na miših z odmerki gvanfacina do 10 mg/kg/dan niso opazili nikakršnega kancerogenega učinka. Signifikanten porast incidence adenomov pankreatičnih otočkov so opazili pri samcih podgan, ki so jim dajali gvanfacin v odmerku 5 mg/kg/dan 102 tedna dolgo, ne pa pri samicah podgan. Klinični pomen je neznan.

Gvanfacin v različnih preskusnih modelih, vključno z Amesovim testom in testom kromosomskih aberacij *in vitro*, ni bil genotoksičen.

Splošna toksičnost, ki so jo ugotovili pri živalih (podgana, pes) pri dajanju gvanfacina, je obsegala podaljšanje nekorogirane intervala QT (srce), atrofično vranico in zmanjšane bele krvničke, prizadeta jetra – vključno z zvišanjem ravni bilirubina in ALT, razdraženo in vneto črevo, zvišano raven kreatinina in dušika sečnine v krvi (ledvice), zamotnitev roženice (oko) le pri podganah in miših, alveolarno infiltracijo z makrofagi in pnevmonitis, ter zmanjšano spermatogenezo.

V študiji plodnosti na samicah podgan pri odmerkih, do 22-krat večjih od največjega priporočenega odmerka za človeka v mg/m<sup>2</sup>, niso ugotovili neželenih učinkov.

Plodnost samcev je bila prizadeta pri 8 mg/kg/dan, kar je bil najmanjši preskušani odmerek, ki je bil 10,8-krat večji od največjega priporočenega odmerka za človeka v mg/kg, ki je 0,12 mg/kg. Ker ustreznih toksikokinetičnih podatkov ni na voljo, primerjava s klinično izpostavljenostjo pri ljudeh ni bila možna.

Gvanfacin je kazal toksičnost za razvoj zarodkov in plodov pri miših in podganah (NOAEL 0,5 mg/kg/dan) in pri kuncih (NOAEL 3,0 mg/kg/dan) v prisotnosti toksičnosti za mater. Ker ustreznih toksikokinetičnih podatkov ni na voljo, primerjava s klinično izpostavljenostjo pri ljudeh ni bila možna.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

hipromeloza 2208,  
kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata,  
laktoza monohidrat,  
povidon,  
krospovidon tipa A,  
mikrokristalna celuloza,  
silicijev dioksid, koloidni, brezvodni,  
natrijev lavrilsulfat,  
polisorbat 80,  
fumarna kislina,  
glicerol dibehenat.

Poleg tega 3 mg in 4 mg tablete vsebujejo  
indigotin E132,  
rumeni železov oksid E172.

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Navedba smiselno ni potrebna.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.



## 6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Dvojni trak pretisnega omota je sestavljen iz 2 plasti, prozorne termooblikovane toge folije, laminirane s PCTFE na PVC podlago, na katero je nalepljena aluminijasta folija za predrtje. Pretisni omoti so shranjeni v kartonskih škatlah.

Velikosti pakiranja zdravila Intuniv 1 mg: 7 ali 28 tablet.

Velikosti pakiranja zdravila Intuniv 2 mg: 7, 28 or 84 tablet.

Velikosti pakiranja zdravila Intuniv 3 mg: 28 or 84 tablet.

Velikosti pakiranja zdravila Intuniv 4 mg: 28 or 84 tablet.

Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Neuporabljeno zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

## 7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

## 8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

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

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

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

## 9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 17. september 2015

## 10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila  
<http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

## **A. IZDELOVALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sproščanje serij

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

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

### **• Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve rednega posodobljenega poročila o varnosti zdravila za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora prvo redno posodobljeno poročilo o varnosti zdravila za to zdravilo predložiti v 6 mesecih po pridobitvi dovoljenja za promet.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

### **• Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

### **• Dodatni ukrepi za zmanjševanje tveganj**

1. Pred prihodom zdravila Intuniv na trg v vsaki državi članici se mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom (MAH) dogovoriti s pristojnim nacionalnim organom o vsebini in obliki izobraževalnega programa, vključno s sredstvi obveščanja, načini distribucije in vsemi drugimi vidiki programa.
2. MAH bo zagotovil, da bodo po pogovorih in dogovoru s pristojnimi nacionalnimi organi v vseh državah članicah, kjer se trži zdravilo Intuniv, vsi zdravstveni delavci, za katere se pričakuje, da bodo predpisovali zdravilo Intuniv, obveščeni s spremnim dopisom, ki vsebuje informacije, da imajo dostop do naslednjih dokumentov oziroma prejmejo naslednje dokumente:
  - povzetek o glavnih značilnostih zdravila (SPC) in navodilo za uporabo;

- izobraževalno gradivo (vključno s kontrolnim seznamom za predpisovanje) za zdravstvene delavce.

**Izobraževalno gradivo in kontrolni seznam za predpisovanje zdravila** morata vsebovati naslednja ključna sporočila:

- informacije o tveganjih, povezanih z zdravilom Intuniv: bradikardija, sinkopa, hipotenzija/znižan krvni tlak, zvišanje krvnega tlaka ob odtegnitvi zdravila, sedacijski dogodki in zvečanje telesne mase;
  - kontrolni seznam pred uvedbo zdravljenja z zdravilom Intuniv za prepoznavanje bolnikov, pri katerih obstajajo tveganja za pojav resnih neželenih učinkov;
  - kontrolni seznam za stalno spremljanje in varnostno obravnavo bolnikov med zdravljenjem z zdravilom Intuniv, vključno s fazo titriranja;
  - diagram za stalno spremljanje (vitalni znaki, telesna višina, telesna masa) bolnikov med zdravljenjem z zdravilom Intuniv;
  - kontrolni seznam za prekinitev zdravljenja z gvanfacinom, vključno s spremljanjem krvnega tlaka in srčnega utripa bolnikov med zmanjševanjem odmerka.
- **Obveznost izvedbe ukrepov po pridobitvi dovoljenja za promet**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom mora v določenem časovnem okviru izvesti naslednje ukrepe:

| <b>Opis</b>  | <b>Do datuma</b>  |
|--|---|
| SHP503-401: MAH bo moral izvesti primerjalno študijo varnosti v skladu z dogovorjenim protokolom in predložiti rezultate, da bo raziskal dolgoročno varnost (posebno učinke na nevrokognitivno funkcijo) zdravila Intuniv pri otrocih in mladostnikih z ADHD, starih 6-17 let. | Predložitev končnega poročila študije: 31. januar 2022. |

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Intuniv 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
gvanfacin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 1 mg gvanfacina v obliki gvanfacinijevega klorida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 tablet s podaljšanim sproščanjem  
28 tablet s podaljšanim sproščanjem

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba  
Tableto pogoltnite célo. Tablete ne smete žvečiti, razdeliti ali zdrobiti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1040/001 7 tablet s podaljšanim sproščanjem  
EU/1/15/1040/002 28 tablet s podaljšanim sproščanjem

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Intuniv 1 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:



**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Intuniv 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
gvanfacin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (kot logotip imetnika dovoljenja)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Intuniv 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
gvanfacin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 2 mg gvanfacina v obliki gvanfacinijevega klorida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

7 tablet s podaljšanim sproščanjem  
28 tablet s podaljšanim sproščanjem  
84 tablet s podaljšanim sproščanjem

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba

Tableto pogoltnite célo. Tablete ne smete žvečiti, razdeliti ali zdrobiti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1040/003 7 tablet s podaljšanim sproščanjem  
EU/1/15/1040/004 28 tablet s podaljšanim sproščanjem  
EU/1/15/1040/005 84 tablet s podaljšanim sproščanjem

