

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelvalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teatada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intuniv 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Intuniv 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Intuniv 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Intuniv 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Intuniv 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 1 milligrammile guanfatsiinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 22,41 milligrammi laktoosi (monohüdraadina).

Intuniv 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 2 milligrammile guanfatsiinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks tablett sisaldab 44,82 milligrammi laktoosi (monohüdraadina).

Intuniv 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 3 milligrammile guanfatsiinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 3 mg tablett sisaldab 37,81 milligrammi laktoosi (monohüdraadina).

Intuniv 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 4 milligrammile guanfatsiinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 4 mg tablett sisaldab 50,42 milligrammi laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Intuniv 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Ümmargused valged või valkjad tabletid suurusega 7,14 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „1MG” ja teisel „503”.

Intuniv 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Pikliku kujuga valged või valkjad tabletid suurusega 12,34 mm × 6,10 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „2MG” ja teisel „503”.

Intuniv 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Ümmargused rohelised tabletid suurusega 7,94 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „3MG” ja teisel „503”.

Intuniv 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Pikliku kujuga rohelised tabletid suurusega 12,34 mm × 6,10 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „4MG” ja teisel „503”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Intuniv on näidustatud aktiivsuse- ja tähelepanuhäire raviks lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat, kellel stimulaatorid ei sobi, eiole talutavad ja/või ei ole osutunud efektiivseks.

Intuniv'i tuleb kasutada osana terviklikust raviprogrammist, mis üldjuhul hõlmab nii psühholoogilisi, koolitusalaalseid kui ka sotsiaalseid meetmeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada laste ja/või noorukite käitumishäirete spetsialisti järelevalve all.

Ravieelne skriining

Enne ravimi määramist tuleb teha ravieelne hindamine, et teha kindlaks patsiendid, kellel on kõrge risk somnolentsusele ja sedatsioonile, hüpotensioonile ja bradükardia, QT-intervalli pikenedamisega arütmiale ning kaalutõusule/rasvumusele. Hinnata tuleb patsiendi kardiovaskulaarset seisundit, muu hulgas tuleb mõõta vererõhku ja südamerütmi. Dokumenteerida tuleb põhjalik ülevaade samal ajal kasutatavatest ravimitest, varasematest ja kaasuvatest meditsiinilistest ja psühhiaatrilistest häiretest või sümptomitest, perekonnas esinenud südame- / teadmata põhjusega äkksurmades ning ravieelne pikkus ja kaal tuleb nõuetekohaselt märkida kasvutabelisse (vt lõik 4.4).

Annustamine

Ravi alustamisel on vajalik hoolikas annuse tiitrimine ja jälgimine, sest kliiniline paranemine ning raskete kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete (minestamine, hüpotensioon, bradükardia, somnolentsus ja sedatsioon) riskid on seotud annuse ja ekspositsiooniga. Patsiente tuleb teavitada, et esineda võib somnolentsust ja sedatsiooni, eeskätt ravi alguses või annuse suurendamisel. Kui somnolentsust ja sedatsiooni peetakse kliiniliselt murettekitavaks või püsivaks, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Soovitav algannus on kõigi patsientide puhul 1 mg guanfatsiini, mis manustatakse suu kaudu üks kord ööpäevas.

Annust võib suurendada maksimaalselt 1 mg nädalas. Annus tuleb kindlaks määrata konkreetse patsiendi ravivastusest ja ravimi talutavusest lähtudes.

Patsiendi ravivastusest ja Intuniv'i taluvusest sõltuv soovitatav säilitusannus on 0,05...0,12 mg kilogrammi kohta ööpäevas. Lastel ja noorukitel soovitatav annuse tiitrimine on toodud allpool (vt

tabelid 1 ja 2). Annust võib pärast algannust ravivastuse ja ravimi taluvuse kliinilise hinnangu alusel soovitatavas optimaalses kaalupõhises annusevahemikus maksimaalse talutava annuseni kohandada (suurendada või vähendada) nädalase intervalliga.

Jälgimine tiitrimise ajal

Annuse tiitrimise ajal tuleb iga nädal jälgida somnolentsuse ja sedatsiooni, hüpotensiooni ja bradükardia sümptomeid ning nähte.

Pidev jälgimine

Esimesel raviasial tuleb patsienti vähemalt iga kolme kuu järel hinnata alljärgneva suhtes:

- nähud ja sümptomid:
 - somnolentsus ja sedatsioon;
 - hüpotensioon;
 - bradükardia;
- kaalutõus / rasvumuse risk.

Sellel perioodil on soovitatav lähtuda kliinilisest hinnangust. Seejärel on jälgimine vajalik iga kuue kuu järel ja jälgimine peab olema sagedasem pärast annuse kohandamist (vt lõik 4.4).

Tabel 1

6...12-aastaste laste annuse tiitrimisgraafik				
Kaalugrupp	1. nädal	2. nädal	3. nädal	4. nädal
25 kg ja rohkem Maksimumannus = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tabel 2

13...17-aastaste noorukite annuse tiitrimisgraafik							
Kaalugrupp ^a	1. nädal	2. nädal	3. nädal	4. nädal	5. nädal	6. nädal	7. nädal
34...41,4 kg Maksimumannus = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5...49,4 kg Maksimumannus = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5...58,4 kg Maksimumannus = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg ja rohkem Maksimumannus = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a Nooruki kaal peab olema vähemalt 34 kg.

^b Vähemalt 58,5 kg kaaluvate noorukite puhul võib annuse tiitrida ööpäevase annuseni 7 mg, kui patsient on läbinud vähemalt ühenädalase ravikuuri ööpäevase annusega 6 mg ning arst on hinnanud põhjalikult ravimi taluvust ja efektiivsust.

Arst, kes otsustab guanfatsiini kasutada pikemal ajaperioodil (kauem kui 12 kuud), peab guanfatsiini kasulikkust esimesel aastal uuesti hindama iga kolme kuu järel ja seejärel vähemalt kord aastas, lähtudes kliinilisest hinnangust (vt lõik 4.4) ning kaaludes ravimivabu prooviperioode, et hinnata patsiendi toimetulekut farmakoteraapiata, eelistatult koolivaheaegadel.

Tagasitiitrimine ja ravi katkestamine

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada sellest, et ravi guanfatsiini ei tohi katkestada ilma arstiga nõu pidamata.

Ravi lõpetamisel tuleb annust järk-järgult vähendada mitte rohkem kui 1 mg võrra iga 3 kuni 7 päeva järel ning jälgida vererõhku ja pulssi, et võimalikult vähendada potentsiaalseid ärajätunähte, eelkõige vererõhu tõusu ja südame löögisageduse kiirenemist (vt lõik 4.4).

Efektiivsuse püsimise uuringus tekkis 7/158 (4,4%) uuringus osalejal pärast üleminekut guanfatsiini kasutamisel platseebo kasutamisele vererõhu tõus rohkem kui 5 mmHg võrra ning ka üle 95. protsentiili vanuse, soo ja kehapikkuse osas (vt lõik 4.8 ja 5.1).

Võtmata jäänud annus

Kui annus ununeb võtmata, võib eelnevalt määratud annuse võtta järgmisel päeval. Kahe või enama järjestikuse annuse võtmata jäämisel on soovitatav uuesti tiitrida, lähtudes guanfatsiini taluvusest.

Üleminek guanfatsiini teistelt ravimvormidelt

Toimeainet kohe vabastavaid guanfatsiini tablette ei tohi farmakokineetilise profiili erinevuse tõttu asendada mg/mg põhjal.

Eirirühmad

Täiskasvanud ja eakad

Guanfatsiini ohutus ja efektiivsus aktiivsus- ja tähelepanuhäire all kannatavatel täiskasvanutel ja eakatel ei ole tõestatud. Seetõttu ei tohi guanfatsiini selles vanuserühmas kasutada.

Maksakahjustus

Maksakahjustuse erinevate raskusastmetega patsientidel võib olla vajalik annuse vähendamine (vt lõik 5.2).

Maksakahjustuse mõju guanfatsiini farmakokineetikale ei ole lastel (6...17-aastastel lastel ja noorukitel) hinnatud.

Neerukahjustus

Raske neerukahjustusega (GFR 29...15 ml/min), lõppstaadiumis neeruhaigusega (GFR <15 ml/min) või dialüüsi vajavatel patsientidel võib olla vajalik annuse vähendamine. Neerukahjustuse mõju guanfatsiini farmakokineetikale ei ole lastel (6...17-aastastel lastel ja noorukitel) hinnatud (vt lõik 5.2).

Alla 6-aastased lapsed

Guanfatsiini ohutust alla 6-aastastel lastel ei ole veel tõestatud. Andmed puuduvad.

