

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

Intuniv 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Intuniv 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Intuniv 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Intuniv 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Intuniv 1 mg tableta s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta sadrži 1 mg gvanfacina u obliku gvanfacinklorida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 22,41 mg laktoze (u obliku hidrata).

Intuniv 2 mg tableta s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta sadrži 2 mg gvanfacina u obliku gvanfacinklorida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta sadrži 44,82 mg laktoze (u obliku hidrata).

Intuniv 3 mg tableta s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta sadrži 3 mg gvanfacina u obliku gvanfacinklorida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta od sadrži 37,81 mg laktoze (u obliku hidrata).

Intuniv 4 mg tableta s produljenim oslobađanjem

Jedna tableta sadrži 4 mg gvanfacina u obliku gvanfacinklorida.

Pomoćna(e) tvar(i) s poznatim učinkom

Jedna tableta od 4 mg sadrži 50,42 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Tableta s produljenim oslobađanjem

Intuniv 1 mg tableta s produljenim oslobađanjem

Bijele do gotovo bijele, okrugle tablete, promjera 7,14 mm, s utisnutom oznakom „1MG“ na jednoj strani i „503“ na drugoj strani.

Intuniv 2 mg tableta s produljenim oslobađanjem

Bijele do gotovo bijele tablete dugoljastog oblika, dimenzija 12,34 mm x 6,10 mm, s utisnutom oznakom „2MG“ na jednoj strani i „503“ na drugoj strani.

Intuniv 3 mg tableta s produljenim oslobađanjem

Zelene, okrugle tablete, promjera 7,94 mm, s utisnutom oznakom „3MG“ na jednoj strani i „503“ na drugoj strani.

Intuniv 4 mg tableta s produljenim oslobađanjem

Zelene tablete dugoljastog oblika, dimenzija 12,34 mm x 6,10 mm, s utisnutom oznakom „4MG“ na jednoj strani i „503“ na drugoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Intuniv je indiciran za liječenje poremećaja s deficitom pažnje i hiperaktivnošću (engl. *attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina u kojih stimulansi nisu prikladni, nisu podnošljivi i/ili su se pokazali neučinkovitima.

Intuniv se mora primjenjivati kao dio sveobuhvatnog programa liječenja ADHD-a, koji obično uključuje psihološke, edukacijske i socijalne mjere.

4.2 Doziranje i način primjene

Liječenje se mora započeti pod nadzorom odgovarajućeg specijalista za poremećaje ponašanja u djece i/ili adolescenata.

Probir prije liječenja

Prije propisivanja lijeka neophodno je provesti osnovnu procjenu da bi se prepoznali bolesnici s povećanim rizikom od somnolencije i sedacije, hipotenzije i bradikardije, aritmije s produljenim QT intervalom i povećanja tjelesne težine/rizikom od pretilosti. Procjena treba obuhvatiti kardiovaskularni status bolesnika uključujući krvni tlak i srčanu frekvenciju, sveobuhvatno dokumentiranje istodobno uzimanih lijekova, prošlih i sadašnjih komorbidnih medicinskih i psihijatrijskih poremećaja ili simptoma, obiteljsku anamnezu iznenadne srčane/neobjašnjive smrti i točno bilježenje tjelesne visine i težine na krivulji rasta prije liječenja (vidjeti dio 4.4).

Doziranje

Na početku liječenja potrebno je pažljivo titriranje i praćenje doze, budući da su kliničko poboljšanje i rizici od teških, klinički značajnih nuspojava (sinkope, hipotenzije, bradikardije, somnolencije i sedacije) povezani s dozom i izloženošću. Bolesnike treba upozoriti da se mogu javiti somnolencija i sedacija, osobito na početku liječenja ili kod povišenja doze. Ako se prosudi da su somnolencija i sedacija klinički zabrinjavajući ili uporno prisutni, potrebno je razmotriti sniženje doze ili prekid liječenja.

Za sve bolesnike preporučena početna doza je 1 mg gvanfacina, koja se uzima peroralno jedanput na dan.