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Intuniv 2 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Intuniv 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
gvanfacin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (kot logotip imetnika dovoljenja)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Intuniv 3 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
gvanfacin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 3 mg gvanfacina v obliki gvanfacinijevega klorida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 tablet s podaljšanim sproščanjem  
84 tablet s podaljšanim sproščanjem

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba  
Tableto pogoltnite célo. Tablete ne smete žvečiti, razdeliti ali zdrobiti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1040/006 28 tablet s podaljšanim sproščanjem  
EU/1/15/1040/007 84 tablet s podaljšanim sproščanjem

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Intuniv 3 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI  
DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Intuniv 3 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
gvanfacin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (kot logotip imetnika dovoljenja)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

Intuniv 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
gvanfacin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena tableta vsebuje 4 mg gvanfacina v obliki gvanfacinijevega klorida.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Vsebuje tudi laktozo. Za nadaljnje informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

28 tablet s podaljšanim sproščanjem  
84 tablet s podaljšanim sproščanjem

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

peroralna uporaba  
Tableto pogoltnite célo. Tablete ne smete žvečiti, razdeliti ali zdrobiti.

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**



**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited  
Dublin 2  
Irska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/15/1040/008 28 tablet s podaljšanim sproščanjem  
EU/1/15/1040/009 84 tablet s podaljšanim sproščanjem

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

Intuniv 4 mg

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC:  
SN:  
NN:

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA PRETISNEM OMOTU ALI DVOJNEM TRAKU**

**PRETISNI OMOTI**

**1. IME ZDRAVILA**

Intuniv 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem  
gvanfacin

**2. IME IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (kot logotip imetnika dovoljenja)

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

**Intuniv 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem**  
**Intuniv 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem**  
**Intuniv 3 mg tablete s podaljšanim sproščanjem**  
**Intuniv 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem**  
gvanfacin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

**Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom, s farmacevtom ali z medicinsko sestro.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.
- To navodilo je napisano, kot da ga bo brala oseba, ki jemlje zdravilo. Če dajete to zdravilo svojemu otroku, po vsem navodilu zamenjajte besedico “vi” z besedama “vaš otrok”.

### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Intuniv in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Intuniv
3. Kako jemati zdravilo Intuniv
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Intuniv
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

### **1. Kaj je zdravilo Intuniv in za kaj ga uporabljamo**

#### **Kaj je zdravilo Intuniv**

Zdravilo Intuniv vsebuje zdravilno učinkovino gvanfacin. To zdravilo spada v skupino zdravil, ki vplivajo na aktivnost možganov. To zdravilo vam lahko pomaga izboljšati pozornost in koncentracijo in vas narediti manj nepremišljenega in hiperaktivnega.

#### **Za kaj zdravilo Intuniv uporabljamo**

To zdravilo uporabljamo za zdravljenje ‘motnje pozornosti s hiperaktivnostjo’ (ADHD- attention deficit hyperactivity disorder) pri otrocih in mladostnikih, starih 6-17 let, za katere trenutna spodbujevalna zdravila niso primerna in/ali trenutna zdravila simptomov ADHD ne obvladujejo ustrezno.

Zdravilo se uporablja v okviru terapijskega programa, ki navadno vključuje:

- psihološko terapijo,
- edukacijsko terapijo,
- socialno terapijo.

Če se ne počutite bolje ali se počutite slabše in ste zelo zaspani ali dremavi, potem ko ste jemali to zdravilo okrog 6 tednov, se posvetujte s svojim zdravnikom. Zdravnik bo mogoče želel spet pretehtati vaše zdravljenje.

## **O ADHD**

Ljudje z ADHD težko:

- sedijo pri miru;
- se osredotočijo.

ADHD lahko povzroča težave v vsakdanjem življenju. Otroci in mladi ljudje z ADHD se včasih težko učijo in delajo domače naloge. Težko se lepo vedejo doma, v šoli in drugod.