CYP3A4 ja CYP3A5 inhibiitorite/indutseerijatega ravi saavad patsiendid

On tõendatud, et CYP3A4/5 inhibiitoritel on koosmanustamisel märkimisväärne mõju guanfatsiini farmakokineetikale. Mõõdukate/tugevate CYP3A4/5 inhibiitoritega (näiteks ketokonasool, greibimahl) või tugevate CYP3A4 induutseerijatega (näiteks karbamasepiin) samaaegsel kasutamisel on soovitatav annuse kohandamine (vt lõik 4.5).

Tugevate ja mõõdukate CYP3A inhibiitoritega samaaegsel kasutamisel on guanfatsiini annust soovitatav vähendada 50% võrra. Koostoimete variaabluse tõttu võib vajalik olla edasine annuse tiitrimine (vt ülaltoodud teavet).

Guanfatsiini kombineerimisel tugevate ensüümi induutseerijatega võib vajaduse korral kaaluda uuesti tiitrimist, et tõsta annus maksimaalse ööpäevase annuseni 7 mg. Indutseerijaga ravi lõpetamisel on järgmistel nädalatel guanfatsiini annuse vähendamiseks soovitatav uuesti tiitrimine (vt lõik 4.5).

Manustamisviis

Suukaudne.

Guanfatsiini võetakse üks kord ööpäevas, kas hommikul või õhtul. Tablette ei tohi enne allaneelamist purustada, närida ega murda, sest see suurendaks guanfatsiini vabastamiskiirust.

Ravi on soovitatav ainult nendel lastel, kes on suutelised tableti ilma probleemideta tervelt alla neelama.

Guanfatsiini võib manustada toidukordadest sõltumata, kuid seda ei tohi manustada suure rasvasisaldusega toidukorra ajal kontsentratsiooni suurenemise tõttu (vt lõik 4.5 ja 5.2).

Guanfatsiini ei tohi manustada greibimahlaga (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainete suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon, bradükardia ja minestamine

Guanfatsiin võib põhjustada minestamist, hüpotensiooni ja bradükardiat. Minestamisega võib kaasneda kukkumine või õnnetusjuhtumid, mis võivad põhjustada raskeid vigastusi (vt lõik 4.8 ja 4.7).

Enne ravi alustamist tuleb hinnata patsiendi kardiovaskulaarset seisundit (muu hulgas südamerütmi ja vererõhu näitajaid) ning perekonnas esinenud südame / teadmata põhjusega äkksurma juhtumeid, et teha kindlaks patsiendid, kes kuuluvad hüpotensiooni, bradükardia ja QT-intervalli pikenemise / arütmia suurema riski rühma. Pulsi ja vererõhu näitajaid tuleb annuse tiitrimise ja stabiliseerumise ajal jälgida kord nädalas ning esimesel aastal vähemalt iga kolme kuu järel, võttes arvesse kliinilist hinnangut. Seejärel on jälgimine vajalik iga kuue kuu järel ja jälgimine peab olema sagedam pärast annuse kohandamist.

Ettevaatlik tuleb olla guanfatsiini kasutamisel patsientidel, kelle on varem esinenud hüpotensiooni, südameblokaadi, bradükardiat või kardiovaskulaarseid haigusi, või kelle haigusloos kajastub varasem minestamine või seisund, mis võib tingida soodumuse minestamiseks, näiteks hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, bradükardia või dehüdratsioon. Ettevaatus on soovitatav ka nende patsientide ravimisel, keda ravitakse samal ajal antihüpertensiivsete ravimitega või teiste ravimitega, mis võivad langetada vererõhku või aeglustada südamerütmi või suurendada minestamise ohtu (vt lõik 4.5). Patsientidel tuleb paluda juua rohkelt vedelikku.

Vererõhu tõus ja südame löögisageduse kiirenemine pärast ravi lõpetamist

Pärast guanfatsiini kasutamise lõpetamist võivad vererõhk tõusta ja südame löögisagedus kiirenedada. Turuletulekujärgselt on pärast ravi järsku lõpetamist väga harva esinenud hüpertensiivset entsefalopaatiat (vt lõik 4.8). Vererõhu tõusu ohu vähendamiseks pärast ravi lõpetamist tuleb ööpäevast annust vähendada järk-järgult, mitte rohkem kui 1 mg võrra iga 3 kuni 7 päeva järel (vt lõik 4.2). Annuse vähendamisel või ravi lõpetamisel tuleb jälgida vererõhku ja pulssi.

QTc-intervall

II...III faasi randomiseeritud kahepoolse pimemenetlusega monoteeraapia uuringutes oli nende patsientide hulk, kelle QT_c-intervalli pikenemise muutus oli Fridericia-korrekttsioonil ja Bazett-korrekttsioonil algtasemega võrreldes suurem kui >60 ms, vastavalt 0 (0,0%) ja 2 (0,3%) platseeborühmas ning 1 (0,1%) ja 1 (0,1%) guanfatsiini saanud rühmas. Sellele leiu kliiniline olulisus ei ole teada.

Guanfatsiini tuleb ettevaatusega määrata patsientidele, kellel on varem esinenud QT-intervalli pikenedamist, kellel on pöörduvate tippude tahhükardia (*torsade de pointes*) tekkerisk (näiteks südameblokaad, bradükardia, hüpokaleemia) või kes võtavad teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid (vt lõik 4.5). Need patsiendid vajavad kliinilise hinnangu alusel südamefunktsiooni lisahindamist (vt lõik 4.8).

Sedatsioon ja somnolentsus

Guanfatsiin võib põhjustada somnolentsust ja sedatsiooni, eeskätt ravi alguses. Kõrvaltoime kestab üldjuhul 2...3 nädalat ning teatavatel juhtudel kauem. Seetõttu on soovitatav neid patsiente annuse tiitrimise ja stabiliseerumise ajal hoolikalt jälgida kord nädalas (vt lõik 4.2) ning esimesel aastal iga kolme kuu järel, vastavalt kliinilisele hinnangule. Enne guanfatsiini kasutamist koos mis tahes muu tsentraalse toimega depressandiga (näiteks alkohol, sedatiivsed ravimid, fenotiasiinid, barbituraadid või bensodiasepiinid) tuleb arvesse võtta võimalikku sedatiivset lisatoimet (vt lõik 4.5). Patsiendid ei tohi guanfatsiini võtmise ajal tarbida alkoholi.

Patsientidel tuleb soovitada vältida raskete veeremite käsitlemist, autojuhtimist või jalgrattaga sõitmist, kuni nad saavad aru, kuidas organism reageerib ravile guanfatsiiniga (vt lõik 4.7).

Suitsidaalsed mõtted

Turuletulekujärgselt on teatatud suitsiidiga seotud sündmustest (sh suitsidaalsed mõtted, suitsiidikatsed ja suitsiidid) patsientidel, keda ravitakse guanfatsiiniga. Enamikel juhtudel oli patsientidel eelnev psühhiaatriline häire. Seetõttu on soovitatav hooldajatel ja arstidel jälgida patsiente suitsiidiga seotud sündmuste nähtude suhtes, sh annuse alustamisel/optimeerimisel ja ravimi võtmise lõpetamisel. Patsiente ja hooldajaid tuleb julgustada igal ajal teatama mis tahes muret tekitavate mõtete ja tunnete ilmnemisest oma tervishoiutöötajale.

Agressiivsus

Kliinilistes uuringutes ja turuletulekujärgse kogemusega guanfatsiiniga on teatatud agressiivse käitumise ja vaenulikkuse tekkest. Guanfatsiiniga ravitavaid patsiente tuleb jälgida agressiivse käitumise või vaenulikkuse tekkimise suhtes.

Mõju pikkusele, kaalule ja kehamassiindeksile

Guanfatsiiniga ravi saavatel lastel ja noorukitel võib esineda kehamassiindeksi suurenemine. Seetõttu tuleb pikkust ja kaalu mõõta ning kehamassiindeksit hinnata enne ravi algust ning pärast seda esimesel aastal iga kolme kuu järel, võttes arvesse kliinilist hinnangut. Seejärel on jälgimine vajalik iga kuue kuu järel ja jälgimine peab olema sagedasem pärast annuse kohandamist.

Abiained

Intuniv sisaldab laktoosi. Harvaesineva päriliku galaktoositalumatusega, täieliku laktaasipuudulikkusega või glükoos-galaktoosi malabsorptsiooniga patsiendid ei tohi seda ravimit kasutada.

Selle ravimi naatriumisaldus on alla 1 mmol (23 mg) tableti kohta, seega on ravim peaaegu naatriumivaba.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Guanfatsiini samaaegsel kasutamisel CYP3A4/5 inhibiitorite või indutseerijatega võivad guanfatsiini plasmakontsentratsioonid suureneda või väheneda, mis võib mõjutada guanfatsiini efektiivsust ja ohutust. Guanfatsiin võib suurendada CYP3A4/5 vahendusel metaboliseeritavate samal ajal manustatavate ravimite plasmakontsentratsioone (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

Guanfatsiin on *in vitro* MATE1 inhibiitor ning MATE1 inhibeerimise kliinilist olulisust ei saa välistada. Guanfatsiini manustamisel samaaegselt MATE1 substraatidega võivad nende ravimite plasmakontsentratsioonid suureneda. *In vitro* uuringute põhjal võib guanfatsiin olla ka OCT1 inhibiitor maksimaalsete kontsentratsioonidega portaalveenis. Guanfatsiini samaaegne manustamine sarnase T_{max} -iga OCT1 substraatidega (nt metformiin) võib suurendada nende ravimite C_{max} -i.