Doza se može prilagoditi postupnim povećavanjem za najviše 1 mg tjedno. Doza treba biti prilagođena pojedinom bolesniku, sukladno odgovoru i podnošljivosti kod bolesnika.

Ovisno o bolesnikovu odgovoru i podnošljivosti lijeka Intuniv, raspon preporučene doze održavanja iznosi 0,05-0,12 mg/kg na dan. Preporučena titracija doze za djecu i adolescente prikazana je niže u tekstu (vidjeti tablice 1 i 2). Prilagodbe doze (povišenje ili sniženje) na maksimalnu podnošljivu dozu unutar preporučenog optimalnog raspona doza prilagođenih tjelesnoj težini na temelju kliničke prosudbe odgovora i podnošljivosti, može se provesti u bilo kojem tjednom intervalu nakon početne doze.

Praćenje tijekom titracije

Tijekom titracije doze potrebno je provoditi tjedno praćenje zbog znakova i simptoma somnolencije i sedacije, hipotenzije i bradikardije.

Trajno praćenje

Tijekom prve godine liječenja, bolesnika treba procijeniti najmanje svaka 3 mjeseca zbog:

- znakova i simptoma:
 - o somnolencije i sedacije
 - o hipotenzije
 - o bradikardije
- povećanja tjelesne težine/rizika od pretilosti

Preporučuje se klinička prosudba tijekom tog razdoblja. Nakon toga treba uslijediti praćenje svakih 6 mjeseci, uz češće praćenje nakon svake prilagodbe doze (vidjeti dio 4.4).

Tablica 1

Raspored titriranja doze za djecu u dobi od 6 do 12 godina				
Skupina po težini	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan
25 kg i više Najviša doza = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tablica 2

Raspored titriranja doze za adolescente (u dobi od 13 do 17 godina)							
Skupina po težini ^a	1. tjedan	2. tjedan	3. tjedan	4. tjedan	5. tjedan	6. tjedan	7. tjedan
34-41,4 kg Najviša doza = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5-49,4 kg Najviša doza = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5-58,4 kg Najviša doza = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg i više Najviša doza = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a Adolescentni ispitanici moraju imati težinu od najmanje 34 kg.

^b U adolescenata tjelesne težine 58,5 kg i više doza se može titrirati na 7 mg na dan nakon najmanje 1 tjedna terapije dozom od 6 mg na dan i liječnikove temeljite provjere podnošljivosti i djelotvornosti u tog ispitanika.

Liječnik koji odabere primjenjivati gvanfacin tijekom duljih razdoblja (više od 12 mjeseci) treba procjenjivati korist od gvanfacina svaka 3 mjeseca tijekom prve godine, a potom najmanje jedanput

godišnje na temelju kliničke prosudbe (vidjeti dio 4.4) te razmotriti probna razdoblja bez lijeka kako bi procijenio funkcioniranje bolesnika bez farmakoterapije, po mogućnosti tijekom školskih praznika.

Postupno snižavanje doze i prestanak liječenja

Bolesnike/skrbnike treba upozoriti da ne prekinu primjenu gvanfacina bez prethodnog savjetovanja s liječnikom.

Kada se prestaje s liječenjem, doza mora biti smanjivana u koracima od najviše 1 mg svakih 3 do 7 dana; potrebno je pratiti krvni tlak i puls kako bi se mogućnost pojave simptoma ustezanja smanjila na najmanju mjeru, naročito porast krvnog tlaka i srčane frekvencije (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju održavanja djelotvornosti, nakon prelaska s gvanfacina na placebo, kod 7/158 (4,4%) ispitanika pojavio se porast krvnog tlaka do vrijednosti iznad 5 mmHg i također iznad 95. percentile za dob, spol i rast (vidjeti dijelove 4.8 i 5.1).

Propuštena doza

Ako se propusti doza, s uzimanjem propisane doze može se nastaviti sljedećeg dana. Ako se propuste dvije ili više uzastopnih doza, preporučuje se ponovna titracija na temelju bolesnikove podnošljivosti gvanfacina.

Prijelaz s drugih formulacija gvanfacina

Tablete gvanfacina s trenutnim oslobađanjem ne smiju se zamijeniti po principu mg za mg zbog različitog farmakokinetičkog profila.