ADHD ne vpliva na inteligentnost otroka ali mlade osebe.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Intuniv**

**Ne jemljite zdravila Intuniv:**

- če ste alergični na gvanfacin ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Pred začetkom jemanja zdravila Intuniv se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, če:

- imate nizek ali visok krvni tlak, težave s srcem ali družinsko anamnezo težav s srcem;
- ste pred nedavnim omedleli;
- razmišljate o samomoru;
- imate kakšno drugo duševno bolezen.

Če zdravilo Intuniv jemljete dolgo časa, lahko vpliva na vašo telesno maso in telesno višino, zato bo zdravnik spremljal vašo rast.

Ne prenehajte jemati zdravila Intuniv, ne da bi se posvetovali s svojim zdravnikom. Če nenadoma prenehate jemati zdravilo Intuniv, se lahko pojavita odtegnitvena simptoma pospešitve srčnega utripa in visokega krvnega tlaka (glejte poglavje 4).

Če kaj od zgoraj navedenega velja za vas (ali ste negotovi), se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom, preden začnete jemati to zdravilo. To zdravilo namreč lahko poslabša te težave. Zdravnik vas bo redno spremljal, da bo videl, kako to zdravilo vpliva na vas.

### **Otroci (mlajši od 6 let) in odrasli (stari 18 let ali več)**

Pri otrocih, mlajših od 6 let, in odraslih, starih 18 let ali več, se to zdravilo ne sme uporabljati, ker ni znano, ali deluje in ali je varno.

### **Preiskave, ki jih bo opravil vaš zdravnik, ko boste jemali zdravilo Intuniv**

Preden boste začeli jemati to zdravilo, bo vaš zdravnik preveril, da se bo prepričal, ali je to zdravilo za vas varno in ali vam bo pomagalo. Med jemanjem tega zdravila bo zdravnik ponavljal te preiskave vsak teden med začetnim odmerjanjem, po prilagoditvah odmerka, prvo leto vsaj vsake 3 mesece, pozneje pa vsaj dvakrat na leto. Te preiskave lahko vključujejo:

- vaš krvni tlak in srčni utrip in druge preiskave srca, če je primerno;
- vaš odziv na zdravljenje, posebno še, če ste zaradi njega zaspani ali se vam drema;
- vašo telesno višino in telesno maso.

## Druga zdravila in zdravilo Intuniv

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. Zdravilo Intuniv in nekatera druga zdravila namreč lahko vplivajo drugo na drugega.

Zdravniku ali farmacevtu še zlasti povejte, če jemljete kakšno od naslednjih vrst zdravil:

- zdravila, ki znižujejo krvni tlak (antihipertenzivi);
- zdravila za epilepsijo, na primer valproično kislino;
- zdravila, ki vas naredijo zaspanega (sedativi);
- zdravila za težave z duševnim zdravjem (benzodiazepini, barbiturati in antipsihotiki);
- zdravila, ki lahko vplivajo na način, na katerega jetra izločajo zdravilo Intuniv (oglejte si preglednico v nadaljevanju):

| Zdravila   | ki se uporabljajo za zdravljenje  |
|--|---|
| aprepitant   | siljenja na bruhanje in vrtoglavice   |
| atazanavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, nevirapin, ritonavir, sakvinavir   | okužbe s HIV  |
| ciprofloksacin, kloramfenikol, klaritromicin, eritromicin, rifabutin, rifampicin, telitromicin | bakterijskih okužb  |
| flukonazol, itrakonazol, posakonazol   | glivičnih okužb   |
| krizotinib, imatinib   | raka  |
| diltiazem, verapamil   | bolezni srca in žilja   |
| boceprevir, telaprevir   | virusnega hepatitisa  |
| subokson   | odvisnosti od substanc  |
| bosentan   | bolezni srca in žilja (npr. zoženja krvnih žil v pljučih)                       |
| karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon                                  | uporabljajo se za obvladovanje epilepsije                                       |
| modafinil  | je zdravilo, ki izboljšuje budnost in se uporablja za zdravljenje motenj spanja |
| šentjanževka   | je zdravilo rastlinskega izvora, ki se uporablja za zdravljenje depresije       |

Če kaj od zgoraj navedenega velja za vas ali ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden začnete jemati to zdravilo.

