

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Intuniv 1 mg depottabletit
Intuniv 2 mg depottabletit
Intuniv 3 mg depottabletit
Intuniv 4 mg depottabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Intuniv 1 mg depottabletti

Yksi tabletti sisältää guanfasiinihydrokloridia, joka vastaa 1 mg:aa guanfasiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen 1 mg:n tabletti sisältää 22,41 mg laktoosia (monohydraattina).

Intuniv 2 mg depottabletti

Yksi tabletti sisältää guanfasiinihydrokloridia, joka vastaa 2 mg:aa guanfasiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen 2 mg:n tabletti sisältää 44,82 mg laktoosia (monohydraattina).

Intuniv 3 mg depottabletti

Yksi tabletti sisältää guanfasiinihydrokloridia, joka vastaa 3 mg:aa guanfasiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen 3 mg:n tabletti sisältää 37,81 mg laktoosia (monohydraattina).

Intuniv 4 mg depottabletti

Yksi tabletti sisältää guanfasiinihydrokloridia, joka vastaa 4 mg:aa guanfasiinia.

Apuaine(et), joiden vaikutus tunnetaan

Jokainen 4 mg:n tabletti sisältää 50,42 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Depottabletti

Intuniv 1 mg depottabletti

Pyöreitä, valkoisia tai luonnonvalkoisia 7,14 mm:n tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”1MG” ja toisella puolella ”503”.

Intuniv 2 mg depottabletti

Soikeita, valkoisia tai luonnonvalkoisia 12,34 mm:n × 6,10 mm:n tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”2MG” ja toisella puolella ”503”.

Intuniv 3 mg depottabletti

Pyöreitä, vihreitä 7,94 mm:n tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”3MG” ja toisella puolella ”503”.

Intuniv 4 mg depottabletti

Soikeita, vihreitä 12,34 mm:n × 6,10 mm:n tabletteja, joissa on toisella puolella merkintä ”4MG” ja toisella puolella ”503”.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Intuniv on tarkoitettu 6–17 vuoden ikäisten lasten ja nuorten aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoitoon, kun stimulantit eivät ole soveltuneet potilaalle, potilas ei ole sietänyt stimulantteja tai stimulantit eivät ole olleet tehokkaita.

Intuniv-valmistetta on käytettävä osana kokonaisvaltaista ADHD-hoito-ohjelmaa, joka sisältää tavallisesti psykologisia, kasvatuksellisia ja sosiaalisia toimenpiteitä.

4.2 Annostus ja antotapa

Hoito on aloitettava lasten ja/tai nuorten käyttäytymisen häiriöihin erikoistuneen asiantuntijan valvonnassa.

Tutkimukset ennen hoitoa

Ennen lääkkeen määräämistä on suoritettava lähtötilanteen arviointi sellaisten potilaiden tunnistamiseksi, joilla on suurentunut uneliaisuuden ja sedaation, alentuneen verenpaineen ja bradykardian, pitkä QT -rytmihäiriön ja painon nousun tai ylipainon riski. Arvioinnissa on selvitettävä potilaan kardiovaskulaarinen tila, mukaan lukien verenpaine ja syke, ja kirjattava kattava potilaskertomus samaan aikaan otettavista lääkkeistä, nykyisistä ja aiemmista komorbideista fyysisistä ja psyykkisistä oireista tai oireyhtymistä sekä suvussa tapahtuneista yllättävistä sydänperäisistä tai tuntemattomasta syystä aiheutuvista kuolemista. Lisäksi on kirjattava kasvukäyrälle tarkasti potilaan pituus ja paino ennen hoitoa (ks. kohta 4.4).

Annostus

Ennen hoitoa on tärkeää määrittää annoksen koko huolellisesti ja seurata potilasvaikutusta, koska sekä kliininen parantuminen että useiden kliinisesti merkittävien haittavaikutusten (pyörtyminen, alentunut verenpaine, bradykardia, uneliaisuus ja sedaatio) riskit ovat riippuvaisia annoskoosta ja altistumisen kestosta. Potilaille on kerrottava, että etenkin hoidon alussa ja annoksen suurentamisen yhteydessä saattaa esiintyä uneliaisuutta ja sedaatiota. Jos uneliaisuus ja sedaatio arvioidaan kliinisesti huolestuttavaksi tai pysyväksi oireeksi, tulee harkita annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista.

Suosittelut aloitusannos on kaikille potilaille 1 mg guanfasiinia, joka otetaan kerran päivässä suun kautta.

Annosta voi muuttaa asteittain enintään 1 mg:n verran viikossa. Annos tulee sovittaa potilaan vasteen ja sietokyvyn mukaiseksi.

Potilaan vasteen ja sietokyvyn mukaan Intuniv-valmisteen suositeltu ylläpitoannos voi olla väliltä 0,05–0,12 mg/kg/vrk. Suositeltu annoksen suurentamistapa lapsille ja nuorille esitetään alla taulukoissa 1 ja 2. Annosta voidaan muuttaa (suurentaa tai pienentää) vasteeseen ja sietokykyyn pohjautuvan kliinisen arvion perusteella suurimpaan potilaan sietämään annokseen, joka sijoittuu suositellulle, painoon perustuvalle annoksen vaihteluvälille, milloin tahansa ensimmäisen annoksen jälkeen viikon väliajoin.

Valvonta annoksen suurentamisen aikana

Annoksen suurentamisen aikana potilasta on tarkkailtava viikoittain uneliaisuuden ja sedaation, alentuneen verenpaineen ja bradykardian oireiden varalta.

Jatkuva valvonta

Ensimmäisen hoitovuoden aikana potilas tulee arvioida vähintään kolmen kuukauden välein.

Arvioinnin yhteydessä on tarkkailtava

- seuraavia merkkejä ja oireita:
 - uneliaisuus ja sedaatio
 - alentunut verenpaine
 - bradykardia
- painon nousua / lihavuuden riskiä.

Tämän ajanjakson aikana suositellaan, että lääkäri käyttää omaa kliinistä arvostelukykyyään.

Ensimmäisen vuoden jälkeen arviointi tulee suorittaa kuuden kuukauden välein tai tiheämmin, jos annosta muutetaan (ks. kohta 4.4).

Taulukko 1

6–12-vuotiaiden lasten annoksen suurentamisen aikataulu				
Painoluokka	Viikko 1	Viikko 2	Viikko 3	Viikko 4
25 kg ja enemmän Suurin annos = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Taulukko 2

13–17-vuotiaiden nuorten annoksen suurentamisen aikataulu							
Painoluokka ^a	Viikko 1	Viikko 2	Viikko 3	Viikko 4	Viikko 5	Viikko 6	Viikko 7
34–41,4 kg Suurin annos = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5–49,4 kg Suurin annos = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5–58,4 kg Suurin annos = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg ja enemmän Suurin annos = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

13–17-vuotiaiden nuorten annoksen suurentamisen aikataulu							
Painoluokka ^a	Viikko 1	Viikko 2	Viikko 3	Viikko 4	Viikko 5	Viikko 6	Viikko 7

^a Teini-ikäisen potilaan painon on oltava vähintään 34 kg.

^b Vähintään 58,5 kg painavien potilaiden annoksen saa suurentaa 7 mg:aan päivässä, kun potilas on ottanut vähintään 1 viikon ajan lääkettä annoksella 6 mg/vrk ja lääkäri on suorittanut kattavan arvion potilaan sietokyvystä ja lääkkeen tehosta.

Jos lääkäri päättää käyttää guanfasiinia pitkän aikaa (yli 12 kuukautta), hänen tulee arvioida guanfasiinin hyödyllisyys kliinisen arvionsa perusteella uudelleen kolmen kuukauden välein ensimmäisen vuoden aikana ja vähintään vuoden välein sen jälkeen (ks. kohta 4.4) ja harkita kokeilujaksoja, jolloin potilas ei käytä lääkettä, jotta voidaan arvioida potilaan toimintakyky ilman lääkehoitoa. Kokeilujakso kannattaa suorittaa silloin, kun potilaalla on lomaa koulusta.

Annoksen pienentäminen ja hoidon lopettaminen

Potilaalle tai potilaan huoltajille tulee kertoa, ettei guanfasiinihoitoa saa keskeyttää keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

Kun hoito lopetetaan, annosta saa pienentää enintään 1 mg:n verran 3–7 päivän välein ja verenpainetta ja sykettä tulee seurata vieroitukseen liittyvien mahdollisten vaikutusten, erityisesti verenpaineen kohoamisen ja sykkeen tihentymisen riskin minimoimiseksi (ks. kohta 4.4).

Tehon säilymistä selvittäneessä tutkimuksessa vaihdettaessa guanfasiinista lumelääkkeeseen 7 tutkittavalla 158:sta (4,4 %:lla) verenpaine kohosi enemmän kuin 5 mmHg arvoihin, jotka olivat myös yli 95. persentiiliin iän, sukupuolen ja koon mukaisten arvojen (ks. kohdat 4.8 ja 5.1).

Väliin jäänyt annos

Jos annos jää väliin, lääkärin määräämien annosten ottamista voidaan jatkaa normaalisti seuraavana päivänä. Jos annoksia jää väliin kaksi tai useampia, on suositeltavaa säätää annoksen koko uudelleen sen perusteella, miten potilas sietää guanfasiinia.

Muista guanfasiinin lääkemuoistoista vaihtaminen depottabletteihin

Välittömästi vaikuttavien guanfasiinitablettien annosta ei tule vaihtaa depottablettien annokseen yksi yhteen, sillä lääkkeillä on erilaiset farmakokineettiset profiilit.

Erityisryhmät

Aikuiset ja iäkkäät

Guanfasiinin turvallisuutta ja tehoa ei ole varmistettu ADHD:stä kärsivien aikuisten ja iäkkäiden potilaiden hoidossa. Siksi guanfasiinia ei tule käyttää näille potilasryhmille.

Maksan toimintahäiriö

Annosta saattaa olla tarpeen pienentää potilailla, joilla on eriasteisia maksan toimintahäiriöitä (ks. kohta 5.2).

Maksan toimintahäiriön vaikutusta guanfasiinin farmakokinetiikkaan pediatriisilla potilailla (6–17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla) ei ole arvioitu.