Posebne populacije

Odrasli i stariji

Sigurnost i djelotvornost gvanfacina u odraslih i starijih osoba s ADHD-om nisu ustanovljene. Stoga se gvanfacin ne smije primjenjivati u ovim skupinama.

Oštećenje funkcije jetre

U bolesnika s različitim stupnjevima oštećenja funkcije jetre može biti potrebno sniženje doze (vidjeti dio 5.2).

Utjecaj oštećenja funkcije jetre na farmakokinetiku gvanfacina u pedijatrijskih bolesnika (djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina) nije procijenjen.

Oštećenje funkcije bubrega

U bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega (GFR 29-15 ml/min) i završnim stadijem bolesti bubrega (GFR<15 ml/min) ili onih kojima je potrebna dijaliza može biti potrebno sniženje doze.

Utjecaj oštećenja funkcije bubrega na farmakokinetiku gvanfacina u pedijatrijskih bolesnika (djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina) nije bio procijenjen (vidjeti dio 5.2).

Djeca mlađa od 6 godina

Sigurnost i djelotvornost gvanfacina u djece mlađe od 6 godina nisu još ustanovljene.

Nema dostupnih podataka.

Bolesnici liječeni inhibitorima/induktorima CYP3A4 i CYP3A5

Pokazalo se da inhibitori CYP3A4/5 imaju značajan učinak na farmakokinetiku gvanfacina kad se primjenjuju istodobno. Preporučuje se prilagodba doze kod istovremene primjene umjerenih/jakih inhibitora CYP3A4/5 (npr. ketokonazola, soka od grejpfruta) ili jakih induktora CYP3A4 (npr. karbamazepina) (vidjeti dio 4.5).

U slučaju istovremene primjene jakih i umjerenih inhibitora CYP3A preporučuje se sniženje doze gvanfacina za 50%. Zbog promjenjivog interakcijskog učinka može biti potrebno dodatno titriranje doze (vidjeti gore).

Ako se gvanfacin kombinira s jakim induktorima enzima, može se po potrebi razmotriti ponovna titracija radi povišenja doze do najviše dnevne doze od 7 mg. Ako je liječenje induktorima završeno, preporučuje se ponovna titracija radi sniženja doze gvanfacina tijekom narednih tjedana (vidjeti dio 4.5).

Način primjene

Peroralna primjena.

Gvanfacin se uzima jedanput na dan, bilo ujutro ili navečer. Tablete se ne smiju drobiti, žvakati niti lomiti prije gutanja jer to povećava brzinu oslobađanja gvanfacina.

Liječenje se preporučuje samo za djecu koja bez teškoća mogu progutati cijelu tabletu.

Gvanfacin se može primjenjivati s hranom ili bez nje, ali se zbog povećanja izloženosti ne smije se primjenjivati s obrocima s visokim udjelom masti (vidjeti dijelove 4.5 i 5.2).

Gvanfacin se ne smije primjenjivati sa sokom od grejpfruta (vidjeti dio 4.5).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Hipotenzija, bradikardija i sinkopa

Gvanfacin može uzrokovati sinkopu, hipotenziju i bradikardiju. Sinkopa može uključivati rizik od padova ili nezgoda, koji mogu rezultirati ozbiljnim ozljedama (vidjeti dijelove 4.8 i 4.7).

Prije početka liječenja potrebno je procijeniti kardiovaskularni status bolesnika, uključujući parametre srčane frekvencije i krvnog tlaka, te provjeriti pojavu iznenadne srčane smrti/neobjašnjive smrti u obiteljskoj anamnezi da bi se prepoznali bolesnici s povećanim rizikom od hipotenzije, bradikardije i produljenja QT intervala/rizika od aritmije. Praćenje parametara frekvencije srca i krvnog tlaka treba nastaviti svakog tjedna tijekom titracije doze i stabilizacije te barem svaka 3 mjeseca tijekom prve godine, uzimajući u obzir kliničku prosudbu. Nakon toga treba uslijediti praćenje svakih 6 mjeseci, uz češće praćenje nakon svake prilagodbe doze.