Guanfatsiini farmakodünaamiline toime võib võimenduda, kui seda võetakse koos teiste preparaatidega, mis teadaolevalt põhjustavad sedatsiooni, hüpotensiooni või QT-intervalli pikendamist (vt lõik 4.4).

Ravimite koostoimete uuringud on tehtud üksnes täiskasvanutel. Kuid tulemused on osutatud laste vanusevahemikus arvatavasti sarnased.

QT-intervalli pikendavad ravimid

Guanfatsiin põhjustab südamerütmi aeglustumist. Arvestades guanfatsiini mõju pulsile, ei ole guanfatsiini samaaegne kasutamine QT-intervalli pikendavate ravimitega üldjuhul soovitatav (vt lõik 4.4).

CYP3A4 ja CYP3A5 inhibiitorid

Ettevaatlik tuleb olla guanfatsiini manustamisel patsientidele, kes võtavad ketokonasooli ning teisi mõõdukaid ja tugevaid CYP3A4/5 inhibiitoreid, ning kaaluda tuleb guanfatsiini annuse vähendamist soovitatavas annusevahemikus (vt lõik 4.2). Guanfatsiini samaaegne manustamine mõõdukate ja tugevate CYP3A4/5 inhibiitoritega tõstab guanfatsiini plasmakontsentratsioone ning suurendab selliste kõrvaltoimete nagu hüpotensioon, bradükardia ja sedatsioon tekkeriski. Guanfatsiini ekspositsiooni kiirus ja määr tõusid ketokonasooliga manustamisel märkimisväärselt; guanfatsiini maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) ja ekspositsioon (AUC) suurenesid vastavalt 2 ja 3 korda. Muudel CYP3A4/5 inhibiitoritel võib olla sarnane mõju, vt mõõdukate ja tugevate CYP3A4/5 inhibiitorite näidete mittetäieliku loendiga tutvumiseks tabelit 3.

CYP3A4 indutseerijad

Kui patsiendid võtavad guanfatsiini samal ajal CYP3A4 indutseerijaga, tuleb kaaluda guanfatsiini annuse suurendamist soovitatavas annusevahemikus (vt lõik 4.2). Guanfatsiini ekspositsiooni kiirus ja määr alanesid märkimisväärselt koosmanustamisel rifampitsiiniga, CYP3A4 indutseerijaga. Guanfatsiini maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) ja ekspositsioon (AUC) vähenesid vastavalt 54% ja 70%. Muudel CYP3A4 indutseerijatel võib olla sarnane mõju, vt CYP3A4/5 indutseerijate näidete mittetäieliku loendiga tutvumiseks tabelit 3.

Tabel 3

Mõõdukad CYP3A4/5 inhibiitorid	Tugevad CYP3A4/5 inhibiitorid	CYP3A4 indutseerijad
Aprepitant	Botsepreviir	Bosentaan
Atasanaviir	Kloramfenikool	Karbamasepiin
Tsiprofloksatsiin	Klaritromütsiin	Efavirens
Krisotiniib	Indinaviir	Etraviriin
Diltiaseem	Itrakonasool	Modafiniil
Erütromütsiin	Ketokonasool	Nevirapiin
Flukonasool	Posakonasool	Okskarbasepiin
Fosamprenaviir	Ritonaviir	Fenobarbitaal
Imatiniib	Sakvinaviir	Fenütoiin
Verapamiil	Suboxone	Primidoon
Greibimahl	Telapreviir	Rifabutiin
	Telitromütsiin	Rifampitsiin

Möödukad CYP3A4/5 inhibiitorid	Tugevad CYP3A4/5 inhibiitorid	CYP3A4 indutseerijad
		Naistepuna
Annustamissoovitusi vt lõik 4.2.		

Valproehape

Guanfatsiini ja valproehappe koosmanustamisega võib kaasneda valproehappe kontsentratsioonide suurenemine. Selle koostoime mehhanism ei ole teada, ehkki nii guanfatsiin kui ka valproehape metaboliseeruvad glükuronisatsiooni teel, millega võib kaasneda konkureeriv inhibitsioon. Guanfatsiini koosmanustamisel valproehappega tuleb patsiente jälgida kesknärvisüsteemile avalduva võimaliku lisamõju suhtes ning kaaluda tuleb seerumi valproehappe kontsentratsioonide jälgimist. Koosmanustamisel võib olla vajalik valproehappe ja guanfatsiini annuse kohandamine.

Antihüpertensiivsed ravimid

Guanfatsiini koosmanustamisel antihüpertensiivsete ravimitega tuleb võimalike farmakodünaamiliste lisatoimete (näiteks hüpotensiooni ja minestamise) tõttu olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Kesknärvisüsteemi depressandid

Guanfatsiini koosmanustamisel kesknärvisüsteemi depressantidega (näiteks alkoholi, sedatiivsete ravimite, uinutite, bensodiasepiinide, barbituraatide ja antipsühhootikumidega) tuleb võimalike farmakodünaamiliste lisatoimete (näiteks sedatsiooni ja somnolentsuse) tõttu olla ettevaatlik (vt lõik 4.4).

Suukaudne metüülfenidaat

Ravimite koostoime uuringus ei täheldatud guanfatsiini või osmootse vabastusega suukaudse süsteemiga (*Osmotic Release Oral System*) aeglaselt vabaneva metüülfenidaatvesinikkloriidi korral mõju kombinatsioonis võetavate teiste ravimite farmakokineetikale.

Lisdeksamfetamiindimesilaat

Koostoime uuringus kutsus guanfatsiini manustamine kombinatsioonis lisdeksamfetamiindimesilaadiga esile guanfatsiini maksimaalsete plasmakontsentratsioonide suurenemise 19% võrra ja ekspositsiooni (AUC) suurenemise 7% võrra. Neid väikesi muutusi ei peeta kliiniliselt oluliseks. Selles uuringus ei täheldatud guanfatsiini ja lisdeksamfetamiindimesilaadi kombinatsiooni mõju d-amfetamiini ekspositsioonile.

Koostoime toiduga

Suurenenud plasmakontsentratsiooni tõttu ei tohi guanfatsiini manustada suure rasvasisaldusega toidukorra ajal, sest on tõendatud, et suure rasvasisaldusegaained mõjutavad märkimisväärselt guanfatsiini imendumist (vt lõik 4.2).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Guanfatsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3). Guanfatsiini ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas guanfatsiin ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised ja toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et guanfatsiin ja selle metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski rinnapiimaga toidetavatele imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine guanfatsiiniga tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Guanfatsiini kasutamise mõju kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud mõju isaste loomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Guanfatsiin võib mõjutada mõõdukalt kuni tugevalt autojuhtimise, masinate käsitlemise või jalgrattaga sõitmise võimet.

Guanfatsiin võib põhjustada pearinglust ja somnolentsust. Need kõrvaltoimed avalduvad eeskätt ravi alguses ja neid võib ravi jätkumisel esineda harvem. Täheldatud on ka minestamist.

Patsiente tuleb nendest võimalikest kõrvaltoimetest teavitada ning kõrvaltoimete esinemisel tuleb neile soovitada nende tegevuste vältimist (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini teatatud kõrvaltoimete hulka kuuluvad somnolentsus (40,6%), peavalu (27,4%), väsimus (18,1%), valu ülakõhus (12,0%) ja sedatsioon (10,2%). Sageli teatatud kõige raskemate kõrvaltoimete hulka kuuluvad hüpotensioon (3,2%), kaalutõus (2,9%), bradükardia (1,5%) ja minestamine (0,7%). Somnolentsus ja sedatsioon esinesid eeskätt ravi alguses ning püsisid üldjuhul 2...3 nädalat ja teatavatel juhtudel kauem.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Alljärgnevas tabelis on esitatud kõik kõrvaltoimed, mis on avaldanud kliinilistes uuringutes ja millest on teatatud. Kõik turuletulekujärgsetest kogemustest teadaolevad kõrvaltoimed on toodud *kaldkirjas*.