Munuaisten toimintahäiriö

Annosta saattaa olla tarpeen pienentää potilailla, joilla on vaikea munuaisten toimintahäiriö (GFR 29–15 ml/min) tai loppuvaiheen munuaissairaus (GFR < 15 ml/min tai edellyttää dialyysyä). Munuaisten toimintahäiriön vaikutusta guanfasiinin farmakokinetiikkaan pediatriisilla potilailla (6–17 vuoden ikäisillä lapsilla ja nuorilla) ei ole arvioitu (ks. kohta 5.2).

Alle 6-vuotiaat lapset

Guanfasiinin turvallisuutta ja tehoa alle 6 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Potilaat, joita hoidetaan CYP3A4- tai CYP3A5-estäjillä/-indusoreilla

CYP3A4/CYP3A5-estäjien on havaittu vaikuttavan merkittävästi guanfasiinin farmakokinetiikkaan, kun lääkkeitä on annettu samaan aikaan. Annoksen säätämistä suositellaan tilanteissa, joissa potilas käyttää lääkkeen kanssa samanaikaisesti keskivahvoja tai vahvoja CYP3A4- tai CYP3A5-estäjiä (esim. ketokonatsoli, greippimehu) tai vahvoja CYP3A4-indusoreja (esim. karbamatsepiini) (ks. kohta 4.5).

Jos potilas käyttää lääkkeen kanssa samanaikaisesti vahvoja tai keskivahvoja CYP3A-estäjiä, guanfasiiniannosta suositellaan pienentämään 50 %. Annosta saattaa olla tarpeen säätää tarkemmin yhteisvaikutusten laajan vaihtelun vuoksi (viitaten edellä mainittuun).

Jos guanfasiinia käytetään yhdessä vahvojen entsyymien indusoiden kanssa, annosta voi tarvittaessa suurentaa aina suurimpaan sallittuun päiväannokseen (7 mg) saakka. Jos hoito indusoivalla valmisteella lopetetaan, lopettamista seuraavien viikkojen aikana on suositeltavaa pienentää guanfasiiniannosta (ks. kohta 4.2).

Antotapa

Suun kautta.

Guanfasiinia otetaan kerran vuorokaudessa, joko aamuisin tai iltaisin. Tabletteja ei saa murskata, pureskella tai katkaista ennen nielemistä, sillä tämä nopeuttaa guanfasiinin vapautumista.

Hoitoa suositellaan ainoastaan lapsille, jotka pystyvät ongelmitta nielaisemaan tabletin kokonaisena.

Guanfasiinia voi ottaa joko ruuan kanssa tai ilman ruokaa, mutta sitä ei tule ottaa yhdessä hyvin rasvaisten ruokien kanssa, sillä rasvaisuus voimistaa altistumista (ks. kohdat 4.5 ja 5.2).

Guanfasiinia ei saa ottaa yhdessä greippimehun kanssa (ks. kohta 4.5).

4.3 Vasta-aiheet

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Alentunut verenpaine, bradykardia ja pyörtyminen

Guanfasiini saattaa aiheuttaa pyörtymistä, verenpaineen alentumista ja bradykardiaa. Pyörtymiseen voi liittyä kaatumisen tai vahinkojen riski, ja potilas voi saada vakavia vammoja (ks. kohdat 4.8 ja 4.7).

Ennen hoidon aloittamista on arvioitava potilaan kardiovaskulaarinen tila, mikä kattaa sykkeen ja verenpaineen parametrit sekä suvussa tapahtuneet yllättävät sydänperäiset tai tuntemattomasta syystä aiheutuneet kuolemat. Arvioinnilla pyritään tunnistamaan potilaat, joilla on suurentunut alentuneen verenpaineen, bradykardian ja pitkä QT:n / rytmihäiriön riski. Sykkeen ja verenpaineen parametrien tarkkailua tulee jatkaa viikoittain, kun annoskokoa säädetään ja vakautetaan, ja vähintään kerran kolmessa kuukaudessa ensimmäisen vuoden aikana. Lääkärin kliininen arvio on otettava huomioon. Ensimmäisen vuoden jälkeen arviointi tulee suorittaa kuuden kuukauden välein tai tiheämmin, jos annosta muutetaan.

Erityisen varovainen on oltava hoidettaessa guanfasiinilla potilaita, joilla on aiemmin ollut alentunut verenpaine, sydänkatkos, bradykardia, jokin kardiovaskulaarinen sairaus tai pyörtymistä tai joilla on jokin pyörtymiselle altistava tila, kuten alentunut verenpaine, ortostaattinen hypotensio, bradykardia tai nestehukka. Lisäksi on oltava varovainen hoidettaessa potilaita, jotka käyttävät samanaikaisesti verenpainelääkkeitä tai muita lääkkeitä, jotka saattavat alentaa verenpainetta tai sykettä tai suurentaa pyörtymisriskiä (ks. kohta 4.5). Potilaita on opastettava juomaan runsaasti nestettä.

Verenpaineen kohoaminen ja sykkeen tihentyminen hoidon lopettamisen yhteydessä

Verenpaine saattaa kohota ja syke tihentyä guanfasiinihoidon lopettamisen jälkeen. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu hyvin harvoin hypertensiivistä enkefalopatiaa, kun hoito on lopetettu äkillisesti (ks. kohta 4.8). Lopettamiseen liittyvän verenpaineen kohoamisen riskin minimoimiseksi päivittäistä annosta saa pienentää enintään 1 mg:n verran 3–7 päivän välein (ks. kohta 4.2). Verenpainetta ja sykettä tulee seurata, kun annosta pienennetään tai hoito lopetetaan.

QTc-väli

Vaiheiden II ja III satunnaistetuissa kaksoissokkotutkimuksissa, joissa lääkettä annettiin monoterapiana, lähtöarvosta yli 60 ms muuttuneiden QT_c-välin pidentymien Fridericia-korjaus ja Bazett-korjaus olivat 0 (0,0 %) ja 2 (0,3 %) lumelääkeryhmässä ja 1 (0,1 %) ja 1 (0,1 %) guanfasiinia saaneessa ryhmässä. Näiden havaintojen kliininen merkittävyys on epäselvä.

Guanfasiinia tulee määrätä varoen potilaille, joilla on aiemmin todettu pitkä QT, kääntyvien kärkien takykardian riskitekijöitä (kuten sydänkatkos, bradykardia tai hypokalemia) tai jotka käyttävät QT-väliä pidentäviä lääkkeitä (ks. kohta 4.5). Tällaisten potilaiden sydämen toimintaa on arvioitava tarkemmin kliinisen arvostelukyvyn perusteella (ks. kohta 4.8).

Sedaatio ja uneliaisuus

Guanfasiini saattaa aiheuttaa uneliaisuutta ja sedaatiota etenkin hoidon alussa. Uneliaisuus ja sedaatio kestävät tyypillisesti kahdesta kolmeen viikkoa, mutta joissakin tapauksissa pitempäänkin. Tällaisten oireiden vuoksi suositellaan, että potilaita tarkkaillaan viikoittain, kun annoskokoa säädetään ja vakautetaan (ks. kohta 4.2), ja kolmen kuukauden välein ensimmäisen vuoden aikana. Lääkärin kliininen arvio on otettava huomioon. Ennen kuin guanfasiinia käytetään muiden keskushermostoon vaikuttavien depressanttien (kuten alkoholin, sedatiivien, fentiaasiinien, barbituraattien tai bentsodiatsepiinien) kanssa, on arvioitava aineiden mahdolliset additiiviset sedatiiviset vaikutukset (ks. kohta 4.5). Potilaat eivät saa juoda alkoholia käyttäessään guanfasiinia.

Potilaita on neuvottava olemaan käyttämättä raskasta kalustoa, ajamatta ja pyöräilemättä, kunnes on selvillä, miten he reagoivat guanfasiinihoitoon (ks. kohta 4.7).

Itsemurha-ajatukset

Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu itsemurhiin liittyviä tapahtumia (mukaan lukien itsemurha-ajatukset, itsemurhan yritykset ja toteutetut itsemurhat) guanfasiinihoitoa saaneilla potilailla. Useimmissa tapauksissa potilailla oli psykiatrisia perussairauksia. Siksi on suositeltavaa, että huoltajat ja lääkärit tarkkailevat potilaita itsemurhaan liittyvien tapahtumien merkkien varalta, myös lääkityksen aloituksen / annoksen optimoinnin sekä lääkkeen käytön lopettamisen yhteydessä. Potilaita ja huoltajia on kannustettava raportoimaan kaikista ahdistavista ajatuksista tai tunteista milloin tahansa hoidosta vastaavalle terveydenhuollon ammattilaiselle.

Aggressio

Aggressiivista käytöstä tai vihamielisyyttä on raportoitu guanfasiinia koskevissa kliinisissä tutkimuksissa sekä guanfasiinin markkinoille tulon jälkeen. Guanfasiinihoitoa saaneita potilaita on tarkkailtava aggressiivisen käytöksen tai vihamielisyyden ilmenemisen varalta.

Vaikutukset pituuteen, painoon ja painoindeksiin

Guanfasiinihoitoa saavien lasten ja nuorten painoindeksi saattaa nousta. Tämän vuoksi ennen hoidon aloittamista ja myöhemmin kolmen kuukauden välein ensimmäisen hoitovuoden aikana on tarkkailtava potilaan pituutta, painoa ja painoindeksiä. Lääkärin kliininen arvio tulee ottaa huomioon.

Ensimmäisen vuoden jälkeen arviointi tulee suorittaa kuuden kuukauden välein tai tiheämmin, jos annosta muutetaan.

Apuaineet

Intuniv sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasiinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Guanfasiinin samanaikainen käyttö CYP3A4- tai CYP3A5-estäjien tai -indusorien kanssa saattaa nostaa tai laskea guanfasiinin pitoisuuksia plasmassa, mikä voi vaikuttaa guanfasiinin tehoon ja turvallisuuteen. Guanfasiini saattaa suurentaa samaan aikaan otettujen CYP3A4- tai CYP3A5-entsyymien avulla metaboloituvien lääkkeiden pitoisuuksia plasmassa (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2).