Savjetuje se oprez kada se gvanfacinom liječe bolesnici s hipotenzijom, srčanim blokom, bradikardijom ili kardiovaskularnom bolešću u anamnezi ili oni koji u anamnezi imaju sinkopu ili stanje zbog kojeg mogu biti skloni sinkopi, kao što je hipotenzija, ortostatska hipotenzija, bradikardija ili dehidracija. Opres se savjetuje i kad se liječe bolesnici koji istodobno uzimaju antihipertenzive ili druge lijekove koji mogu sniziti krvni tlak ili srčanu frekvenciju ili povećati rizik od sinkope (vidjeti dio 4.5). Bolesnicima treba savjetovati da piju puno tekućine.

Porast krvnog tlaka i srčane frekvencije nakon prekida primjene lijeka

Nakon prekida primjene gvanfacina može doći do porasta krvnog tlaka i pulsa. Nakon stavljanja lijeka na tržište vrlo rijetko je prijavljivana hipertenzivna encefalopatija nakon naglog prekida liječenja (vidjeti dio 4.8). Kako bi se smanjio rizik od porasta krvnog tlaka nakon prekida primjene lijeka, ukupna dnevna doza treba biti smanjivana u koracima od najviše 1 mg svakih 3 do 7 dana (vidjeti dio 4.2). Potrebno je pratiti krvni tlak i puls pri smanjivanju ili prekidu liječenja.

QTc interval

U randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima monoterapijskog liječenja faze II-III, odgovarajuća povećanja produljenja QT_c intervala koja su premašila promjenu od početne vrijednosti

više od 60 ms nakon korekcije prema Fridericiji i korekcije prema Bazettu iznosila su 0 (0,0%) odnosno 2 (0,3%) u bolesnika koji su primali placebo te 1 (0,1%) odnosno 1 (0,1%) u bolesnika liječenih gvanfacinom. Nije jasna klinička važnost ovih nalaza.

Gvanfacin treba propisivati s oprezom u bolesnika s poznatim produljenjem QT intervala u anamnezi, čimbenicima rizika za *torsade de pointes* (npr. srčani blok, bradikardija, hipokalemija) ili bolesnika koji uzimaju lijekove za koje se zna da produljuju QT interval (vidjeti dio 4.5). U tih bolesnika treba provesti daljnju srčanu procjenu na temelju kliničke prosudbe (vidjeti dio 4.8).

Sedacija i somnolencija

Gvanfacin može, pretežno na početku liječenja, uzrokovati somnolenciju i sedaciju koje obično mogu trajati 2-3 tjedna, a u nekim slučajevima i dulje. Stoga se preporučuje pažljivo praćenje bolesnika svakog tjedna tijekom titracije i stabilizacije doze (vidjeti dio 4.2) te svaka 3 mjeseca tijekom prve godine, uzimajući u obzir kliničku prosudbu. Prije nego što se gvanfacin primijeni s bilo kojim drugim depresorom središnjeg živčanog sustava (kao što je alkohol, sedativi, fenotiazini, barbiturati ili benzodiazepini), potrebno je razmotriti mogućnost aditivnih sedacijskih učinaka (vidjeti dio 4.5). Bolesnici ne smiju piti alkohol dok uzimaju gvanfacin.

Bolesnicima se savjetuje da ne upravljaju strojevima, vozilima ili biciklima sve dok ne saznaju kako odgovaraju na liječenje gvanfacinom (vidjeti dio 4.7).

Suicidalna ideacija

Nakon stavljanja lijeka u promet prijavljeni su događaji povezani sa suicidom (uključujući suicidalnu ideaciju, pokušaje i izvršeni suicid) u bolesnika liječenih gvanfacinom. U većini slučajeva bolesnici su imali podležeće psihičke poremećaje. Stoga se preporučuje da skrbnici i liječnici prate moguću pojavu znakova događaja povezanih sa suicidom u bolesnika, kako pri prvom doziranju/optimizaciji doze, tako i pri prekidu uzimanja lijeka. Potrebno je potaknuti bolesnike i skrbnike da svom zdravstvenom radniku prijave sve uznemirujuće misli ili osjećaje u bilo koje vrijeme.