## Zdravilo Intuniv skupaj s hrano, pijačo in alkoholom

- Ne jemljite tega zdravila z obroki hrane, ki vsebujejo veliko maščob (na primer mastnim zajtrkom), ker maščobe v hrani lahko vplivajo na način delovanja tega zdravila.
- Ne jemljite tega zdravila s sokom grenivke, ker sok grenivke lahko vpliva na način delovanja tega zdravila.
- Kadar jemljete to zdravilo, ne uživajte alkohola, ker boste lahko zaradi njega postali zaspani ali se vam bo dremalo.

## Nosečnost in dojenje

Če ste noseči ali dojite, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete zanositev, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo.

- Ne jemljite tega zdravila, če ste noseči ali če ne uporabljate kontracepcije. Ni znano, ali bo zdravilo Intuniv vplivalo na vašega nerojenega otroka.
- Ne dojite, tačas ko jemljete zdravilo Intuniv, razen če vam to naroči zdravnik.

## **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Med jemanjem tega zdravila boste mogoče omotični ali zaspani, posebno za začetku zdravljenja, to lahko traja 2 do 3 tedne in mogoče še dlje. Če se to zgodi, ne vozite, ne kolesarite, ne uporabljajte orodja ali strojev in ne sodelujte pri dejavnostih, pri katerih bi lahko poškodovali sebe ali druge, dokler ne boste spoznali, kako to zdravilo vpliva na vas. Poročali so tudi o omedlevici, vendar to ni pogosto.

## **Zdravilo Intuniv vsebuje laktozo:**

Laktoza je vrsta sladkorja. Če vam je zdravnik povedal, da ne prenašate nekaterih sladkorjev, se pred uporabo tega zdravila posvetujte s svojim zdravnikom.

## **3. Kako jemati zdravilo Intuniv**

Vaše zdravljenje se bo začelo pod nadzorom ustreznega specialista za otroške in/ali mladostniške vedenjske motnje.

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika ali farmacevta. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali s farmacevtom.

V okviru vašega zdravljenja bo zdravnik skrbno spremljal, kako zdravilo Intuniv vpliva na vas med začetnim odmerjanjem in/ali prilagoditvami odmerka.

### **Koliko zdravila vzeti**

- Zdravnik vas bo začel zdraviti z 1 mg na dan. Mogoče vam bo nato zvečal odmerke na podlagi vaše telesne mase in tega, kako zdravilo Intuniv na vas deluje, vendar ga ne bo zvečal za več kot 1 mg na teden. Odvisno od vašega odziva na zdravljenje vam lahko zdravnik zvečuje odmerke še počasneje. Priporočeni odmerek je med 0,05 in 0,12 mg na kg telesne mase na dan.
- Mogoče po začetku zdravljenja ne boste opazili takojšnjega učinka. Nekateri bolniki lahko opazijo izboljšanje po prvem tednu ali še pozneje.
- Vaš dnevni odmerek bo med 1 in 7 mg, odvisno od vaše starosti in odziva na zdravilo Intuniv, ne bo pa presegel 7 mg.

### **Kako jemati zdravilo Intuniv**

- To zdravilo je treba jemati enkrat na dan, bodisi zjutraj bodisi zvečer.
- Lahko ga jemljete s hrano ali brez nje, ne pa z mastno hrano (npr. z mastnim zajtrkom).
- Tableto pogoltnite célo s kozarcem vode ali kake druge pijače (ne pa soka grenivke).
- Tablete ne zlomite, zdrobite ali žvečite; to bi vplivalo na način delovanja tablete. Če tablete ne morete pogoltniti celé, to povejte zdravniku.