Guanfasiini on MATE1:n *in vitro* -estäjä, eikä MATE1:n eston kliinistä merkitystä voida sulkea pois. Guanfasiinin samanaikainen antaminen MATE1:n substraattien kanssa voi johtaa näiden lääkevalmisteiden pitoisuuksien nousuun plasmassa. Lisäksi guanfasiini saattaa *in vitro* -tutkimusten perusteella olla OCT1:n estäjä maksimaalisina pitoisuuksina porttilaskimossa. Guanfasiinin samanaikainen antaminen sellaisten OCT1:n substraattien kanssa, joilla on samanlainen T_{max} (esim. metformiini), saattaa aiheuttaa näiden lääkevalmisteiden huippupitoisuuksien (C_{max}) nousua.

Guanfasiinin farmakodynaamisella vaikutuksella saattaa olla additiivinen vaikutus, kun sitä otetaan samaan aikaan muiden lääkkeiden kanssa, joiden tiedetään aiheuttavan sedaatiota, alentunutta verenpainetta tai QT-ajan pidentymistä (ks. kohta 4.4).

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa. Tulosten voidaan kuitenkin olettaa olevan samankaltaisia myös pediatriassa potilailla, jotka kuuluvat lääkkeen tarkoitettuun ikäryhmään.

QT-aikaa pidentävät lääkkeet

Guanfasiini hidastaa sykettä. Guanfasiinia ei sen sykettä hidastavan vaikutuksen vuoksi yleisesti suositella käytettävän samanaikaisesti QT-aikaa pidentävien lääkkeiden kanssa (ks. kohta 4.4).

CYP3A4- ja CYP3A5-estäjät

Guanfasiinia tulee antaa varoen potilaille, jotka ottavat ketokonatsolia tai muita keskivahvoja tai vahvoja CYP3A4- tai CYP3A5-estäjiä. Tällöin suositellaan pienentämään guanfasiiniannosta suositellun annoksen vaihteluvälin rajoissa (ks. kohta 4.2). Guanfasiinin samanaikainen antaminen keskivahvojen tai vahvojen CYP3A4- tai CYP3A5-estäjien kanssa suurentaa guanfasiinin pitoisuuksia plasmassa ja suurentaa haittavaikutusten, kuten alentuneen verenpaineen, bradykardian ja sedaation, riskiä. Kun guanfasiinia annettiin yhdessä ketokonatsolin kanssa, havaittiin merkittävä kasvu guanfasiinille altistumisessa. Guanfasiinin plasmapitoisuuden huippu (C_{max}) kasvoi kaksinkertaiseksi ja altistus (AUC) kolminkertaiseksi. Muilla CYP3A4- ja CYP3A5-estäjillä saattaa olla vastaava vaikutus. Taulukossa 3 annetaan esimerkkejä keskivahvoista ja vahvoista CYP3A4- ja CYP3A5-estäjistä, mutta luettelo ei sisällä kaikkia mahdollisia aineita.

CYP3A4-indusorit

Guanfasiinia tulee antaa varoen potilaille, jotka ottavat samaan aikaan CYP3A4-indusoreja. Tällöin suositellaan suurentamaan guanfasiiniannosta suositellun annoksen vaihteluvälin rajoissa (ks. kohta 4.2). Kun guanfasiinia annettiin yhdessä CYP3A4-entsyymiä indusoivan rifampisiinin kanssa, havaittiin merkittävä lasku guanfasiinille altistumisen nopeudessa ja määrässä. Guanfasiinin

plasmapitoisuuden huippu (C_{max}) pieneni 54 % ja altistus heikkeni 70 %. Muilla CYP3A4-indusoreilla saattaa olla vastaava vaikutus. Taulukossa 3 annetaan esimerkkejä CYP3A4- ja CYP3A5-indusoreista, mutta luettelo ei ole definitiivinen.

Taulukko 3

Keskivahvat CYP3A4- ja CYP3A5-estäjät	Vahvat CYP3A4- ja CYP3A5-estäjät	CYP3A4-indusorit
Aprepitantti	Bosepreviiri	Bosentaani
Atatsanaviiri	Kloramfenikoli	Karbamatsepiini
Siprofloksasiini	Klaritromysiini	Efavirensi
Kritsotinibi	Indinaviiri	Etraviriini
Diltiatsemiini	Itrakonatsoli	Modafiniili
Erytromysiini	Ketokonatsoli	Nevirapiini
Flukonatsoli	Posakonatsoli	Okskarbatsepiini
Fosamprenaviiri	Ritonaviiri	Fenobarbitaali
Imatinibi	Sakinaviiri	Fenytoiini
Verapamiili	Suboxone	Primidoni
Greippimehu	Telapreviiri	Rifabutiini
	Telitromysiini	Rifampisiini
		Mäkikuisma
Ks. tarkempia suosituksia annostuksesta kohdasta 4.2.		

Valproiinihappo

Guanfasiinin ja valproiinihapon samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa valproiinihapon suurentuneita pitoisuuksia seerumissa. Tämän yhteisvaikutuksen mekanismia ei tunneta, mutta sekä guanfasiini että valproiinihappo metaboloituvat glukuronidaation avulla, mikä saattaa johtaa kilpailevaan inhibitioon. Jos guanfasiinia annetaan yhdessä valproiinihapon kanssa, potilasta tulee valvoa mahdollisten additiivisten keskushermostovaikutusten varalta. Kannattaa harkita myös valproiinihapon pitoisuuksien seuraamista seerumissa. Valproiinihapon ja guanfasiinin annoksia saattaa olla tarpeen muuttaa, kun niitä annetaan samanaikaisesti.

Verenpainelääkkeet

Guanfasiinia on annettava varoen potilaille, jotka käyttävät samaan aikaan verenpainelääkkeitä, sillä seurauksena voi olla additiivisia farmakodynaamisia vaikutuksia, kuten verenpaineen alentumista ja pyörtymistä (ks. kohta 4.4).

Keskushermostoa lamauttavat lääkkeet

Guanfasiinin käytössä on oltava varovainen, kun sitä otetaan yhdessä keskushermostoa lamauttavien aineiden kanssa (esimerkiksi alkoholin, sedatiivien, hypnoottien, bentsodiatsepiinien, barbituraattien tai psykoosilääkkeiden), sillä seurauksena voi olla additiivisia farmakodynaamisia vaikutuksia, kuten sedaatiota ja uneliaisuutta (ks. kohta 4.4).

Suun kautta otettava metyylyfenidaatti

Yhteisvaikutustutkimuksissa guanfasiinilla tai osmoottisesti vapautuvan oraalisen menetelmän (OROS) avulla hitaasti vapautuvalla, hydrokloridimuodossa olevalla metyylyfenidaatilla ei havaittu olevan farmakokineettistä vaikutusta muihin lääkevalmisteisiin.

Lisdeksamfetamiinidimesylaatti

Lääkkeiden yhteisvaikutustutkimuksessa havaittiin, että guanfasiinin ja dimesylaatti-muodossa olevan lisdeksamfetamiinin antaminen samanaikaisesti nosti guanfasiinin enimmäisplasmapitoisuutta 19 %, ja

altistus (AUC) nousi 7 %. Näiden pienten muutosten ei oleteta olevan kliinisesti merkittäviä. Samassa tutkimuksessa ei havaittu vaikutusta d-amfetamiinille altistumisessa, kun guanfasiinia ja lisdeksamfetamiinidimesylaattia annettiin yhdessä.

Ruoka-aineiden yhteisvaikutus

Guanfasiinia ei pidä ottaa yhdessä hyvin rasvaisten ruokien kanssa, sillä rasvaisuus vahvistaa altistusta vaikuttamalla merkittävästi guanfasiinin imeytymiseen (ks. kohta 4.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja guanfasiinin käytöstä raskaana oleville naisille.

Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kappale 5.3).

Guanfasiinin käyttöä ei suositella raskauden aikana eikä sellaisten naisten hoitoon, jotka voivat tulla raskaaksi ja jotka eivät käytä ehkäisyä

Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö guanfasiini ja sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Olemassa olevat farmakokineettiset ja toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet guanfasiinin ja sen metaboliittien erittyvän rintamaitoon (ks. kappale 5.3). Sen vuoksi riskiä rintaruokittavalle lapselle ei voida sulkea pois.

On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko guanfasiinihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

Hedelmällisyys

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja guanfasiinin käytön vaikutuksista ihmisten hedelmällisyyteen.

Eläinkokeet viittaavat vaikutukseen urosten hedelmällisyyteen (ks. kohta 5.3).

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Guanfasiinilla voi olla kohtalainen tai huomattava vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn.

Guanfasiini saattaa aiheuttaa heitehuimausta ja uneliaisuutta. Näitä vaikutuksia ilmenee etenkin hoidon alussa, mutta niitä voi esiintyä harvemmin myös hoidon jatkuessa. Myös pyörtymistä on havaittu. Potilaita on varoitettava näistä mahdollisista vaikutuksista, ja neuvottava välttämään näitä toimia, jos vaikutuksia esiintyy (ks. kohta 4.4).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät ilmoitetut haittavaikutukset ovat uneliaisuus (40,6 %), päänsärky (27,4 %), väsymys (18,1 %), ylävatsakipu (12,0 %) ja sedaatio (10,2 %). Vakavimpia usein ilmoitettuja haittavaikutuksia ovat alentunut verenpaine (3,2 %), painon nousu (2,9 %), bradykardia (1,5 %) ja pyörtyminen (0,7 %). Haittavaikutuksista uneliaisuus ja sedaatio esiintyivät pääasiassa hoidon alussa ja kestivät tyypillisesti kahdesta kolmeen viikkoa, mutta joissakin tapauksissa pitempäänkin.

Taulukko haittavaikutuksista

Seuraavassa taulukossa esitetään kaikki haittavaikutukset, joita on havaittu kliinisissä tutkimuksissa ja raportoitu omaehtoisesti. Kaikki lääkkeen markkinoille tulon jälkeen tunnistetut haittavaikutukset on merkitty taulukkoon *kursiivilla*.