Agresija

Agresivno ili neprijateljsko ponašanje prijavljeno je u kliničkim ispitivanjima, kao i u primjeni gvanfacina nakon stavljanja lijeka u promet. U bolesnika liječenih gvanfacinom potrebno je pratiti moguću pojavu agresivnog ili neprijateljskog ponašanja.

Učinci na tjelesnu visinu, težinu i indeks tjelesne mase (ITM)

U djece i adolescenata liječenih gvanfacinom može nastupiti povećanje ITM-a. Stoga praćenje tjelesne visine, težine i ITM-a treba provesti prije početka terapije i potom svaka 3 mjeseca tijekom prve godine, uzimajući u obzir kliničku prosudbu. Nakon toga treba uslijediti praćenje svakih 6 mjeseci, uz češće praćenje nakon svake prilagodbe doze.

Pomoćne tvari

Intuniv sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Kad se gvanfacin primjenjuje istodobno s inhibitorima ili induktorima CYP3A4/5, koncentracije gvanfacina u plazmi mogu biti povišene ili snižene, što može utjecati na djelotvornost i sigurnost gvanfacina. Gvanfacin može povišiti koncentracije u plazmi istodobno primijenjenih lijekova koji se metaboliziraju putem CYP3A4/5 (vidjeti dijelove 4.2, 4.4 i 5.2).

Gvanfacin je *in vitro* inhibitor MATE1 i ne može se isključiti klinički značaj inhibicije MATE1. Istodobna primjena gvanfacina sa supstratima MATE1 može dovesti do povećanja koncentracije tih lijekova u plazmi. Nadalje, na temelju ispitivanja *in vitro*, gvanfacin može biti inhibitor OCT1 pri maksimalnim koncentracijama u portalnoj veni. Istodobna primjena gvanfacina sa supstratima OCT1 sa sličnim T_{max} (npr. metformin) može dovesti do povećanja C_{max} tih lijekova.

Farmakodinamički učinak gvanfacina može imati aditivni učinak kad se uzima s drugim lijekovima za koje se zna da izazivaju sedaciju, hipotenziju ili produljenje QT intervala (vidjeti dio 4.4).

Ispitivanja interakcija lijekova provedena su samo u odraslih. Međutim, očekuje se sličan ishod u indiciranom pedijatrijskom dobnom rasponu.

Lijekovi koji produljuju QT interval

Gvanfacin usporava srčanu frekvenciju. S obzirom na učinak gvanfacina na srčanu frekvenciju, istovremena primjena gvanfacina s lijekovima koji produljuju QT interval uglavnom se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4).

Inhibitori CYP3A4 i CYP3A5

Potreban je oprez kad se gvanfacin primjenjuje u bolesnika koji uzimaju ketokonazol i druge umjerene i jake inhibitore CYP3A4/5 te se predlaže sniženje doze gvanfacina unutar preporučenog raspona doza (vidjeti dio 4.2). Istovremena primjena gvanfacina s umjerenim i jakim inhibitorima CYP3A4/5 povisuje koncentracije gvanfacina u plazmi i povećava rizik od nuspojava kao što su hipotenzija, bradikardija i sedacija. Postojalo je znatno povećanje brzine i opsega izloženosti gvanfacinu kad se primjenjivao s ketokonazolom; vršne koncentracije gvanfacina u plazmi (C_{max}) povisile su se 2 puta, a izloženost (AUC) 3 puta. Drugi inhibitori CYP3A4/5 mogu imati usporediv učinak, vidjeti tablicu 3 za popis primjera umjerenih i jakih inhibitora CYP3A4/5, taj popis nije konačan.

Induktori CYP3A4

Kada bolesnici uzimaju gvanfacin istodobno s induktorom CYP3A4, predlaže se povišenje doze gvanfacina unutar preporučenog raspona doza (vidjeti dio 4.2). Kad se primjenjivao istodobno s rifampicinom, induktorom CYP3A4, došlo je do značajnog sniženja brzine i opsega izloženosti gvanfacinu. Vršne koncentracije gvanfacina u plazmi (C_{max}) snizile su se za 54%, a izloženost gvanfacinu (AUC) za 70%. Ostali induktori CYP3A4 mogu imati sličan učinak, za popis primjera induktora CYP3A4/5 vidjeti tablicu 3, iako taj popis nije konačan.