Kasutatud esinemissageduse määratlused on alljärgnevad:

väga sage ($\geq 1/10$);

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);

harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$);

väga harv ($< 1/10\,000$);

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4. Ravimiga Intuniv teatatud kõrvaltoimed	
Organsüsteemi klass	Esinemissagedus
Ravimi kõrvaltoime	
Immuunsüsteemi häired	
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Söögiisu vähenemine	Sage

Tabel 4. Ravimiga Intuniv teatatud kõrvaltoimed	
Organsüsteemi klass	Esinemissagedus
Ravimi kõrvaltoime	
Psühhiaatrilised häired	
Depressioon	Sage
Ärevus	Sage
Emotsionaalne labiilsus	Sage
Insomnia	Sage
Keskfaasi insomnia	Sage
Painajalikud unenäod	Sage
Agitatsioon	Aeg-ajalt
Agressiivsus	Aeg-ajalt
Hallutsinatsioonid	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	
Somnolentsus	Väga sage
Peavalu	Väga sage
Sedatsioon	Sage
Pearinglus	Sage
Letargia	Sage
Krambid	Aeg-ajalt
Minestamine/teadvusekaotus	Aeg-ajalt
Posturaalne pearinglus	Aeg-ajalt
Hüpersomnia	Harv
Südamehäired	
Bradükardia	Sage
Esimese astme atrioventrikulaarne blokaad	Aeg-ajalt
<i>Tahhükardia</i>	<i>Aeg-ajalt</i>
Siinusarütmia	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	
Hüpotensioon	Sage
Ortostaatiline hüpotensioon	Sage
Kahvatus	Aeg-ajalt
Hüpertensioon	Harv
<i>Hüpertensiivne entsefalopaatia</i>	<i>Väga harv</i>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Astma	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	
Kõhuvalu	Väga sage
Oksendamine	Sage
Kõhulahtisus	Sage
Iiveldus	Sage
Kõhukinnisus	Sage
Ebamugavustunne kõhus	Sage
Suukuivus	Sage
Düspepsia	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
Lööve	Sage

Tabel 4. Ravimiga Intuniv teatatud kõrvaltoimed	
Organsüsteemi klass	Esinemissagedus
Ravimi kõrvaltoime	
<i>Sügelus</i>	<i>Aeg-ajalt</i>
Neerude ja kuseteede häired	
Enurees	Sage
Sagedane urineerimisvajadus	Aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Ereksioonihäire</i>	<i>Teadmata</i>
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	
Väsimus	Väga sage
Ärrituvus	Sage
Asteenial	Aeg-ajalt
Valu rindkeres	Aeg-ajalt
Haiglane enesetunne	Harv
Uuringud	
Vererõhu langus	Sage
Kaalutõus	Sage
Vererõhu tõus	Aeg-ajalt
Südame löögisageduse vähenemine	Aeg-ajalt
Alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Somnolentsus/sedatsioon, hüpotensioon, bradükardia ja minestamine

Guanfatsiiniga ravitud patsientide üldiste koondandmete alusel esines somnolentsust 40,6% ja sedatsiooni 10,2% guanfatsiiniga ravitud patsientidest. Bradükardiat esines 1,5%, hüpotensiooni 3,2% ja minestamist 0,7% kõigist guanfatsiiniga ravitud patsientidest. Somnolentsust/sedatsiooni ja hüpotensiooni esines kõige enam ravi esimesel paaril nädalal ning esinemissagedus vähenes seejärel järk-järgult.

Mõju pikkusele, kaalule ja kehamassiindeksile

Hoolikas kaalu järelkontroll osutab sellele, et lastel ja noorukitel, kes said uuringus guanfatsiini (s.t aastast ravi seitsmel päeval nädalas), avaldus ühe aasta jooksul vanuse ja soo alusel normeeritud algtaase kehakaalude indeksid protsentiili keskmine muutus 4,3 (keskmised protsentiilid algtaasel ja 12 kuu möödumisel olid vastavalt 68,3 ja 73,1). Seetõttu tuleb rutiinse monitooringu osana pikkust, kaalu ja kehamassiindeksit jälgida ravi alguses, esimesel aastal iga kolme kuu järel ja seejärel iga kuue kuu järel, võttes arvesse kliinilist hinnangut ning märkides andmed kasvutabelisse.

Põhjalik QT-/QTc-intervalli uuring

Toimeainet kohe vabastava guanfatsiini kahe annuse (4 mg ja 8 mg) mõju QT-intervallile hinnati tervete täiskasvanutega tehtud kahepoolse pimemenetlusega, randomiseeritud, platseebo ja toimeainega ravimiga kontrolliga ristuvuuringus. Mõlema annuse puhul täheldati keskmise QTc-intervalli ilmselt suurenemist. Selle leid ei ole teadaolevalt kliiniliselt oluline.

II...III faasi randomiseeritud kahepoolse pimemenetlusega monoteraapia uuringutes oli nende patsientide hulk, kelle QTc-intervalli pikenemise muutus oli Fridericia-korreksioonil ja Bazett-korreksioonil algtaasega võrreldes suurem kui 60 ms, vastavalt 0 (0,0%) ja 2 (0,3%) platseeborühmas ning 1 (0,1%) ja 1 (0,1%) guanfatsiini saanud rühmas. Selle leiu kliiniline olulisus ei ole teada.

Vererõhu tõus ja südame löögisageduse kiirenemine pärast guanfatsiiniga ravi lõpetamist
Pärast guanfatsiini kasutamise lõpetamist võivad vererõhk tõusta ja pulss kiirenedada.
Turuletulekujärgselt on pärast guanfatsiini kasutamise järsku lõpetamist väga harva esinenud
hüpertensiivset entsefalopaatiat (vt lõik 4.4).

Efektiivsuse püsimise uuringus laste ja noorukitega täheldati pärast guanfatsiiniga ravi lõpetamist
keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu tõusu vastavalt ligikaudu 3 mmHg ja 1 mmHg võrra üle
ravieelse algse taseme. Individuaalne tõus võib olla ka keskmistest muutustest suurem. Mõnel isikul
täheldati vererõhu tõusu järelkontrolli perioodi lõpus, mille kestus oli 3 kuni 26 nädalat alates
viimasest annusest (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Täiskasvanud patsiendid

Guanfatsiini ei ole aktiivsus- ja tähelepanuhäire all kannatavatel täiskasvanutel uuritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See
võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest
kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi ([V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda hüpotensioon, esmane hüpertensioon,
bradükardia, letargia ja respiratoorne depressioon. Soovitavast ööpäevasest annusest kolm korda
suurema guanfatsiini annuse manustamisega on seostatud ka hemodünaamilist ebastabiilsust.
Guanfatsiini üleannustamise ravi peab hõlmama nende nähtude ja sümptomite jälgimist ning ravimist.

Lapsi (lapsi ja noorukeid vanuses 6...17 aastat (kaasa arvatud)), kellel tekib letargia, tuleb
raskekujulisema mürgisuse nähtude (muu hulgas kooma, bradükardia ja hüpotensiooni) tekkimise
suhtes jälgida kuni 24 tundi nende sümptomite võimaliku hilisema avaldumise tõttu.

Üleannustamise ravi võib hõlmata maoloputust, kui see tehakse kohe pärast ravimi sissevõtmist.
Aktiivsusi võib olla kasulik imendumise minimeerimisel. Guanfatsiin ei ole kliiniliselt olulistes
kogustes dialüüsitav (2,4%).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ained, tsentraalse toimega antiadrenergilised
ained, ATC-kood: C02AC02.

Toimemehhanism

Guanfatsiin on selektiivne alfa_{2A}-adrenergilise retseptori agonist, millel on selle retseptori alamtüübi
suhtes 15...20 korda suurem afiinsus kui alfa_{2B} või alfa_{2C} alamtüüpide suhtes. Guanfatsiin ei ole
stimulaator. Guanfatsiini toimemehhanism aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravis ei ole täielikult
tõestatud. Prekliinilised uuringud osutavad sellele, et guanfatsiin moduleerib prefrontaalse korteksi ja
basaalganglionite vahelist signaalivahetust, modifitseerides alfa_{2A}-adrenergiliste retseptorite juures
vahetult sünaptilist noradrenaliini ülekannet.

Farmakodünaamilised toimed

Guanfatsiin on teadaolevalt antihüpertensiivne ravim. Guanfatsiin vähendab alfa_{2A}-adrenergiliste
retseptorite stimuleerimisega sümpaatiliste närviimpulsside edastamist vasomotoorsest keskusest

südamele ja veresoontele. Selle tagajärjel vähenevad perifeerne vaskulaarne resistentsus ja vererõhk ning aeglustub südamerütm.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Guanfatsiini toimet aktiivsuse- ja tähelepanuhäire ravis uuriti viies kontrolliga uuringus, mis tehti 6...17-aastaste laste ja noorukitega, kolmes lühiajalises kontrolliga uuringus, mis tehti 6...17-aastaste laste ja noorukitega, ühes lühiajalises kontrolliga uuringus, mis tehti 13...17-aastaste noorukitega, ning ühes randomiseeritud ärajätuuuringus, mis tehti 6...17-aastaste laste ja noorukitega, kes kõik vastasid DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text revised*) aktiivsuse- ja tähelepanuhäire kriteeriumitele. Enamik patsientidest saavutas optimeeritud annuse vahemikus 0,05...0,12 mg kilogrammi kohta ööpäevas.