Jäljempänä käytetyt yleisyystermit on määritelty seuraavasti:

hyvin yleinen ($\geq 1/10$)

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

melko harvinainen ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

harvinainen ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

hyvin harvinainen ($< 1/10\,000$) ja

tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

Taulukko 4. Haittavaikutukset	
Elinjärjestelmä	Esiintyvyys
Haittavaikutus	
Immuunijärjestelmä	
Yliherkkyys	Melko harvinainen
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	
Heikentynyt ruokahalu	Yleinen
Psyykkiset häiriöt	
Masennus	Yleinen
Ahdistuneisuus	Yleinen
Mielialan ailahtelu	Yleinen
Unettomuus	Yleinen
Vaikeus pysyä unessa	Yleinen
Painajaisia	Yleinen
Agitaatio	Melko harvinainen
Aggressio	Melko harvinainen
Hallusinointi	Melko harvinainen
Hermosto	
Uneliaisuus	Hyvin yleinen
Päänsärky	Hyvin yleinen
Sedaatio	Yleinen
Heitehuimaus	Yleinen
Letargia	Yleinen
Kouristelu	Melko harvinainen
Pyörtymisen/tajuttomuus	Melko harvinainen
Asentohuimaus	Melko harvinainen
Liikaunisuus	Harvinainen
Sydän	
Bradykardia	Yleinen
I asteen eteis-kammiokatkos	Melko harvinainen
Takykardia	Melko harvinainen
Sinusarytmia	Melko harvinainen
Verisuonisto	
Alentunut verenpaine	Yleinen
Ortostaattinen hypotensio	Yleinen
Kalpeus	Melko harvinainen

Taulukko 4. Haittavaikutukset	
Elinjärjestelmä	Esiintyvyys
Haittavaikutus	
Korkea verenpaine	Harvinainen
<i>Hypertensiivinen enkefalopatia</i>	<i>Hyvin harvinainen</i>
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	
Astma	Melko harvinainen
Ruoansulatuselimistö	
Vatsakipu	Hyvin yleinen
Oksentelu	Yleinen
Ripuli	Yleinen
Pahoinvointi	Yleinen
Ummetus	Yleinen
Epämiellyttävä tunne vatsassa	Yleinen
Suun kuivuminen	Yleinen
Ruoansulatushäiriöt	Melko harvinainen
Iho ja ihonalainen kudos	
<i>Ihottuma</i>	<i>Yleinen</i>
<i>Kutina</i>	<i>Melko harvinainen</i>
Munuaiset ja virtsatiet	
Kastelu	Yleinen
Tihentynyt tarve virtsata	Melko harvinainen
Sukupuolielimet ja rinnat	
<i>Erektiohäiriö</i>	<i>Tuntematon</i>
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	
Väsymys	Hyvin yleinen
Ärtynisyys	Yleinen
Astenia	Melko harvinainen
Rintakipu	Melko harvinainen
Huonovointisuus	Harvinainen
Tutkimukset	
Verenpaineen alentuminen	Yleinen
Painon nouseminen	Yleinen
Verenpaineen nouseminen	Melko harvinainen
Sykkeen hidastuminen	Melko harvinainen
Alaniiniaminotransferaasin lisääntyminen	Melko harvinainen

Joidenkin haittavaikutusten kuvaukset

Uneliaisuus/sedaatio, alentunut verenpaine, bradykardia ja pyörtyminen

Kaikista guanfasiinia saaneista potilaista 40,6 %:lla esiintyi uneliaisuutta ja 10,2 %:lla sedaatiota. Bradykardiaa esiintyi kaikista guanfasiinia saaneista potilaista 1,5 %:lla, alentunutta verenpainetta 3,2 %:lla ja pyörtymistä 0,7 %:lla. Uneliaisuutta/sedaatiota ja alentunutta verenpainetta esiintyi etenkin ensimmäisten hoitoviikkojen aikana. Muutaman viikon kuluttua nämä oireet useimmiten hävisivät asteittain.

Vaikutukset pituuteen, painoon ja painoindeksiin

Tutkimuksen aikana guanfasiinia saaneiden (eli lääkettä kerran päivässä, seitsemän päivää viikossa vuoden ajan saaneiden) lasten ja nuorten painon tarkka seuranta on osoittanut, että iän ja sukupuolen mukaan normalisoitu keskiarvo muuttui lähtötasosta 1 vuoden aikana 4,3 painoindeksin persentiiliä (keskimääräinen persentiili lähtötasossa oli 68,3 ja 12 kuukauden jälkeen 73,1). Tämän vuoksi rutiiniseurannan osana on tarkkailtava potilaiden pituutta, painoa ja painoindeksiä hoidon alussa, kolmen kuukauden välein ensimmäisen vuoden aikana ja kuuden kuukauden välein ensimmäisen vuoden jälkeen. Kasvukäyrän tarkkailussa on noudatettava kliinistä harkintaa.

Kattava QT/QTc-tutkimus

Välittömästi vapautuvan guanfasiinin kahden annostason (4 mg ja 8 mg) vaikutus QT-väliin arvioitiin kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa, lume- ja aktiivikontrolloidussa, vaihtovuoroisessa tutkimuksessa terveillä aikuisilla. Molemmilla annoksilla havaittiin selvä Qtc-keskiarvon nousu. Havainnon kliinistä merkitystä ei tiedetä.

Vaiheiden II ja III satunnaistetuissa kaksoissokkotutkimuksissa, jossa lääkettä annettiin monoterapiana, lähtöarvosta yli 60 ms muuttuneiden QT_c-välin pidentymien Fridericia-korjaus ja Bazett-korjaus olivat 0 (0,0 %) ja 2 (0,3 %) lumelääkeryhmässä ja 1 (0,1 %) ja 1 (0,1 %) guanfasiinia saaneessa ryhmässä. Näiden havaintojen kliininen merkittävyys on epäselvä.

Verenpaineen kohoaminen ja sykkeen tihentyminen guanfasiinihoidon lopettamisen yhteydessä

Verenpaine saattaa kohota ja syke tihentyä guanfasiinihoidon lopettamisen jälkeen. Markkinoille tulon jälkeen on raportoitu hyvin harvoin hypertensiivistä enkefalopatiaa, kun guanfasiinihoito on lopetettu äkillisesti (ks. kohta 4.4).

Tehon säilymistä lapsilla ja nuorilla selvittäneessä tutkimuksessa havaittiin guanfasiinihoidon lopettamisen yhteydessä keskimääräisen systolisen ja diastolisen verenpaineen nousua alkuperäisestä lähtötasosta. Systolinen arvo nousi noin 3 mmHg ja diastolinen noin 1 mmHg. Yksilötasolla saattaa kuitenkin esiintyä keskiarvoa suurempaa arvojen nousua. Joillakin henkilöillä verenpaineen nousua todettiin viimeisen annoksen jälkeen 3–26 viikkoa kestäneen seurantajakson lopussa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

Aikuispotilaat

Guanfasiinia ei ole tutkittu aikuisilla, joilla on ADHD.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskusta pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

4.9 Yliannostus

Yliannostuksen oireita ja merkkejä voivat olla muun muassa alentunut verenpaine, alkava hypertensio, bradykardia, letargia ja hengityksen lamaantuminen. Guanfasiiniyliannostukseen on liitetty myös hemodynaaminen epävakaus, kun annos on ollut kolme kertaa suurempi kuin suositeltu vuorokausiannos. Guanfasiiniyliannostuksen hallintaan tulee sisältyä näiden oireiden ja merkkien tarkkailu ja hoito.

Pediatrisia potilaita (6–17 vuoden ikäisiä lapsia ja nuoria), joilla esiintyy letargiaa, tulee tarkkailla enintään 24 tunnin ajan vakavamman toksisuuden kehittymisen varalta. Tällaisia vakavia vaikutuksia voivat olla kooma, bradykardia ja alentunut verenpaine, ja näiden oireiden puhkeaminen saattaa tapahtua viiveellä.

Yliannostusta voi hoitaa vatsahuuhtelulla, jos se tehdään pian lääkkeen nauttimisen jälkeen. Lääkkeen imeytymistä voi olla hyvä rajoittaa antamalla aktiivihiltä. Guanfasiini ei puhdistu dialyysillä kliinisesti merkittävässä määrin (2,4 %).

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Verenpainelääkkeet, antiadrenergiset lääkeaineet, keskushermostoon vaikuttavat ATC-koodi: C02AC02.

Vaikutusmekanismi

Guanfasiini on selektiivinen α_{2A} -adrenerginen reseptoriagonisti, jonka affiniteetti kyseistä reseptorityyppiä kohtaan on 15–20 kertaa suurempi kuin α_{2B} - tai α_{2C} -alityyppejä kohtaan. Guanfasiini on ei-stimulantti. Guanfasiinin vaikutusmekanismia ADHD:n hoidossa ei ole saatu täysin selville. Prekliiniset tutkimukset viittaavat siihen, että guanfasiini muuntaa signaalia prefrontaalisessa aivokuoressa ja tyvitumakkeissa muokkaamalla suoraan synaptista noradrenaliinin välitystä α_{2A} -adrenergisissa reseptoreissa.

Farmakodynaamiset vaikutukset

Guanfasiini on tunnettu verenpainelääke. Guanfasiini vähentää sympaattisen hermoston impulsseja vasomotorisesta keskuksesta sydämeen ja verisuoniin stimuloimalla α_{2A} -adrenergisia reseptoreja. Tämä vähentää verisuonten virtausvastusta ja verenpainetta sekä hidastaa sykettä.

Kliininen teho ja turvallisuus

Guanfasiinin vaikutuksia ADHD:n hoidossa on tutkittu viidessä kontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 6–17 vuoden ikäisiä lapsia ja nuoria, kolmessa lyhytkestoisessa kontrolloidussa tutkimuksessa, joihin osallistui 6–17 vuoden ikäisiä lapsia ja nuoria, yhdessä lyhytkestoisessa kontrolloidussa tutkimuksessa, johon osallistui 13–17 vuoden ikäisiä nuoria, ja yhdessä satunnaistetussa vieroitustutkimuksessa, johon osallistui 6–17 vuoden ikäisiä lapsia ja nuoria. Kaikki nämä tutkimukset täyttivät DSM-IV-TR-oppaan kriteerit ADHD:n käsittelyn suhteen. Potilaista suurimmalla osalla optimaalinen annos oli 0,05–0,12 mg/kg/vrk.