Tablica 3

Umjereni inhibitori CYP3A4/5	Jaki inhibitori CYP3A4/5	Induktori CYP3A4
aprepitant	boceprevir	bosentan
atazanavir	kloramfenikol	karbamazepin
ciprofloksacin	klaritromicin	efavirenz
krizotinib	indinavir	etravirin
diltiazem	itrakonazol	modafinil
eritromicin	ketokonazol	nevirapin
flukonazol	posakonazol	okskarbazepin
fosamprenavir	ritonavir	fenobarbital
imatinib	sakvinavir	fenitoin
verapamil	subokson	primidon
sok od grejpfruta	telaprevir	rifabutin
	telitromicin	rifampicin
		gospina trava

Umjereni inhibitori CYP3A4/5	Jaki inhibitori CYP3A4/5	Induktori CYP3A4
Vidjeti dio 4.2 za dodatne preporuke za doziranje		

Valproatna kiselina

Istovremena primjena gvanfacina i valproatne kiseline može dovesti do povišenja koncentracije valproatne kiseline. Mehanizam ove interakcije nije poznat, iako se i gvanfacin i valproatna kiselina metaboliziraju glukuronidacijom pa postoji mogućnost kompetitivne inhibicije. Kad se gvanfacin primjenjuje istodobno s valproatnom kiselinom, bolesnike je potrebno pratiti zbog mogućih aditivnih učinaka na središnji živčani sustav (SŽS) te je potrebno razmotriti praćenje koncentracije valproatne kiseline u serumu. Može biti indicirana prilagodba doze valproatne kiseline i gvanfacina kad se primjenjuju istodobno.

Antihipertenzivni lijekovi

Potreban je oprez kad se gvanfacin primjenjuje istodobno s antihipertenzivnim lijekovima zbog mogućnosti aditivnih farmakodinamičkih učinaka, kao što su hipotenzija i sinkopa (vidjeti dio 4.4).

Depresori SŽS-a

Potreban je oprez kad se gvanfacin primjenjuje istodobno s depresorima SŽS-a (npr. alkoholom, sedativima, hipnoticima, benzodiazepinima, barbituratima i antipsihoticima) zbog mogućih aditivnih farmakodinamičkih učinaka, kao što su sedacija i somnolencija (vidjeti dio 4.4).

Oralni metilfenidat

U ispitivanju interakcije lijekova, ni gvanfacin ni oralni oblik metilfenidatklorida s osmotski kontroliranim produljenim oslobađanjem nisu utjecali na farmakokinetiku drugih lijekova kad su se uzimali u kombinaciji.

Lisdeksamfetamindimesilat

U ispitivanju interakcija, primjena gvanfacina u kombinaciji s lisdeksamfetamindimesilatom izazvala je 19%-tno povećanje maksimalnih koncentracija gvanfacina u plazmi, dok je izloženost (AUC) bila povećana za 7%. Ne očekuje se da će ove male promjene biti klinički značajne. U ovom ispitivanju nije opažen nikakav učinak na izloženost d-amfetaminu nakon kombinirane primjene gvanfacina i lisdeksamfetamindimesilata.

Interakcije s hranom

Gvanfacin se ne smije primjenjivati s obrocima s visokim udjelom masti zbog povećanja izloženosti jer se pokazalo da obroci s visokim udjelom masti značajno utječu na apsorpciju gvanfacina (vidjeti dio 4.2).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni gvanfacina u trudnica ograničeni. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Ne preporučuje se koristiti gvanfacin tijekom trudnoće niti u žena reproduktivne dobi koje ne koriste kontracepciju.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se gvanfacin i njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Dostupni farmakodinamički i toksikološki podaci u životinja pokazuju da se gvanfacin i njegovi metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Stoga se ne može isključiti rizik za dojenče.

Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja gvanfacinom uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Nema podataka ili su podaci o utjecaju primjene gvanfacina na plodnost u ljudi ograničeni.