Kesktes III faasi uuringus SPD 503-316 hinnati 337 patsienti vanuses 6...17 aastat, et teha kindlaks üks kord ööpäevas manustatava annuse (lastel 1...4 mg ööpäevas, noorukitel 1...7 mg ööpäevas) ohutus ja efektiivsus. Selles 12-nädalases (6...12-aastased) või 15-nädalases (13...17-aastased), randomiseeritud, kahepoolse pimemenetlusega, paralleelrühmaga, platseebo ja võrdlusravimi (atomoksetiiniga) kontrolliga, annuse tiitrimise uuringus tõendati, et guanfatsiin on platseeboga võrreldes aktiivsuse- ja tähelepanuhäire sümptomite leevendamisel oluliselt efektiivsem, mille aluseks olid uurija antud hinnangud aktiivsuse- ja tähelepanuhäire (*attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) hindamiskaalal (ADHD-RS; *ADHD Rating Scale*). Aktiivsuse- ja tähelepanuhäire hindamiskaala abil hinnatakse aktiivsuse- ja tähelepanuhäire põhisümptomeid. Ülevaade tulemustest uuringu esmase tulemusnäitaja osas on toodud tabelis 5.

Tabel 5. Ülevaade uuringu SPD503-316 esmasest tulemusnäitajast: ADHD-RS-IV

Ravirühmad	Uuringus osalejate arv	Algtaseme ADHD-RS-IV (standardhälve)	Algtaseme muutus (standardhälve)	Erinevus platseebost (95% usaldusvahemik) <i>Mõju suurus</i>	Ravivastusega uuringus osalejate osakaal	Erinevus platseebost (95% usaldusvahemik)
Guanfatsiin	114	43,1 (5,5)	-23,9 (12,4)	-8,9 (-11,9; -5,8) 0,8	64,3%	21,9% (9,2; 34,7)
Atomoksetiin	112	43,7 (5,9)	-18,6 (11,9)	-3,8 (-6,8; -0,7) 0,3	55,4%	13,0% (0,0; 26,0)
Platseebo	111	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	Ei kohaldu	42,3%	Ei kohaldu

Teised tulemusnäitajad olid esmase tulemusnäitajaga konsistentsed. Ravivastuse kriteeriumitele (skaala ADHD-RS-IV koguskoori vähenemine algtasemega võrreldes $\geq 30\%$ ning CGI-I väärtus 1 või 2) vastavate patsientide osakaal oli guanfatsiini rühmas 64,3%, atomoksetiini rühmas 55,4% ja platseeborühmas 42,3%. Guanfatsiin parendas tõendatult oluliselt toimetulekut õppetöös, koolis ja perekonnas (WFIRS-P skoor).

Lisaks tehti 13...17-aastaste noorukitega (n = 314) 15-nädalane, kahepoolse pimemenetlusega, randomiseeritud, platseebokontrolliga, annuse optimeerimise uuring (SPD503-312), et kontrollida guanfatsiini (1...7 mg ööpäevas) efektiivsust, ohutust ning taluvust aktiivsuse- ja tähelepanuhäire ravis. Guanfatsiini rühmas oli skaala ADHD-RS-IV koguskoori paranemine platseebot saanud uuringus osalejatega võrreldes tõendatult oluliselt suurem. Guanfatsiiniga ravitud patsientide seisund oli toimetulekunäitaja põhjal platseebot saanud patsientidest statistiliselt oluliselt parem, mille mõõtmise aluseks oli raskusastme kliiniline üldmulje (CGI-S; *Clinical Global Impression of Severity*) uuringu lõpus. See uuring ei tõendanud platseeboga võrreldes paremust (statistilist olulisust) skaala WFIRS-P perekonna ning kooli ja õppetööga seotud sektiioonides.

Uuring (SPD503-315) oli 41-nädalane efektiivsuse pikaajalise püsimise uuring, mis hõlmas avatud faasi (kuni 13 nädalat), millele järgnes kahepoolse pimemenetlusega, platseebokontrolliga, randomiseeritud ärajätufaas (kuni 26 nädalat), mis tehti lastega (laste ja noorukitega vanuses 6...17 aastat (kaasa arvatud)) (n = 526 avatud faasis ja n = 315 kahepoolse pimemenetlusega, randomiseeritud võõrutusfaasis), et hinnata guanfatsiini üks kord ööpäevas manustatava annuse (lastel

1...4 mg ööpäevas, noorukitel 1...7 mg ööpäevas) efektiivsust, ohutust ja taluvust aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravis. Guanfatsiin oli aktiivsus- ja tähelepanuhäire all kannatavate laste ja noorukite pikaajalises ravis platseebost parem, hinnatuna kumulatiivse ravivastuse puudumise alusel (49,3% guanfatsiini korral ja 64,9% platseebo korral; $p = 0,006$). Ravivastuse puudumiseks peeti skaala ADHD-RS-IV koguskoori tõusu $\geq 50\%$ ja CGI-S skoori suurenemist ≥ 2 punkti võrra võrrelduna kahepoolse pimemenetlusega algvisiidil määratud vastavate skooridega. Kahepoolse pimemenetlusega ravi lõpus oli platseeborühmaga võrreldes oluliselt suurem osa guanfatsiini saanud uuringus osalejatest psüühikahäireta või piiripealse psüühikahäirega, mille mõõtmise aluseks oli raskusastme kliiniline üldmulje (CGI-S), mis hõlmab toimetuleku hindamist. See uuring ei tõendanud platseeboga võrreldes paremust (statistilist olulisust) skaala WFIRS-P skoori perekonna ning kooli ja õppetööga seotud sektsioonides.

Sarnaseid guanfatsiini efektiivsustulemusi aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravis tõendati kahes randomiseeritud, kahepoolse pimemenetlusega, platseeboga kontrollitud, fikseeritud annusega (vahemikus 1...4 mg ööpäevas) monoterapia uuringus, mis tehti lastega (laste ja noorukitega vanuses 6...17 aastat (kaasa arvatud)). Ameerika Ühendriikides korraldatud uuringud SPD503-301 ja SPD503-304 kestsid vastavalt 8 ja 9 nädalat. Guanfatsiin andis mõlemas uuringus platseeboga võrreldes oluliselt paremaid tulemusi aktiivsus- ja tähelepanuhäire hindamisskaala (ADHD-RS-IV) alg- ja lõppskooride erinevuse alusel (platseeboga kohandatud vähimruutkeskmise vähenemise vahemik 5,4 kuni 10,0; $p < 0,02$).

Uuring SPD503-314 tehti 6...12-aastaste lastega, et hinnata üks kord ööpäevas kas hommikul või õhtul manustatava guanfatsiini annuse (1...4 mg) efektiivsust. Tegu oli kahepoolse pimemenetlusega, randomiseeritud, platseebokontrolliga, annuse optimeerimise uuringuga, mis kestis 9 nädalat ning tehti Ameerika Ühendriikides ja Kanadas. Aktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomeid hinnati aktiivsus- ja tähelepanuhäire hindamisskaala (ADHD-RS-IV) koguskooride muutusena algtasemest 8. nädalani (ravi lõpphinnang). Guanfatsiin andis manustamisajast (võtmisest hommiku- või õhtupoolikul) olenemata platseeboga võrreldes oluliselt paremaid tulemusi (platseeboga kohandatud vähimruutkeskmise erinevus hommiku- ja õhtupoolikul võtmisel vastavalt -9,4 ja -9,8; $p < 0,001$).

Koosmanustamine psühhostimulaatoritega

Psühhostimulaatoritega koosmanustamise mõju uuriti preparaadi ravirežiimi lisamise uuringus, milles osalejate ravivastus psühhostimulaatoritele oli osaline. Tegu oli kahepoolse pimemenetlusega, randomiseeritud, platseebokontrolliga, mitmekeskuselise, annuse optimeerimise uuringuga, mis kestis 9 nädalat. Uuringu eesmärk oli hinnata guanfatsiini (1, 2, 3 ja 4 mg ööpäevas) efektiivsust ja ohutust pikatoimeliste psühhostimulaatoritega (amfetamiini, lisdeksamfetamiini, metüülfenidaadi, deksmetüülfenidaadiga) koosmanustamisel aktiivsus- ja tähelepanuhäire diagnoosiga 6...17-aastastel lastel ja noorukitel, kelle ravivastus psühhostimulaatoritele oli suboptimaalne ja osaline. Suboptimaalseks ravivastuseks peeti skaala ADHD-RS-IV koguskoori ≥ 24 ning CGI-I skoori ≥ 3 skriiningul ja algtasemel. Skaala ADHD-RS-IV koguskoor oli esmane efektiivsuse näitaja.