Vaiheen III ratkaisevassa tutkimuksessa PD503-316 arvioitiin kerran vuorokaudessa otettavan annoksen (lapset: 1–4 mg/vrk, nuoret: 1–7 mg/vrk) turvallisuus ja teho 337 potilaalla, joiden ikä oli 6–17 vuotta. Satunnaistettu, kaksoissokkoutettu, rinnakkaisryhmissä toteutettu annostitraustutkimus, jossa lääkettä verrattiin sekä lumelääkkeeseen että toiseen aktiiviseen viitelääkkeeseen (atomoksetiini), kesti 6–12-vuotiailla 12 viikkoa ja 13–17-vuotiailla 15 viikkoa. Tässä tutkimuksessa guanfasiini osoitti tutkijan tekemän ADHD Rating Scale -asteikon (ADHD-RS) pisteytyksen perusteella ADHD:n oireisiin merkittävästi suurempaa tehokkuutta kuin lumelääke. ADHD Rating Scale on arviointiasteikko, jolla mitataan ADHD:n ydinoireita. Primaariseen päätetapahtumaan liittyvän tutkimuksen tulokset on esitetty taulukossa 5.

Taulukko 5. Yhteenvedo ensisijaisesta tehokkuudesta tutkimuksessa SPD503-316: ADHD-RS-IV

Hoitoryhmät	N	Lähtötason ADHD-RS-IV (SD)	Muutos lähtötasosta (SD)	Ero lumelääkkeeseen (CI 95 %) <i>Vaikutuksen suuruus</i>	Vasteen saaneet	Ero lumelääkkeeseen (CI 95 %)
Guanfasiini	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)
Atomoksetiini	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)
Lumelääke	111	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	–	42,3 %	–

Toissijaisten päätetapahtumien tulokset olivat yhdenmukaiset ensisijaisen päätetapahtuman tulosten kanssa. Vastekriteerit (≥ 30 %:n lasku ADHD-RS-IV-asteikon kokonaispistemäärän lähtötasosta ja CGI-I-arvo joko 1 tai 2) täyttävien tutkittavien osuudet olivat 64,3 % guanfasiinin osalta, 55,4 % atomoksetiinin osalta ja 42,3 % lumelääkkeen osalta. Guanfasiini osoitti myös merkittävää parannusta oppimis-, koulu- ja perheitoiminnassa (WFIRS-P-asteikolla).

Lisäksi tehtiin 15 viikkoa kestänyt kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu annosoptimointitutkimus (SPD503-312) guanfasiinin tehon, turvallisuuden ja siedon (1–7 mg/vrk) vahvistamiseksi ADHD:n hoidossa 13–17 vuoden ikäisille nuorille (n=314). Guanfasiini osoitti merkittävästi suurempaa ADHD-RS-IV-kokonaispisteiden parantumista kuin lumelääkeryhmä. Guanfasiinia saaneiden potilaiden tilat olivat tilastollisesti merkittävästi parempia kuin lumelääkettä saaneiden potilaiden tilat toiminnallisuustulosten osalta, mikä arvioitiin CGI-S:n (vakavuuden kliininen kokonaisvaikutelma, Clinical Global Impression of Severity) perusteella pääte pisteessä. Tutkimuksessa ei havaittu lääkkeen paremmuutta (tilastollista merkittävyyttä) lumelääkkeeseen verrattuna perheen tai koulun ja oppimisen WFIRS-P-arvoissa.

SPD503-315-tutkimus oli 41 viikkoa kestänyt pitkäaikainen tehon säilymisen tutkimus, johon kuului avoin vaihe (enintään 13 viikkoa) ja sen jälkeen kaksoissokkoutettu, lumekontrolloitu, satunnaistettu vieroitusvaihe (enintään 26 viikkoa), jossa tutkittiin pediatria potilaita (6–17 vuoden ikäisiä lapsia ja nuoria) guanfasiinin vuorokausiannoksen (lapset: 1–4 mg/vrk, nuoret: 1–7 mg/vrk) tehon, turvallisuuden ja siedon arvioimiseksi ADHD:n hoidossa (avoimessa vaiheessa n=526 ja kaksoissokkoutetussa, satunnaistetussa vieroitusvaiheessa n=315). Guanfasiini oli lumelääkettä parempi lasten ja nuorten ADHD:n hoidon vaikutuksen pitkäaikaisen säilymisen suhteen kumulatiivisten hoidon epäonnistumisten perusteella (guanfasiini 49,3 % ja lumelääke 64,9 %, $p=0,006$). Hoidon epäonnistuminen määriteltiin seuraavasti: ADHD-RS-IV-kokonaispisteiden kasvu, joka oli ≥ 50 %, ja CGI-S-pisteiden kasvu, joka oli ≥ 2 , kaksoissokkoutuksen lähtötasokäynnin vastaavista piste-arvoista. Kaksoissokkoutetun hoidon lopussa merkittävästi suurempi osuus guanfasiinia saaneista koehenkilöistä oli CGI-S:n (vaikeuden kliininen kokonaisvaikutelma, Clinical Global Impression of Severity) mukaisesti normaaleja tai rajatapauksia (Normal tai Borderline mentally ill) kuin lumelääkeryhmässä. CGI-S sisälsi arvion toiminnallisuudesta. Tutkimuksessa ei havaittu ristiriidattomasti lääkkeen paremmuutta (tilastollista merkittävyyttä) lumelääkkeeseen verrattuna perheen tai koulun ja oppimisen WFIRS-P-arvoissa.

Vastaavia tuloksia guanfasiinin tehosta ADHD:n hoidossa saatiin kahdessa satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa tutkimuksessa, jossa annettiin pediatria potilaille (6–17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille) monoterapiana kiinteä annos lääkettä (väliltä 1–4 mg/vrk). Nämä tutkimukset tehtiin Yhdysvalloista, ja niistä SPD503-301 kesti 8 viikkoa ja SPD503-304 kesti 9 viikkoa. Kummassakin tutkimuksessa guanfasiinilla todettiin merkittävästi suurempaa tilan parantumista lumelääkkeeseen verrattuna, kun tarkasteltiin muutosta lähtötasosta viimeiseen hoitoarviointiin ADHD Rating Scale -pisteissä (ADHD-RS-IV) (lumelääkkeen suhteen korjattu vähennys pienimmän neliösumman keskiarvossa vaihteli välillä 5,4–10,0, $p < 0,02$).

Tutkimus SPD503-314 tehtiin 6–12 vuoden ikäisille lapsille, ja siinä arvioitiin kerran vuorokaudessa otetun guanfasiiniannoksen (1–4 mg) tehoa, kun annos otetaan joko aamulla tai illalla. Kyseessä on kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu annosoptimointitutkimus, joka toteutettiin

Yhdysvalloissa ja Kanadassa ja kesti 9 viikon ajan. ADHD:n oireita arvioitiin ADHD Rating Scale -kokonaispisteiden (ADHD-RS-IV) muutoksena lähtötasosta viikkoon 8 (viimeinen arvio, kun potilaat käyttivät lääkettä). Guanfasiinilla todettiin merkittävästi suurempi oireiden parantuminen lumelääkkeeseen verrattuna riippumatta siitä otettiin lääke aamu- vai iltapäivällä (lumelääkkeen suhteen korjattu pienimmän neliösumman keskiarvon erotus oli aamupäiväannoksella –9,4 ja iltapäiväannoksella –9,8, $p < 0,001$).

Samanaikainen käyttö psykostimulanttien kanssa

Lisätutkimuksessa tarkasteltiin lääkkeen samanaikaista käyttöä psykostimulanttien kanssa osittaisen vasteen psykostimulanteille saaneilla koehenkilöillä. Kyseessä oli kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu, annosoptimoitu monikeskustutkimus, joka kesti 9 viikkoa. Tutkimuksen tarkoituksena oli arvioida guanfasiinin (joko 1, 2, 3 tai 4 mg/vrk) tehoa ja turvallisuutta 6–17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille, joilla on diagnosoitu ADHD ja optimaalisen tason alle jäävä osittainen vaste psykostimulanteille (amfetamiini, lisdeksamfetamiini, metyyllifenidaatti, deksmetyyllifenidaatti), kun guanfasiinia annetaan samanaikaisesti pitkävaikutteisten psykostimulanttien kanssa. Optimaalisen tason alle jäävä vaste määriteltiin seuraavasti: ADHD-RS-IV-kokonaispisteet ≥ 24 ja CGI-S-pisteet ≥ 3 seulonnassa ja lähtötasolla. Ensisijainen tehon arviointiperuste oli ADHD-RS-IV-kokonaispistemäärä.

Tulokset osoittivat, että guanfasiinia psykostimulanttien lisäksi saaneiden potilaiden oireet parantuivat enemmän ADHD-RS-IV-asteikolla kuin lumelääkettä lisänä saaneiden potilaiden (20,7 (12,6) pistettä vs. 15,9 (11,8); erotus: 4,9 CI 95 % 2,6, 7,2). ADHD-RS-IV:n mukaisessa vasteessa ei havaittu ikään perustuvia eroja.

Tutkimus uhmakkuusoireellisesta ADHD:sta

Tutkimus SPD503-307 oli 9 viikkoa kestänyt kaksoissokkoutettu, satunnaistettu, lumekontrolloitu annosoptimoitunut tutkimus guanfasiinilla (1–4 mg/vrk), ja siinä tutkittiin 6–12 vuoden ikäisiä potilaita, joilla oli ADHD ja uhmakkuusoireita ($n=217$). Uhmakkuusoireita arvioitiin muutoksena lähtötasosta päätepisteeseen CPRS-R:L-pisteytyksen (Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form) uhmakkuusasteikon (Oppositional Subscale) mukaisesti. Tutkimuksen tulokset osoittivat CPRS-R:L-pisteytyksen uhmakkuusasteikolla tilastollisesti merkittävästi ($p \leq 0,05$) suuremmat keskiarvoiset arvot pienentymiset lähtötasosta päätepisteeseen (mikä viittaa oireiden parantumiseen) guanfasiiniryhmässä kuin lumelääkeryhmässä (guanfasiinilla 10,9 pistettä ja lumelääkkeellä 6,8). Vaikutuksen suuruus oli 0,6 ($p < 0,001$). Arvojen pienentymiset edustavat prosentteina 56 prosentin pienentymistä guanfasiinin osalta ja 33 prosentin pienentymistä lumelääkkeen osalta.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Guanfasiini on helposti imeytyvä aine, jonka plasmapitoisuuksien huippu saavutetaan pediatriasilla potilailla (6–17 vuoden ikäisillä) keskimäärin 5 tuntia suun kautta nauttimisen jälkeen. Aikuisilla guanfasiinin keskiarvoinen altistus kasvoi ($C_{max} \sim 75\%$ ja $AUC \sim 40\%$), kun guanfasiinia otettiin hyvin rasvaisen ruuan yhteydessä, verrattuna lääkkeen ottamiseen paastotilassa (ks. kohta 4.2).