Ispitivanja na životinjama ukazuju na utjecaj na plodnost u mužjaka (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Gvanfacin može imati umjereni do jaki utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Gvanfacin može uzrokovati omaglicu i somnolenciju. Ovi učinci nastaju pretežno na početku liječenja i mogu se manje često javljati u nastavku liječenja. Opažena je i sinkopa. Bolesnike treba upozoriti na ove moguće učinke i savjetovati im da izbjegavaju navedene aktivnosti ako osjete takve učinke (vidjeti dio 4.4).

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Najčešće prijavljene nuspojave uključuju somnolenciju (40,6%), glavobolju (27,4%), umor (18,1%), bol u gornjem dijelu abdomena (12,0%) i sedaciju (10,2%). Nuspojave s najvećim stupnjem ozbiljnosti koje su često prijavljene uključuju hipotenziju (3,2%), povećanje tjelesne težine (2,9%), bradikardiju (1,5%), i sinkopu (0,7%). Nuspojave somnolencija i sedacija pretežno su se javljale na početku liječenja i obično mogu trajati 2-3 tjedna, a u nekim slučajevima i dulje.

Tablični popis nuspojava

U sljedećoj su tablici prikazane sve nuspojave na temelju kliničkih ispitivanja i spontanijih prijava. Sve nuspojave iz iskustva nakon stavljanja lijeka u promet otisnute su u *kurzivu*.

Terminologija za učestalost koja se koristi u daljnjem tekstu definira se na sljedeći način:

vrlo često ($\geq 1/10$),

često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$),

manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$),

rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$),

vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$) i

nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka).

Tablica 4. Nuspojave	
Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti
Nuspojava	
Poremećaji imunološkog sustava	
preosjetljivost	manje često
Poremećaji metabolizma i prehrane	
smanjen apetit	često
Psihijatrijski poremećaji	
depresija	često
anksioznost	često
labilnost afekta	često

Tablica 4. Nuspojave	
Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti
Nuspojava	
nesanica	često
otežano održavanje sna	često
noćna mora	često
agitacija	manje često
agresija	manje često
halucinacija	manje često
Poremećaji živčanog sustava	
somnolencija	vrlo često
glavobolja	vrlo često
sedacija	često
omaglica	često
letargija	često
konvulzija	manje često
sinkopa/gubitak svijesti	manje često
posturalna omaglica	manje često
hipersomnija	rijetko
Srčani poremećaji	
bradikardija	često
atrioventrikularni blok prvog stupnja	manje često
<i>tahikardija</i>	<i>manje često</i>
sinusna aritmija	manje često
Krvožilni poremećaji	
hipotenzija	često
ortostatska hipotenzija	često
bljedoća	manje često
hipertenzija	rijetko
<i>hipertenzivna encefalopatija</i>	<i>vrlo rijetko</i>
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
astma	manje često
Poremećaji probavnog sustava	
abdominalni bol	vrlo često
povraćanje	često
proljev	često
mučnina	često
konstipacija	često
abdominalna/želučana nelagoda	često
suha usta	često
dispepsija	manje često
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
<i>osip</i>	<i>često</i>
<i>pruritis</i>	<i>manje često</i>
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
enureza	često
polakizurija	manje često

Tablica 4. Nuspojave	
Klasifikacija organskih sustava	Kategorija učestalosti
Nuspojava	
Poremećaji reproduktivnog sustava i dojki	
<i>erektilna disfunkcija</i>	<i>Nepoznato</i>
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
umor	vrlo često
razdražljivost	često
astenija	manje često
bol u prsištu	manje često
malaksalost	rijetko
Pretrage	
snižen krvni tlak	često
povećana tjelesna težina	često
povišen krvni tlak	manje često
smanjena srčana frekvencija	manje često
povišena alanin aminotransferaza	manje često

Opis odabranih nuspojava

Somnolencija/sedacija, hipotenzija, bradikardija i sinkopa

U cjelokupnom objedinjenom skupu bolesnika liječenih gvanfacinom, somnolencija je zabilježena u 40,6%, a sedacija u 10,2% bolesnika liječenih gvanfacinom. Bradikardija je zabilježena u 1,5%, hipotenzija u 3,2% i sinkopa u 0,7% svih bolesnika liječenih gvanfacinom. Pojava somnolencije/sedacije i hipotenzije bila je najizraženija u prvim nekoliko tjedana liječenja i nakon toga se postupno smanjivala.