### **Trajanje zdravljenja**

Če boste morali jemati zdravilo Intuniv dlje od enega leta, bo vaš zdravnik spremljal vaš odziv na zdravljenje. Mogoče vam bo zdravnik za kratek čas, morda med šolskimi počitnicami, zdravilo ukinitil. Tako se bo izkazalo, ali morate zdravilo jemati še naprej.

### **Če ste vzeli večji odmerek zdravila Intuniv, kot bi smeli**

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Intuniv, kot bi smeli, se takoj posvetujte z zdravnikom ali odidite v bolnišnico. Vzemite ovojnino zdravila s seboj in jim povejte, koliko zdravila ste vzeli.

Lahko boste opazili naslednje učinke: znižan ali zvišan krvni tlak, upočasnen srčni utrip, upočasnjeno frekvenco dihanja, občutek utrujenosti ali izčrpanosti.

## **Če ste pozabili vzeti zdravilo Intuniv**

Če pozabite vzeti odmerek, počakajte do drugega dne in takrat vzemite običajni odmerek.

- Če ste pozabili vzeti dva ali več odmerkov, se posvetujte z zdravnikom, saj se boste morda morali ponovno začeti zdraviti z manjšim odmerkom.
- Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

## **Če ste prenehali jemati zdravilo Intuniv**

Ne prenehajte jemati tega zdravila, ne da bi se prej posvetovali z zdravnikom.

- Če boste prenehali jemati to zdravilo, se vam bosta mogoče zvečala krvni tlak in srčni utrip (glejte poglavje 4 spodaj).
- Zdravnik vam bo ukinitel zdravljenje z zdravilom Intuniv tako, da vam bo počasi zmanjševal odmerek zdravila, da se bodo morebitni neželeni učinki kar najbolj zmanjšali.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

## **4. Možni neželeni učinki**

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih. Če vas ti učinki skrbijo, se pogovorite z zdravnikom.

**Če se na kakršen koli način slabo počutite, takas ko jemljete to zdravilo, to takoj povejte kakemu odraslemu.**

### **Resni neželeni učinki**

Pogosto so poročali o naslednjih resnih neželenih učinkih. Pogosti: dremavost (sedacija), občutek omotice (hipotenzija), upočasnjen srčni utrip (bradikardija). Občasni: omedlevica ali izguba zavesti (sinkopa). Nekateri od teh neželenih učinkov se bodo verjetno pojavili na začetku zdravljenja in lahko med nadaljevanjem zdravljenja izginejo. Če opazite katerega od teh neželenih učinkov, to takoj povejte zdravniku. Zelo redki: resen odtegnitveni neželeni učinek visokega krvnega tlaka po nenadni prekinitvi uporabe zdravila Intuniv; simptomi lahko vključujejo glavobol, zmedenost, živčnost, vznemirjenost in tresenje (hipertenzivna encefalopatija).

### **Zelo pogosti: lahko se pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov**

- zaspanost (somnia),
- utrujenost,
- glavobol,
- bolečine v trebuhu.

### **Pogosti: lahko se pojavijo pri največ 1 od 10 bolnikov**

- nemir ali razdražljivost,
- nespečnost (insomnija) ali prekinjeno spanje (srednja nespečnost) ali nočne more,
- depresija, tesnoba (anksioznost) ali nihanje razpoloženja (čustvena labilnost),
- pomanjkanje energije (letargija),
- porast telesne mase,
- izguba teka,
- suha usta,
- močenje postelje (enureza),
- siljenje na bruhanje (navzea) ali bruhanje,
- driska, neugodje v trebuhu ali zaprtost,
- znižan krvni tlak pri vstajanju (ortostatska hipotenzija),
- izpuščaj.