Tulemused näitasid, et skaala ADHD-RS-IV skoor paranes rohkem nendel patsientidel, kelle ravirežiimi lisati guanfatsiin, võrreldes patsientidega, kelle ravirežiimi lisati platseebo (20,7 (12,6) punkti vs 15,9 (11,8); erinevus: 4,9 95% usaldusvahemik 2,6, 7,2). Skaala ADHD-RS-IV skoori muutustes ei täheldatud vanusega seotud erinevusi.

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire ning tõrges-trotsliku käitumise sümptomite uuring

Uuring SPD503-307 oli guanfatsiini (1...4 mg ööpäevas) 9-nädalane kahepoolse pimemenetlusega, randomiseeritud, platseebokontrolliga, annuse optimeerimise uuring, mis tehti 6...12-aastaste lastega, kellel avaldusid aktiivsus- ja tähelepanuhäire ning tõrges-trotsliku käitumise sümptomid ($n = 217$). Tõrges-trotsliku käitumise sümptomeid hinnati algtasemest uuringu lõpuni avaldunud muutusena lapsevanematele mõeldud Connersi redigeeritud hindamisskaala pika versiooni tõrges-trotsliku käitumise alaskaala (CPRS-R:L; *Oppositional Subscale of the Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form*) skooris. Tulemused tõendavad guanfatsiini rühmas platseeboga võrreldes skaala CPRS-R:L tõrges-trotsliku käitumise alaskaala algtaseme skooride statistiliselt oluliselt ($p \leq 0,05$) suuremat keskmist vähenemist uuringu lõpuks (guanfatsiini ja platseebo rühma võrdluses vastavalt 10,9 punkti

vs 6,8), mis osutab seisundi paranemisele, ning mõju suurus oli 0,6 ($p < 0,001$). See vähenemine vastab guanfatsiini ja platseebo rühma võrdluses vastavalt protsentuaalsele vähenemisele 56% vs 33% võrra.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Guanfatsiin imendub kiiresti ja maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutatakse lastel (lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat (kaasa arvatud)) suukaudsest manustamisest ligikaudu 5 tunni möödumisel. Kui guanfatsiini võeti suure rasvasisaldusega toidukorra ajal, suurenes täiskasvanutel guanfatsiini keskmine ekspositsioon tühja kõhuga manustamisega võrreldes (C_{max} ligikaudu 75% ja AUC ligikaudu 40%) (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Guanfatsiin seondub toimeaine kontsentratsioonist olenemata mõõdukal määral plasmaproteiinidele (ligikaudu 70%).

Biotransformatsioon

Guanfatsiin metaboliseeritakse CYP3A4/5 vahendusel toimuva oksüdatsiooni teel ning edasised II faasi reaktsioonid on sulfatsioon ja glükuronisatsioon. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on farmakoloogilise toimeta 3-OH-guanfatsiin-sulfaat.

Guanfatsiin on CYP3A4 ja CYP3A5 substraat ning ekspositsiooni mõjutavad CYP3A4 ja CYP3A5 indutseerijad ja inhibiitorid. Inimese maksa mikrosoomides ei pärssinud guanfatsiin teiste peamiste tsütokroom P450 isoensüümide (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 või CYP3A5) toimet; guanfatsiin ei ole ka eeldatavalt CYP3A, CYP1A2 ja CYP2B6 indutseerija.

Transporterid

In vitro uuringute põhjal on guanfatsiin OCT1 ja OCT2 substraat, kuid mitte BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 või MATE2 substraat. Guanfatsiin ei ole BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ega MATE2K inhibiitor, kuid on MATE1 inhibiitor ja võib olla OCT1 inhibiitor maksimaalsetel kontsentratsioonidel portaalveenis.

Eritumine

Guanfatsiini kõrvaldavad filtratsiooni ja aktiivse sekretsiooni teel neerud ning maks. Aktiivset renaalset sekretsiooni vahendab OCT2 transporter. Vähemalt 50% guanfatsiini kliirensist on hepaatiline. Eritumine neerude kaudu on peamine eritumistee (80%) ning lähteravimi toimeaine tingib 30% radioaktiivsusest uriinis. Peamised metaboliidid uriinis olid 3-hüdroksü-guanfatsiin-glükuroniid, guanfatsiin-dihüdrodiol, 3-hüdroksü-guanfatsiin-sulfaat. Guanfatsiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 18 tundi.

Guanfatsiini farmakokineetika on aktiivsus- ja tähelepanuhäire all kannatavatel 6...12-aastastel lastel ja 13...17-aastastel noorukitel ning tervetel täiskasvanud vabatahtlikel sarnane.

Eirirühmad

Guanfatsiiniga ei ole uuringuid tehtud alla 6-aastastel aktiivsus- ja tähelepanuhäire all kannatavatel lastel.

Guanfatsiini süsteemne ekspositsioon on sama annuse (mg/kg) manustamisel meestel ja naistel sarnane.

Rassipõhiseid vormikohaseid farmakokineetika uuringuid ei ole tehtud. Puuduvad tõendid, et etniline kuuluvus avaldaks guanfatsiini farmakokineetikale mis tahes mõju.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Guanfatsiini kartsinogeensust ei täheldatud 78-nädalastes hiirtega tehtud uuringutes, kus kasutati ööpäevaseid annuseid kuni 10 mg kilogrammi kohta. Isastel rottidel, keda raviti 102 nädalat guanfatsiini ööpäevase annusega 5 mg kilogrammi kohta, täheldati pankrease saarekeste adenoomide esinemissageduse märkimisväärset suurenemist, kuid sarnast toimet ei täheldatud emastel rottidel. Selle kliiniline olulisus ei ole teada.

Guanfatsiin ei olnud mitmesugustes testmudelites, muu hulgas Ames testis ja *in vitro* kromosoomaberratsiooni testis genotoksiline.

Pärast ravi guanfatsiinga täheldati loomadel (rottidel, koertel) üldist toksilisust, mis hõlmas korrigeerimata QT-intervalli pikenemist (mõju südamele), atroofilist põrna ja valgete vereliblede vähenemist, maksakahjustusi, muu hulgas bilirubiini jaalaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemist, soolestiku ärritust ja põletikku, kreatiniini ja vere urea lämmastiku sisalduse suurenemist (mõju neerudele), sarvkesta tuhmumist (mõju silmadele) üksnes rottidel ja hiirtel, alveolaarset makrofaagide infiltratsiooni ja pneumoniiti ning vähenenud spermatogeneesi.

Kõrvaltoimeid fertiilsusele ei täheldatud uuringus, kus emastele rottidele manustati annuseid, mis olid inimestele soovitatavast maksimaalsest annusest kuni 22 korda suuremad (mg/m² alusel).

Toime isaste fertiilsusele avaldus ööpäevase annusega 8 mg kilogrammi kohta ning madalaim testitud annus oli 10,8 korda suurem inimestele soovitatavast maksimaalsest annusest 0,12 mg kilogrammi kohta (mg/m² alusel). Sobivate toksikokineetiliste andmete vähesuse tõttu ei ole võrdlus inimeste kliinilise ekspositsiooniga võimalik.

Emasloomal avalduva toksilisuse korral oli guanfatsiini embrüo/loote arengutoksilisus hiirtel ja rottidel (NOAEL 0,5 mg kilogrammi kohta ööpäevas) ning küülikutel (NOAEL 3,0 mg kilogrammi kohta ööpäevas). Sobivate toksikokineetiliste andmete vähesuse tõttu ei ole võrdlus inimeste kliinilise ekspositsiooniga võimalik.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüpromelloos 2208
Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer
Laktoosmonohüdraat
Povidoon
Krospovidoon, tüüp A
Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Naatriumlaaurüülsulfaat
Polüsorbaat 80
Fumaarhape
Glütserooldibehenaat

3 mg ja 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavate tablettide koostisse kuuluvad ka
Indigokarmiini alumiiniumlakk (E 132)
Kollane raudoksiid (E 172)

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister ribapakendid koosnevad kahest kihist, läbipaistvast termovormitavast jäigast kilest, mille polüklorotrifluoroetüleeniga lamineeritud polüvinüülkloriidist taustale on kinnitatud läbisurutav alumiiniumfoolium. Blisterpakendid on saadaval kartongkarpides.

Intuniv 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett
pakendi suurus: 7 või 28 tabletti.

Intuniv 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett
pakendi suurus: 7, 28 või 84 tabletti.

Intuniv 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett
pakendi suurus: 28 või 84 tabletti.

Intuniv 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett
pakendi suurus: 28 või 84 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

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

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Intuniv 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

EU/1/15/1040/008-009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. september 2015

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 25. juuni 2020

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAVAD TOOTJAD

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutavate tootjate nimed ja aadressid

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

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

Ravimi trükitud pakendi infolehel peab olema vastava ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress.