Jakautuminen

Guanfasiini sitoutuu kohtalaisesti plasmaproteiineihin (noin 70 %), vaikuttavan aineen pitoisuudesta riippumattomasti.

Biotransformaatio

Guanfasiini metaboloituu CYP3A4-/CYP3A5-entsyymien välittämän oksidaation kautta, ja sen seuraavat vaiheen II reaktiot ovat sulfaatio ja glukuronidaatio. Tärkein verenkierrossa ilmenevä metaboliitti on 3-OH-guanfasiinisulfaatti, jolla ei ole farmakologista aktiviteettia.

Guanfasiini on CYP3A4- ja CYP3A5-entsyymien substraatti, ja sen altistukseen vaikuttavat CYP3A4- ja CYP3A5-entsyymien induktorit ja estäjät. Guanfasiini ei estänyt ihmisen maksan mikrosomeissa muiden pääasiallisten sytokromi P-450 -entsyymijärjestelmän isoentsyymien (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ja CYP3A5) toimintaa; guanfasiinin ei myöskään epäillä olevan CYP3A:n, CYP1A2:n eikä CYP2B6:n induktori.

Kuljettajat

In vitro -tutkimusten perusteella guanfasiini on OCT1:n ja OCT2:n mutta ei BCRP:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OAT1:n, OAT3:n, MATE1:n tai MATE2:n substraatti. Guanfasiini ei ole BSEP:n, MRP2:n, OATP1B1:n, OATP1B3:n, OAT1:n, OAT3:n, OCT2:n tai MATE2K:n estäjä, mutta se on MATE1:n estäjä ja saattaa olla OCT1:n estäjä maksimaalisina pitoisuuksina porttilaskimossa.

Eliminaatio

Guanfasiini puhdistuu munuaisten kautta suodattamalla ja aktiivisen erityksen avulla sekä maksassa. Aktiivisessa erityksessä välittäjänä toimii OCT2-kuljettajaproteiini. Guanfasiinin puhdistumasta vähintään 50 % tapahtuu maksassa. Munuaisten kautta poistuminen on tärkein eliminaatioväylä (80 %), ja muuttumatonta vaikuttavaa ainetta on 30 % virtsan radioaktiivisuudesta. Tärkeimmät virtsaan erittyvät metaboliitit olivat 3-hydroksiguanfasiiniglukuronidi, guanfasiinidihydrodioli ja 3-hydroksiguanfasiinisulfaatti. Guanfasiinin eliminoitumisen puoliintumisaika on noin 18 tuntia.

Guanfasiinin farmakokinetiikka on samankaltainen niin terveillä vapaaehtoisilla aikuiskoehenkilöillä kuin lapsilla (6–12 vuoden ikäisillä) ja nuorilla (13–17 vuoden ikäisillä), joilla on ADHD.

Eriyisryhmät

Alle 6 vuoden ikäisiä ADHD-diagnosoituja lapsia koskevia guanfasiinitutkimuksia ei ole tehty.

Guanfasiinin systeeminen altistus on samankaltainen miehillä ja naisilla, kun annetaan sama mg/kg-annos.

Rotuun perustuvia muodollisia farmakokineettisiä tutkimuksia ei ole tehty. Etnisyyden vaikutuksesta guanfasiinin farmakokinetiikkaan ei ole viitteitä.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Guanfasiinilla ei havaittu karsinogeenista vaikutusta 78 viikkoa kestäneissä eläinkokeissa, joissa hiirille annettiin lääkettä enintään 10 mg/kg/vrk. 102 viikkoa hoitoa saaneilla urosrotilla havaittiin guanfasiiniannoksella 5 mg/kg/vrk merkittävä haimasaarekkeiden adenoomien esiintyvyyden kasvu, mutta vastaavaa ei havaittu naarasrotilla. Tulosten kliinistä merkittävyyttä ei tiedetä.

Guanfasiini ei ollut genotoksista useissa eri testimalleissa, joihin lukeutui Ames-testi ja *in vitro* -kromosomipoikkeavuustesti.

Eläinkokeissa (rotilla ja koirilla tehdyissä) havaittu guanfasiinihoidon yhteydessä esiintyvä yleinen toksisuus piti sisällään seuraavat: korjaamattoman QT-välin pidentyminen (sydän), haiman atrofia ja valkosolujen vähentyminen, maksavaikutukset – bilirubiini ja sisältyvien ALT-tasojen nousu, ärtynyt ja tulehtunut suolisto, kreatiniinin ja veren ureatypin tasojen nousu (munuaiset), sarveiskalvon samentuminen (silmät) ainoastaan hiirillä ja rotilla, alveolimakrofagien infiltraatio ja keuhkokuume sekä heikentynyt spermatogeneesi.

Haittavaikutuksia ei havaittu hedelmällisyystutkimuksissa, joissa naarasrotille annettiin enintään 22 kertaa suurempia annoksia kuin ihmisten suositeltu enimmäisannos suhteutettuna mg/m².

Lääke vaikutti urosten hedelmällisyyteen annoksella 8 mg/kg/vrk, joka oli pienin testattu annos ja on 10,8 kertaa suurempi annos kuin ihmisten suositeltu enimmäisannos 0,12 mg/kg suhteutettuna mg/m².

Vertailu ihmisten kliiniseen altistukseen ei ollut mahdollista kunnollisten toksikokineettisten tietojen puutteen vuoksi.

Guanfasiinilla havaittiin emoon kohdistuneesta toksisuudesta kehitystoksisuutta alkionle/sikiölle hiiri- ja rottakokeissa (NOAEL 0,5 mg/kg/vrk) sekä kaniineilla (NOAEL 3,0 mg/kg/vrk). Vertailu ihmisten kliiniseen altistukseen ei ollut mahdollista kunnollisten toksikokineettisten tietojen puutteen vuoksi.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Hypromelloosi 2208
Metakryylihapo-etyyliakrylaatti-kopolymeeri
Laktoosimonohydraatti
Povidoni
Krospovidoni tyyppi A
Mikrokiteinen selluloosa
Vedetön kolloidinen piioksidi
Natriumlauryylisulfaatti
Polysorbaatti 80
Fumaarihappo
Glyserolidibehenaatti

3 mg:n ja 4 mg:n depottabletit sisältävät myös:

Indigokarmiinalumiinilakka (E 132)
Keltainen rautaoksidi (E 172)

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

4 vuotta.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Läpipainolevyissä on kaksi kerrosta: lämpömuovattu kirkas, jäykkä kalvo, joka on laminoitu polyklooritrifluorieteenillä PVC-taustaan, johon on kiinnitetty läpipainoalumiini. Läpipainolevyt ovat pahvipakkauksessa.

Intuniv 1 mg depottabletti
pakkauskoot: 7 tai 28 tablettia.

Intuniv 2 mg depottabletti
pakkauskoot: 7, 28 tai 84 tablettia.

Intuniv 3 mg depottabletti
pakkauskoot: 28 tai 84 tablettia.

Intuniv 4 mg depottabletti
pakkauskoot: 28 tai 84 tablettia.

Kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

Intuniv 1 mg depottabletti

EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg depottabletti

EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg depottabletti

EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg depottabletti

EU/1/15/1040/008-009

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 17. syyskuuta 2015
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 25. kesäkuuta 2020

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu>.

LIITE II

- A ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

A. ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT

Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimi ja osoite

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

C. MYYNTELUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET

• Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määriteltä Euroopan unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ

• Riskienhallintasuunnitelma (RMP)

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskienhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskienhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).
- Velvoite toteuttaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisiä toimenpiteitä

Myyntiluvan haltijan on toteutettava seuraavat toimenpiteet esitetyn aikataulun mukaisesti:

Kuvaus	Määräaika
SHP503-401: Tutkiakseen Intuniv-valmisteen pitkäaikaista turvallisuutta	Lopullisen

Kuvaus	Määräaika
(erityisesti vaikutuksia neurokognitiiviseen toimintaan) 6–17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille, joilla on ADHD, myyntiluvan haltija suorittaa vertailevan turvallisuustutkimuksen ja toimittaa sen tulokset sovitun tutkimussuunnitelman mukaisesti.	tutkimusraportin esitys: 31. tammikuuta 2028

LIITE III

MYyntIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE

A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Intuniv 1 mg depottabletit
guanfasiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää guanfasiinihydrokloridia, joka vastaa 1 mg:aa guanfasiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 depottablettia
28 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Nielaise tabletti kokonaisena. Älä pureskele, halkaise tai murskaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1040/001 7 depottablettia
EU/1/15/1040/002 28 depottablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Intuniv 1 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Intuniv 1 mg depottabletit

guanfasiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (myyntiluvan haltijan logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Intuniv 2 mg depottabletit
guanfasiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää guanfasiinihydrokloridia, joka vastaa 2 mg:aa guanfasiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

7 depottablettia
28 depottablettia
84 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Nielaise tabletti kokonaisena. Älä pureskele, halkaise tai murskaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1040/003 7 depottablettia
EU/1/15/1040/004 28 depottablettia
EU/1/15/1040/005 84 depottablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Intuniv 2 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Intuniv 2 mg depottabletit

guanfasiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (myyntiluvan haltijan logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Intuniv 3 mg depottabletit
guanfasiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää guanfasiinihydrokloridia, joka vastaa 3 mg:aa guanfasiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 depottablettia
84 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Nielaise tabletti kokonaisena. Älä pureskele, halkaise tai murskaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1040/006 28 depottablettia
EU/1/15/1040/007 84 depottablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Intuniv 3 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Intuniv 3 mg depottabletit

guanfasiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (myyntiluvan haltijan logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**PAHVIPAKKAUS****1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

Intuniv 4 mg depottabletit
guanfasiini

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi tabletti sisältää guanfasiinihydrokloridia, joka vastaa 4 mg:aa guanfasiinia.