**Občasni: lahko se pojavijo pri največ 1 od 100 bolnikov**

- alergijska reakcija (preobčutljivost),
- bolečina v prsih,
- prebavne motnje (dispepsija),
- oteženo dihanje (astma),
- šibkost (astenija),
- bledica kože,
- napadi ali krči,
- potreba po pogostem uriniranju (polakisurija),
- agitiranost (močan nemir),
- spremembe rezultatov jetrnih krvnih preskusov (zvišana alanin aminotransferaza),
- zvišanje krvnega tlaka,
- nenavaden srčni ritem (sinusna aritmija in atrioventrikularni blok prve stopnje),
- pospešen srčni utrip (tahikardija),
- upočasnen srčni utrip,
- omedlevica pri vstajanju (posturalna omotica),
- srbeča koža (pruritus),
- vidite ali slišite stvari, ki jih v resnici ni (halucinacija).

**Redki: lahko se pojavijo pri največ 1 od 1.000 bolnikov**

- spite več, kot je normalno (hipersomnija),
- zvišan krvni tlak (hipertenzija),
- slabo počutje.

**Zelo redki: lahko se pojavijo pri največ 1 od 10.000 bolnikov**

- resen odtegnitveni neželeni učinek visokega krvnega tlaka po nenadni prekinitvi uporabe zdravila Intuniv; simptomi lahko vključujejo glavobol, zmedenost, živčnost, vznemirjenost in tresenje (hipertenzivna encefalopatija).

**Neznana pogostost: pogostnosti iz razpoložljivih podatkov ni mogoče oceniti**

- težave pri doseganju ali ohranjanju erekcije (erektilna disfunkcija).

**Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na **nacionalni center za poročanje, ki je naveden v Prilogi V**. S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

**5. Shranjevanje zdravila Intuniv**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na kartonski škatli in pretisnem omotu poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Za shranjevanje zdravila niso potrebna posebna navodila.

Ne uporabljajte tega zdravila, če so tablete ali pretisni omot videti poškodovani.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Intuniv**

- Ena 1 mg tableta vsebuje 1 mg gvanfacina v obliki gvanfacinijevega klorida.
- Ena 2 mg tableta vsebuje 2 mg gvanfacina v obliki gvanfacinijevega klorida.
- Ena 3 mg tableta vsebuje 3 mg gvanfacina v obliki gvanfacinijevega klorida.
- Ena 4 mg tableta vsebuje 4 mg gvanfacina v obliki gvanfacinijevega klorida.
- Druge sestavine zdravila so hipromeloza, kopolimer metakrilne kisline in etilakrilata, laktoza monohidrat, povidon, krosopovidon (tip A), mikrokristalna celuloza, koloidni brezvodni silicijev dioksid, natrijev lavrilsulfat, polisorbat 80, fumarna kislina, glicerol dibehenat.
- 3 mg in 4 mg tablete vsebujejo tudi indigotin E132 in rumeni železov oksid E172.

### **Izgled zdravila Intuniv in vsebina pakiranja**

Zdravilo Intuniv je tableta s podaljšanim sproščanjem, kar pomeni, da se zdravilna učinkovina iz tablete sprošča daljši čas. Tablete so na voljo v pakiranjih po 7, 28 ali 84, vendar na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

- 1 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so okrogle in bele, trde tablete, z vtisnjenim napisom 1MG na eni strani in 503 na drugi strani.
- 2 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so ovalne in bele, trde tablete, z vtisnjenim napisom 2MG na eni strani in 503 na drugi strani.
- 3 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so okrogle in zelene, trde tablete, z vtisnjenim napisom 3MG na eni strani in 503 na drugi strani.
- 4 mg tablete s podaljšanim sproščanjem so ovalne in zelene, trde tablete, z vtisnjenim napisom 4MG na eni strani in 503 na drugi strani.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom in izdelovalec**

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

### **Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne**

### **Drugi viri informacij**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila:  
<http://www.ema.europa.eu>.