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Müügiloajärgsed kohustused

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
SHP503-401: ravimi Intuniv pikaajalise ohutuse (eeskätt neurokognitiivsele funktsioonile avalduva toime) hindamiseks aktiivsuse- ja tähelepanuhäire all kannatavatel 6...17-aastastel lastel ja noorukitel peab	Uuringu lõpparuande esitamine:

Kirjeldus	Kuupäev
müügiloa hoidja kokku lepitud uuringuplaani kohaselt tegema võrdleva ohutusuuringu ning esitama selle tulemused.	31. jaanuar 2028

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Intuniv 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
guanfatsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 1 milligrammile guanfatsiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vaadake lisateabe saamiseks infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tablett tuleb alla neelata tervelt. Mitte närida, poolitada ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1040/001 7 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
EU/1/15/1040/002 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Intuniv 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL BLISTERPAKENDID

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intuniv 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
guanfatsiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Intuniv 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
guanfatsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 2 milligrammile guanfatsiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vaadake lisateabe saamiseks infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tablett tuleb alla neelata tervelt. Mitte närida, poolitada ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1040/003 7 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
EU/1/15/1040/004 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
EU/1/15/1040/005 84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Intuniv 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intuniv 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
guanfatsiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Intuniv 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
guanfatsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 3 milligrammile guanfatsiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vaadake lisateabe saamiseks infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tablett tuleb alla neelata tervelt. Mitte närida, poolitada ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1040/006 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
EU/1/15/1040/007 84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Intuniv 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intuniv 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
guanfatsiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Intuniv 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
guanfatsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 4 milligrammile guanfatsiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vaadake lisateabe saamiseks infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tablett tuleb alla neelata tervelt. Mitte närida, poolitada ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1040/008 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
EU/1/15/1040/009 84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Intuniv 4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötkood

Lisatud on 2D-vöötkood, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intuniv 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
guanfatsiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Intuniv 1 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid
Intuniv 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid
Intuniv 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid
Intuniv 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid
guanfatsiin

▼ Sellele ravimile kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teatades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teatamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- See infoleht on koostatud nii, nagu seda loeks ravimi võtja. Kui annate seda ravimit oma lapsele, asendage „teie” läbivalt sõnadega „teie laps”.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Intuniv ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ravimi Intuniv võtmist
3. Kuidas ravimit Intuniv võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ravimit Intuniv säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Intuniv ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Intuniv

Intuniv sisaldab toimeainet guanfatsiini. See ravim kuulub selliste ravimite rühma, mis mõjutavad ajuaktiivsust. See ravim võib aidata parandada teie tähelepanu ja keskendumisvõimet ning vähendada teie impulsiivsust ja hüperaktiivsust.

Milleks ravimit Intuniv kasutatakse

Seda ravimit kasutatakse aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravimiseks 6...17-aastastel lastel ja noorukitel, kellele praegune ravi stimulaatoriga ei sobi ja/või kelle puhul ei hoia praegune ravim aktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomeid piisavalt kontrolli all.

Ravimit antakse osana raviprogrammist, mis üldjuhul hõlmab alljärgnevat:

- psühholoogiline teraapia;
- koolitusteraapia;
- sotsiaalteraapia.

Teave aktiivsus- ja tähelepanuhäire kohta

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire all kannatavatel inimestel on raske:

- olla paigal;
- keskenduda.

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire võib põhjustada igapäevaelus probleeme. Aktiivsus- ja tähelepanuhäire all kannatavatel lastel ja noorukitel võib olla raskusi õppimisel ning kodutööde tegemisel. Neil võib olla probleeme käitumisega kodus, koolis või muudes kohtades.

2. Mida on vaja teada enne ravimi Intuniv võtmist

Intuniv'i ei tohi võtta:

- kui olete guanfatsiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on madal või kõrge vererõhk, südameprobleeme või teie perekonnas on esinenud südameprobleeme;
- olete hiljuti minestanud;
- teil on suitsidaalseid mõtteid või tundeid;
- kannatate mõne muu psüühikahäire all.

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- olete kogenud agressiivseid tundeid või vaenulikkust, või
- teil on enesetapu mõtted või tunded.

Intuniv võib mõjutada teie kaalu ja pikkust, kui seda võetakse pikka aega. Seetõttu jälgib arst teie kasvu.

Ärge lõpetage Intuniv'i kasutamist arstiga nõu pidamata. Intuniv'i kasutamise järsul lõpetamisel võivad teil tekkida ärajätunähud südametegevuse kiirenemise ja vererõhu tõusu näol (vt lõik 4).

Kui mõni ülaltoodutest kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. See on vajalik, sest ravim võib neid probleeme süvendada. Teie arst jälgib teid tavapäraselt, et teha kindlaks, kuidas see ravim teile mõjub.

Lapsed (alla 6-aastased) ja täiskasvanud (vähemalt 18-aastased)

Seda ravimit ei tohi kasutada alla 6-aastaselt lastel ega vähemalt 18-aastastel ja vanematel täiskasvanutel, sest ei ole teada, kas ravim on nende puhul efektiivne või ohutu.

Ravimi Intuniv võtmise ajal tehtavad arstlikud kontrollid

Enne selle ravimi võtmise alustamist kontrollib teie arst, kas see ravim on teile ohutu ja aitab teid. Neid arstlikke kontrole korratakse selle ravimi võtmise ajal ning neid tehakse algannuse määramisel ja pärast annuse kohandamist kord nädalas, esimesel aastal vähemalt iga kolme kuu järel ning seejärel vähemalt kaks korda aastas. Need arstlikud kontrollid võivad hõlmata alljärgnevat:

- teie vererõhu ja südamerütmi mõõtmist ning teisi südame töö hindamisi, kui see on asjakohane;
- teie ravivastuse hindamist, eeskätt seda, kas ravim teeb teid uniseks või uimaseks;
- teie pikkuse ja kaalu mõõtmist.

Kui olete seda ravimit võtnud ligikaudu 6 nädalat ja te ei tunne end paremini või tunnete end halvemini ja väga uniselt või uimaseks, peate võtma ühendust arstiga, kes võib pidada vajalikuks ravi kohandamist.

Muud ravimid ja Intuniv

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on vajalik, sest Intuniv võib mõjutada teatatavate teiste ravimite toimet ja teatavad teised ravimid võivad mõjutada Intuniv'i toimet.

Teatage kindlasti oma arstile või apteekrile, kui võtate mõnda järgmist tüüpi ravimitest:

- vererõhku langetavad ravimid (antihüpertensiivsed ravimid);
- epilepsiaravimid, näiteks valproehape;
- ravimid, mis teevad teid uniseks (rahustid);
- psüühikahäirete ravimid (bensodiasepiinid, barbituraadid ja antipsühhootikumid);
- ravimid, mis võivad mõjutada seda, kuidas maks Intuniv'i kõrvaldab (vaadake alljärgnevat tabelit).

Ravim	Ravimi näidustus
Aprepitant	Iiveldus ja peapööritus
Atasnaviir, efavirens, etraviriin, fosamprenaviir, indinaviir, nevirapiin, ritonaviir, sakvinaviir	HIV-nakkus
Tsiprofloksatsiin, kloramfenikool, klaritromütsiin, erütromütsiin, rifabutiin, rifampitsiin, telitromütsiin	Bakteriaalsed infektsioonid
Flukonasool, itrakonasool, posakonasool, ketokonasool	Seeninfektsioonid
Krisotiniib, imatiniib	Vähkkasvaja
Diltiaseem, verapamiil	Kardiovaskulaarsed probleemid
Botsepreviir, telapreviir	Viirushepatiit
Suboxone	Psüühhoaktiivsete ainete sõltuvus
Bosentaan	Kardiovaskulaarsed probleemid (näiteks kopsu veresoonte ahenemine)
Karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon	Epilepsia kontrolli all hoidmine
Modafiniil	Erksust tõstev ravim, mida kasutatakse unehäirete ravimiseks
Naistepuna	Depressiooni ravimiseks kasutatav taimne preparaat

Kui mõni ülaltoodutest kehtib teie kohta või te ei ole selles kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Intuniv koos toidu, joogi ja alkoholiga

- Ärge võtke seda ravimit koos rasvase einega (näiteks suure rasvasisaldusega hommikusöögi ajal), sest see võib mõjutada ravimi toimet.
- Ärge jooge selle ravimi võtmise ajal greibimahla, sest see võib mõjutada ravimi toimet.
- Ärge tarbige selle ravimi võtmise ajal alkoholi, sest see võib teha teid uniseks või uimaseks.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Ärge võtke seda ravimit, kui olete rase või kui te ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Ei ole teada, kas Intuniv'il on kahjulik toime sündimata lapsele.
- Ärge imetage Intuniv'i võtmise ajal, kui teie arst ei ole teile selleks luba andnud.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Võite selle ravimi võtmise ajal kogeda pearinglust ja tunda end uimaselt, eriti ravi alguses. Need kõrvaltoimed võivad püsida kaks kuni kolm nädalat või isegi kauem. Kui teil esineb neid kõrvaltoimeid, ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga, kasutage tööriistu või masinaid ega tegelege millegagi, mis võiks lõppeda kehavigastusega, enne kui oskate arvestada sellega, kuidas see ravim teile mõjub. Teatatud on ka minestamisest, kuid see ei ole sageli esinev kõrvaltoime.