3. LUETTELO APUAINEISTA

Sisältää myös laktoosia. Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

28 depottablettia
84 depottablettia

5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)

Lue pakkausseloste ennen käyttöä.

Suun kautta.

Nielaise tabletti kokonaisena. Älä pureskele, halkaise tai murskaa.

6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

Käyt. viim.

9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTTEET

10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

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

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/15/1040/008 28 depottablettia
EU/1/15/1040/009 84 depottablettia

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Intuniv 4 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC
SN
NN

LÄPIPAINOPAKKAUKSISSA TAI LEVYISSÄ ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT

LÄPIPAINOPAKKAUKSET

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Intuniv 4 mg depottabletit

guanfasiini

2. MYYNTELUVAN HALTIJAN NIMI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (myyntiluvan haltijan logona)

3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ

Käyt. viim.

4. ERÄNUMERO

Lot

5. MUUTA

B. PAKKAUSSELOSTE

Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

Intuniv 1 mg depottabletit
Intuniv 2 mg depottabletit
Intuniv 3 mg depottabletit
Intuniv 4 mg depottabletit
guanfasiini

▼ Tähän lääkevalmisteeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamista haittavaikutuksista. Ks. kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin, apteekkihenkilökunnan tai sairaanhoitajan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain sinulle eikä sitä pidä antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.
- Tämä pakkausseloste on kirjoitettu sellaisessa muodossa kuin pakkausselosteen lukija olisi lääkkeen käyttäjä. Jos annat tätä lääkettä lapsellesi, korvaa kaikki tekstin ”sinä”-muodot ajatuksella ”sinun lapsesi”.

Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Intuniv on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Intuniv-valmistetta
3. Miten Intuniv-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Intuniv-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Intuniv on ja mihin sitä käytetään

Mitä Intuniv on

Intuniv-valmisteen vaikuttava aine on guanfasiini. Se on lääke, joka kuuluu aivojen toimintaan vaikuttavien lääkkeiden ryhmään. Lääke voi helpottaa parantamaan keskittymiskykyäsi ja tekemään sinusta vähemmän impulsiivisen ja yliaktiivisen.

Mihin Intuniv-valmistetta käytetään

Tätä lääkettä käytetään aktiivisuuden ja tarkkaavuuden häiriön (ADHD) hoitoon 6–17 vuoden ikäisille lapsille ja nuorille, joille nykyiset stimulanttilääkkeet eivät sovellu ja/tai joilla nykyinen lääkitys ei hallitse riittävästi ADHD:n oireita.

Lääke on osa hoito-ohjelmaa, johon kuuluu yleensä seuraavia osa-alueita:

- psykologinen hoito
- oppimiseen liittyvä hoito
- sosiaaliterapia.

Tietoa ADHD:sta

ADHD:stä kärsivien ihmisten on vaikeaa:

- istua paikallaan

- keskittyä.

ADHD saattaa hankaloittaa lapsen tai nuoren arkielämää. ADHD:sta kärsivillä lapsilla ja nuorilla voi olla oppimisvaikeuksia ja vaikeuksia läksyjen teossa. Heille saattaa olla hankalaa käyttäytyä kunnolla kotona, koulussa tai muissa paikoissa.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin otat Intuniv-valmistetta

Älä ota Intuniv-valmistetta

- jos olet allerginen guanfasiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat Intuniv-valmistetta, jos:

- sinulla on matala tai korkea verenpaine, sydänongelmia tai suvussa esiintyneitä sydänongelmia
- olet hiljattain pyörtnyt
- sinulla on itsemurha-ajatuksia
- sinulla on jokin muu psykiatrinen ongelma.

Keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa, jos otat tätä lääkettä ja:

- sinulla on aggressiivisia tunteita tai käytöstä, tai
- sinulla on itsemurhaan liittyviä ajatuksia tai tunteita.

Intuniv saattaa vaikuttaa painoosi ja pituuteesi, jos lääkehoitoa jatketaan kauan. Sen vuoksi lääkäri seuraa kasvuasi.

Älä lopeta Intuniv-valmisteen käyttöä keskustelematta ensin lääkärin kanssa. Jos lopetat Intuniv-valmisteen käytön äkillisesti, voit saada vieroitukseen liittyviä oireita, joita ovat sykkeen tihentyminen ja verenpaineen kohoaminen (ks. kohta 4).

Jos jokin edellä mainituista seikoista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä. Näin on tehtävä siksi, että tämä lääke voi pahentaa edellä mainittuja ongelmia. Lääkäri tekee sinulle rutiinitarkistuksia nähdäkseen, miten lääke vaikuttaa sinuun.

Lapset (alle 6-vuotiaat) ja aikuiset (18 vuotta täyttäneet)

Tätä lääkettä ei pidä käyttää alle 6-vuotiaille lapsille eikä 18 vuotta täyttäneille aikuisille, sillä lääkkeen toimivuus ja turvallisuus sen ikäisille ei ole varmaa.

Lääkärin suorittamat tutkimukset Intuniv-valmisteen käytön aikana

Ennen kuin alat käyttää tätä lääkettä, lääkäri tarkistaa, että lääke on sinulle turvallinen ja hyödyksi.

Kun käytät lääkettä, lääkäri suorittaa samat tarkistukset kerran viikossa lääkityksen alkuvaiheessa, kun määritetään oikeaa annosta, ja annoksen muuttamisen jälkeen. Kun annos on vakiintunut, lääkäri suorittaa tarkistukset vähintään kerran kolmessa kuukaudessa ensimmäisen vuoden aikana ja vähintään kaksi kertaa vuodessa ensimmäisen vuoden jälkeen. Lääkäri saattaa:

- mitata verenpaineesi, sykkeesi ja tarvittaessa muita sydämesi toimintoja
- tutkia vasteesi hoitoon (etenkin, jos lääke väsyttää sinua)
- mitata pituutesi ja painosi.

Käänny lääkärin puoleen, ellet tunne oloasi paremmaksi tai jos tunnet olosi huonommaksi ja hyvin uneliaaksi noin 6 viikon jälkeen. Lääkäri saattaa haluta muuttaa hoitoa.

Muut lääkevalmisteet ja Intuniv

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat, olet äskettäin ottanut tai saatat ottaa muita lääkkeitä. Tämä on tärkeää, koska Intuniv ja jotkin muut lääkkeet saattavat vaikuttaa toisiinsa.

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle etenkin siinä tapauksessa, että otat seuraavantyyppisiä lääkkeitä:

- verenpainetta alentavat lääkkeet
- epilepsialäkkeet, kuten valproiinihappo
- lääkkeitä, joiden tarkoitus on väsyttää (sedatiivit)
- mielenterveysongelmiin tarkoitettuja lääkkeitä (bentsodiatsepiinit, barbituraatit tai psykoosiläkkeet)
- lääkkeitä, jotka voivat vaikuttaa siihen, miten Intuniv eliminoituu maksassa (ks. alla oleva taulukko)

Lääkkeet	Hoitoaihe
Aprepitanti	Pahoinvointi ja huimaus
Atatsanaviiri, efavirentsi, etraviriini, fosamprenaviiri, indinaviiri, nevirapiini, ritonaviiri, sakinaviiri	HIV-infektio
Siprofloksasiini, kloramfenikoli, klaritromysiini, erytromysiini, rifabutiini, rifampisiini, telitromysiini	Bakteeri-infektiot
Flukonatsoli, itrakonatsoli, posakonatsoli, ketokonatsoli	Sieni-infektiot
Kritsinibi, imatinibi	Syöpä
Diltiatsemiini, verapamiili	Kardiovaskulaariset sairaudet
Bospreviiri, telapreviiri	Virushepatiitti
Suboxone	Päihderiippuvuus
Bosentaani	Kardiovaskulaariset sairaudet (esim. keuhkojen verisuonten ahtautuminen)
Karbamatsepiini, okskarbatsepiini, fenobarbitaali, fenytoiini, primidoni	Käytetään epilepsian hallintaan
Modafiniili	Lääke, joka parantaa vireystasoa ja jota käytetään unihäiriöiden hoitoon
Mäkikuisma	Yrttivalmiste, jota käytetään masennuksen hoitoon

Jos jokin edellä mainituista seikoista koskee sinua (tai olet epävarma), keskustele lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin otat tätä lääkettä.

Intuniv ruuan, juoman ja alkoholin kanssa

- Älä ota tätä lääkettä rasvaisen ruoan kanssa (esimerkiksi hyvin rasvaisen aamiaisen yhteydessä), sillä se voi vaikuttaa tämän lääkkeen toimintaan.
- Älä ota tämän lääkkeen kanssa greippimehua, sillä se voi vaikuttaa lääkkeen toimintaan.
- Älä juo alkoholia, kun käytät tätä lääkettä, sillä se voi tehdä sinut väsyneeksi tai tokkuraiseksi.

Raskaus ja imetys

Jos olet raskaana tai imetät, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista, kysy lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen käyttöä.

- Älä ota tätä lääkettä, jos olet raskaana tai jos et käytä ehkäisyä. Ei ole varmaa, voiko Intuniv vaikuttaa sikiöön.
- Älä imetä, kun käytät Intuniv-valmistetta, ellei lääkäri toisin suosittele.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Tämän lääkkeen käytön aikana saat tuntea huimausta tai väsymystä varsinkin hoidon alussa ja mahdollisesti kahden tai kolmen viikon ajan hoidon aloituksesta. Jos sinulla on tällaisia oireita, älä aja, pyöräile tai käytä sellaisia työkaluja tai koneita, jotka voivat aiheuttaa vammoja äläkä osallistu muuhun mahdollisesti vaaralliseen toimintaan ennen kuin tiedät, miten lääke vaikuttaa juuri sinuun. Myös pyörtymistä on esiintynyt, mutta se ei ole yleistä.

Intuniv sisältää laktoosia

Laktoosi on sokerityyppi. Jos lääkäri on kertonut, että sinulla on jokin sokeri-intoleranssi, keskustele lääkärisi kanssa ennen tämän lääkevalmisteen ottamista.