Intuniv sisaldab laktoosi

Laktoos on teatavat tüüpi suhkur. Kui teie arst on teile öelnud, et teil esineb teatavate suhkrute talumatus, võtke ühendust oma arstiga enne selle ravimi võtmist.

Intuniv sisaldab naatriumit

Selle ravimi naatriumisisaldus on alla 1 mmol (23 mg) tableti kohta, seega on ravim peaaegu naatriumivaba.

3. Kuidas ravimit Intuniv võtta

Ravi alustatakse laste ja/või noorukite käitumishäirete spetsialisti järelevalve all.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi osana jälgib teie arst algannuse määramisel ja/või annuse kohandamisel hoolikalt, kuidas Intuniv teid mõjutab.

Kui palju tuleb ravimit võtta

- Arst alustab ravi annusega 1 mg ööpäevas. Arst võib annust teie kehakaalust ja Intuniv'i toimest olenevalt suurendada, kuid nädalas mitte rohkem kui 1 mg võrra. Ravivastusest olenevalt võib arst teie annust aeglasemalt suurendada. Soovitav ööpäevane säilitusannus on 0,05 kuni 0,12 mg kehakaalu kilogrammi kohta.
- Te ei pruugi ravi alguses kohe toimet märgata. Mõned patsiendid täheldavad paranemist esimese nädala möödudes, kuid selleks võib kuluda ka rohkem aega.
- Teie ööpäevane annus jääb vahemikku 1 kuni 7 mg olenevalt teie vanusest ja ravivastusest Intuniv'ile, kuid annus ei ole suurem kui 7 mg.

Kuidas ravimit Intuniv võtta

- Seda ravimit tuleb võtta üks kord ööpäevas, kas hommikul või õhtul.
- Seda võib võtta toidukordadest sõltumatult, kuid ärge võtke ravimit koos rasvase ainega (näiteks suure rasvasisaldusega hommikusöögi ajal).
- Neelake tablett vee või muu vedelikuga (kuid mitte greibimahla) tervelt alla.
- Ärge murdke, purustage ega närige tabletti, sest see mõjutab tableti toimet. Öelge oma arstile, kui te ei saa tabletti tervelt alla neelata.

Ravi kestus

Kui peate Intuniv'i võtma kauem kui aasta, jälgib arst teie ravivastust ja võib ravi ka lühikeseks ajaks katkestada, mis võib juhtuda koolivaheajal. Ravi katkestamise eesmärk on teha kindlaks, kas peate ravimi võtmist jätkama.

Kui te võtate ravimit Intuniv rohkem, kui ette nähtud

Kui võtate Intuniv'i rohkem kui ette nähtud, pidage nõu arstiga või pöörduge kohe haiglasse. Võtke ravim koos pakendiga kaasa ja öelge meditsiinitöötajatele, kui palju tablette olete võtnud.

Avalduda võivad järgmised kõrvaltoimed: madal või kõrge vererõhk, aeglane pulss, aeglane hingamissagedus, väsimus või kurnatustunne.

Kui te unustate ravimit Intuniv võtta

Kui unustate annuse, oodake järgmise päevani ja võtke tavapärane annus.

- Kahe või enama annuse võtmata jäämisel pidage nõu oma arstiga, sest teil võib osutuda vajalikuks alustada ravi Intuniviga uuesti väiksema annusega.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate ravimi Intuniv võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma kõigepealt oma arstiga rääkimata.

- Kui lõpetate selle ravimi võtmise, võivad teie vererõhk ja pulsisagedus tõusta (vt lõik 4 allpool).
- Ravimi võtmise lõpetamiseks vähendab arst Intuniv'i annust aeglaselt, et kõrvaltoimeid oleks võimalikult vähe.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Kui te ei tunne end ravimi võtmise ajal hästi, rääkige sellest kohe täiskasvanule.

Tõsised kõrvaltoimed

Teatatud on järgmistest rasketest kõrvaltoimetest: uimasus (sedatsioon), pearinglus (hüpotensioon), aeglane südame löögisagedus (bradükardia), nõrkustunne või teadvusekaotus (minestamine), ärajätunäht – tõsine vererõhu tõus pärast Intuniviga ravi järsku lõpetamist; sümptomiteks võivad olla peavalud, segasustunne, närvilisus, agiteeritus ja treemorid (hüpertensiivne entsefalopaatia).

Mõned nendest kõrvaltoimetest esinevad suurema tõenäosusega ravi alguses ja võivad ravi jätkamisel taanduda. Kui teil esineb mõni nendest kõrvaltoimetest, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

Muud kõrvaltoimed

Teatatud on järgmistest kõrvaltoimetest.

Väga sageli (võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st)

- unisus (somnolentsus);
- väsimus (kurnatus);
- peavalu;
- kõhuvalu.

Sage (võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st)

- väike südame löögisagedus;
- vererõhu langus;
- rahutus või ärrituvus;

- uinumisraskused (insomnia), öine ärkamine (keskfaasi insomnia) või painajalikud unenäod;
- depressioon, murelikkus (ärevus) või meeleolu kõikumine (emotsionaalne labiilsus);
- energiapuudus (letargia);
- kaalutõus;
- söögiisu vähenemine;
- suukuivus;
- kusepidamatus (enurees);
- iiveldus või oksendamine;
- kõhulahtisus, ebamugavustunne kõhus või kõhukinnisus;
- madal vererõhk püsti tõusmisel (ortostaatiline hüpotensioon);
- lööve.

Aeg-ajalt (võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st)

- allergiline reaktsioon (ülitundlikkus);
- valu rindkeres;
- seedehäired (düspepsia);
- hingamisraskused (astma);
- nõrkustunne (asteenia);
- kahvatu nahavärv;
- krambid või konvulsioonid;
- sage urineerimisvajadus;
- agiteeritus;
- agressioon;
- muutused maksa vereanalüüsi tulemustes (alaniinaminotransferaasi aktiivsuse suurenemine);
- vererõhu tõus;
- ebataoline südamerütm (siinusarütmia ja esimese astme atrioventrikulaarne blokaad);
- kiire südame löögisagedus (tahhükardia);
- aeglasem pulss;
- pearinglus püsti tõusmisel (posturaalne pearinglus);
- nahasügelus;
- meelepetted (nägemis- või kuulmishallutsinatsioonid).

Harva esinevad kõrvaltoimed (võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st)

- magamine tavapärasest rohkem (hüpersomnia);
- kõrge vererõhk (hüpertensioon);
- haiglane enesetunne.

Väga harv (võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000st)

- ärajätunäht - tõsine vererõhu tõus pärast Intuniviga ravi järsku lõpetamist; sümptomiteks võivad olla peavalud, segasustunne, närvilisus, agiteeritus ja treemorid (hüpertensiivne entsefalopaatia).

Teadmata (sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel)

- raskused erektsiooni saavutamisel või hoidmisel (erektsioonihäire).

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise **teatada riikliku teavitussüsteemi (V lisa)** kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ravimit Intuniv säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast tähist „EXP” („Kõlblik kuni:”). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate tablettidel või blisterpakendil kahjustumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Intuniv sisaldab

- Üks 1 mg tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 1 milligrammile guanfatsiinile.
- Üks 2 mg tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 2 milligrammile guanfatsiinile.
- Üks 3 mg tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 3 milligrammile guanfatsiinile.
- Üks 4 mg tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 4 milligrammile guanfatsiinile.
- Teised koostisosad on hüpromelloos 2208, metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer, laktoosmonohüdraat, povidoon, krospovidoon A-tüüpi, mikrokristalliline tselluloos, veevaba kolloidne ränidioksiid, naatriumlaaurüülsulfaat, polüsorbaat 80, fumaarhape, glütseroolidibehenaat.
- 3 mg ja 4 mg tabletid sisaldavad ka indigokarmiini alumiiniumlakki (E 132) ning kollast raudoksiidi (E 172).

Kuidas Intuniv välja näeb ja pakendi sisu

Intuniv on toimeainet prolongeeritult vabastav tablett, mis tähendab, et toimeaine vabaneb tabletist pikema ajaperioodi vältel. Pakendi suurus on 7, 28 või 84 tabletti, kuid kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

- 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on ümmargused, valged, kõvad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „1MG” ja teisel „503”.
- 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on ovaalsed, valged, kõvad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „2MG” ja teisel „503”.
- 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on ümmargused, rohelised, kõvad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „3MG” ja teisel „503”.
- 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid on ovaalsed, rohelised, kõvad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „4MG” ja teisel „503”.

Müügiloa hoidja ja tootja

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Infoleht on viimati uuendatud**Muud teabeallikad**

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.