Intuniv sisältää natriumia

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per tabletti eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

3. Miten Intuniv-valmistetta otetaan

Lääkehoito alkaa lasten ja/tai nuorten käytöshäiriöihin erikoistuneen asiantuntijan valvonnassa.

Ota tätä lääkettä juuri siten kuin lääkäri on määrännyt tai apteekkihenkilökunta on neuvonut. Tarkista ohjeet lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma.

Hoitoon kuuluu, että lääkäri seuraa tarkasti, miten Intuniv-valmiste vaikuttaa sinuun aloitusannoksen ja/tai annoksen säätämisen aikana.

Paljonko lääkettä otetaan

- Lääkäri aloittaa lääkkeen määräämisen 1 mg:n vuorokausiannoksella. Lääkäri saattaa suurentaa annosta painosi mukaan ja sen perusteella, miten reagoit Intuniv-hoitoon, mutta annosta ei suurennetta nopeammin kuin 1 mg:n verran viikossa. Lääkäri saattaa suurentaa annosta hitaamminkin riippuen siitä, miten reagoit lääkkeeseen. Suositeltu ylläpitoannos on 0,05–0,12 mg vuorokaudessa potilaan painokiloa kohden.
- Lääkkeen vaikutusta ei välttämättä huomaa heti hoidon alussa. Jotkin potilaat huomaavat tilansa parantuvan ensimmäisen viikon jälkeen, mutta siihen saattaa kulua kauemminkin.
- Päivittäinen annos on 1–7 mg sen perusteella, minkä ikäinen olet ja miten reagoit Intuniv-valmisteseen, mutta päivittäinen annos ei voi olla suurempi kuin 7 mg.

Miten Intuniv-valmistetta otetaan

- Lääke on otettava kerran päivässä, joko aamuisin tai iltaisin.
- Lääkkeen voi ottaa ruoan kanssa tai ilman ruokaa, mutta älä ota lääkettä rasvaisten ruokien kanssa (esimerkiksi hyvin rasvaisen aamiaisen yhteydessä).
- Nielaise tabletti kokonaisena veden tai muun juoman kanssa (mutta ei greippimehun kanssa).
- Älä halkaise, murskaa tai pureskele tablettia, sillä se vaikuttaa tabletin toimintaan. Kerro lääkärille, jos tablettien nieleminen kokonaisena ei onnistu.

Hoidon kesto

Jos sinun on otettava Intuniv-valmistetta yli vuoden, lääkäri seuraa, miten reagoit hoitoon, ja saattaa keskeyttää hoidon lyhyen ajanjakson ajaksi esimerkiksi silloin, kun sinulla on lomaa koulusta. Tällä testataan, tarvitseeko lääkitystä jatkaa vielä.

Jos otat enemmän Intuniv-valmistetta kuin sinun pitäisi

Jos otat enemmän Intuniv-valmistetta kuin sinun pitäisi, ota yhteyttä lääkäriin tai mene heti sairaalaan. Ota lääkepakkaus mukaasi ja kerro, miten paljon lääkettä otit.

Lääkkeen yliannostus voi aiheuttaa seuraavia oireita: korkea tai matala verenpaine, hidas syke, hidastunut hengitys, väsyneisyyden tunne tai uupumus.

Jos unohdat ottaa Intuniv-valmistetta

Jos unohdat ottaa annoksen, odota seuraavaan päivään ja ota normaalikokoinen päivittäinen annoksesi.

- Jos unohdat kaksi tai useamman annoksen, ota yhteyttä lääkäriin, sillä Intuniv-hoito on ehkä aloitettava uudelleen pienemmällä annoksella.
- Älä ota kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi kerta-annoksen.

Jos lopetat Intuniv-valmisteen oton

Älä lopeta tämän lääkkeen ottamista keskustelematta ensin lääkärin kanssa.

- Jos lopetat lääkkeen käytön, verenpaineesi ja sykkeesi saattavat nousta (ks. kohta 4 alla).
- Lääkäri lopettaa Intuniv-hoidon pienentämällä Intuniv-annostasi vähitellen, jotta saisit mahdollisimman vähän haittavaikutuksia.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.

4. Mahdolliset haittavaikutukset

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa. Jos olet huolissasi haittavaikutuksista, keskustele lääkärin kanssa.

Jos sinulle tulee huono olo, kun käytät lääkettä, kerro heti aikuiselle.

Vakavat haittavaikutukset

Seuraavia vakavia haittavaikutuksia on ilmoitettu: tokkuraisuus (sedaatio), huimaus (alentunut verenpaine), hidas syke (bradykardia), heikotus tai tajuttomuus (pyörtäminen), vieroitukseen liittyvänä vakavana haittavaikutuksena korkea verenpaine Intuniv-hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen; oireita voivat olla päänsäryt, sekavuuden tunne, hermostuneisuus, kiihtyneisyys ja vapina (hypertensiivinen enkefalopatia).

Jotkin näistä haittavaikutuksista ilmenevät todennäköisemmin hoidon alussa ja saattavat hävitä hoidon edetessä. Jos saat mitään näistä haittavaikutuksista, ota heti yhteyttä lääkäriin.

Muut haittavaikutukset

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu.

Hyvin yleinen (saattaa esiintyä yli yhdellä potilaalla kymmenestä)

- uneliaisuus
- väsymys
- päänsärky
- vatsakipu.

Yleinen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenestä)

- hidas syke
- verenpaineen lasku

- levottomuus tai ärtyisyys
- unettomuus tai katkonainen uni (vaikeus pysyä unessa) tai painajaiset
- masentuneisuus, huolestuneisuus (ahdistuneisuus) tai mielialan vaihtelut
- energian puute (letargia)
- painon nousu
- ruokahalun heikentyminen
- suun kuivuminen
- tahaton virtsaaminen (kastelu)
- huono olo (pahoinvointi) tai oksentaminen
- ripuli, vatsavaivat tai ummetus
- alentunut verenpaine, kun nouset seisomaan (ortostaattinen hypotensio)
- ihottuma.

Melko harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla sadasta)

- allerginen reaktio (yliherkkyys)
- rintakipu
- ruuansulatushäiriö (dyspepsia)
- hengitysvaikeudet (astma)
- voimattomuus (astenia)
- kalpeus
- kohtaukset tai kouristelu
- tihentynyt tarve virtsata (pollakiuria)
- levottomuus
- aggressio
- maksan veriarvojen muutokset (alaniiniaminotransferaasin lisääntyminen)
- kohonnut verenpaine
- epätavallinen sydämen rytmi (sinusarytmia ja I asteen eteis-kammiokatkos)
- nopea syke (takykardia)
- hidastunut syke
- pyörryttävä tunne, kun nouset seisomaan (asentohuimaus)
- ihon kutina
- olemattomien asioiden näkeminen tai kuuleminen (hallusinaatiot).

Harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla tuhannesta)

- normaalia runsaampi nukkuminen (liikauniisuus)
- kohonnut verenpaine
- huonovointisuus.

Hyvin harvinainen (saattaa esiintyä enintään yhdellä potilaalla kymmenstä tuhannesta)

- vieroitukseen liittyvänä vakavana haittavaikutuksena korkea verenpaine Intuniv-hoidon äkillisen lopettamisen jälkeen; oireita voivat olla päänsäryt, sekavuuden tunne, hermostuneisuus, kiihtyneisyys ja vapina (hypertensiivinen enkefalopatia).

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä esiintyvyyden arviointiin)

- erektion saamisen tai ylläpitämisen vaikeus (erektiohäiriö).

Haittavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.

5. Intuniv-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä pakkauksessa ja läpipainolevyissä mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (Käyt. viim.) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Tämä lääkevalmiste ei vaadi erityisiä säilytysolosuhteita.

Älä käytä tätä lääkettä, jos tabletit tai läpipainopakkaus näyttävät vahingoittuneen.

Lääkkeitä ei pidä heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Kysy käyttämättömien lääkkeiden hävittämisestä apteekista. Näin menetellen suojelet luontoa.

6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

Mitä Intuniv sisältää

- Yksi 1 mg:n tabletti sisältää guanfasiinihydrokloridia, joka vastaa 1 mg:aa guanfasiinia.
- Yksi 2 mg:n tabletti sisältää guanfasiinihydrokloridia, joka vastaa 2 mg:aa guanfasiinia.
- Yksi 3 mg:n tabletti sisältää guanfasiinihydrokloridia, joka vastaa 3 mg:aa guanfasiinia.
- Yksi 4 mg:n tabletti sisältää guanfasiinihydrokloridia, joka vastaa 4 mg:aa guanfasiinia.
- Muut aineet ovat hypromelloosi 2208, metakryylihapo-etyyliakrylaatti-kopolymeeri, laktoosimonohydraatti, povidoni, krosopidoni tyyppi A, mikrokiteinen selluloosa, vedetön kolloidinen piioksidi, natriumlauryylisulfaatti, polysorbaatti 80, fumaarihapo ja glyserolidibehenaatti.
- 3 mg:n ja 4 mg:n tabletit sisältävät lisäksi indigokarmiinialumiinilakkaa (E 132) ja keltaista rautaoksidia (E 172).

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoot

Intuniv on depottabletti, eli vaikuttava aine vapautuu tabletista hitaasti pitkän ajanjakson aikana. Läkettä myydään 7, 28 tai 84 tabletin pakkauksissa, mutta kaikkia pakkauskokoja ei välttämättä ole myynnissä.

- 1 mg:n depottabletit ovat pyöreitä, valkoisia, kovia tabletteja, jossa on toisella puolella merkintä "1MG" ja toisella puolella "503".
- 2 mg:n depottabletit ovat soikeita, valkoisia, kovia tabletteja, jossa on toisella puolella merkintä "2MG" ja toisella puolella "503".
- 3 mg:n depottabletit ovat pyöreitä, vihreitä, kovia tabletteja, jossa on toisella puolella merkintä "3MG" ja toisella puolella "503".
- 4 mg:n depottabletit ovat soikeita, vihreitä, kovia tabletteja, jossa on toisella puolella merkintä "4MG" ja toisella puolella "503".

Myyntiluvan haltija ja valmistaja

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

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
medinfoEMA@takeda.com

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

Muut tiedonlähteet

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.