Učinci na tjelesnu visinu, težinu i indeks tjelesne mase (ITM)

Pažljivo praćenje tjelesne težine ukazuje na to da su djeca i adolescenti koji su u ispitivanju uzimali gvanfacin (tj. liječenje 7 dana tjedno tijekom cijele godine) pokazali srednju vrijednost promjene od početne u percentilima ITM-a normalizirano prema spolu i dobi od 4,3 tijekom 1 godine (prosječni percentili na početku iznosili su 68,3, a nakon 12 mjeseci 73,1). Posljedično tome, u sklopu rutinskog praćenja, tjelesnu visinu, težinu i ITM treba pratiti na početku liječenja i svaka 3 mjeseca tijekom prve godine, a potom svakih 6 mjeseci, uzimajući u obzir kliničku prosudbu uz bilježenje krivulje rasta.

Temeljito ispitivanje QT/QTc intervala

Učinak 2 razine doze gvanfacina s trenutnim oslobađanjem (4 mg i 8 mg) na QT interval procijenjen je u zdravih odraslih osoba u dvostruko slijepom, randomiziranom ukriženom ispitivanju kontroliranom placebom i aktivnim lijekom. Vidljivo povećanje srednje vrijednosti QTc intervala bilo je opaženo za obje doze. Ovaj nalaz nema poznatu kliničku važnost.

U randomiziranim, dvostruko slijepim ispitivanjima monoterapijskog liječenja faze II-III, odgovarajuća povećanja produljenja QTc intervala koja su premašila promjenu od početne vrijednosti više od 60 ms nakon korekcije prema Fridericiji i korekcije prema Bazettu iznosila su 0 (0,0%) odnosno 2 (0,3%) u bolesnika koji su primali placebo i 1 (0,1%) odnosno 1 (0,1%) u bolesnika liječenih gvanfacinom. Nije jasna klinička važnost ovih nalaza.

Porast krvnog tlaka i srčane frekvencije nakon prekida primjene gvanfacina

Nakon prekida primjene gvanfacina može doći do porasta krvnog tlaka i pulsa. Nakon stavljanja lijeka na tržište vrlo rijetko je prijavljivana hipertenzivna encefalopatija nakon naglog prekida primjene gvanfacina (vidjeti dio 4.4).

U ispitivanju održavanja djelotvornosti u djece i adolescenata, uočen je porast srednje vrijednosti sistoličkog i dijastoličkog krvnog tlaka od približno 3 mmHg, odnosno 1 mmHg iznad početne razine nakon prekida primjene gvanfacina. No kod pojedinih osoba može doći do većeg porasta od onog koji odražavaju srednje vrijednosti promjene. Porast krvnog tlaka opažen je u nekih osoba na kraju razdoblja praćenja koje je variralo između 3 i 26 tjedana nakon zadnje doze (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Odrasli bolesnici

Gvanfacin nije ispitan u odraslih s ADHD-om.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Znakovi i simptomi predoziranja mogu uključivati hipotenziju, početnu hipertenziju, bradikardiju, letargiju i respiratornu depresiju. Hemodinamska nestabilnost također je povezana s predoziranjem gvanfacinom u dozi 3 puta većoj od preporučene dnevne doze. Zbrinjavanje predoziranja gvanfacinom treba uključivati praćenje i liječenje ovih znakova i simptoma.

Pedijatrijske bolesnike (djeca i adolescenti u dobi od 6 do uključivo 17 godina) koji razviju letargiju treba promatrati do 24 sata radi nastanka ozbiljnije toksičnosti uključujući komu, bradikardiju i hipotenziju zbog mogućeg kasnijeg nastupa ovih simptoma.

Liječenje predoziranja može uključivati ispiranje želuca ako se provede ubrzo nakon gutanja. Aktivni ugljen može biti koristan u ograničavanju apsorpcije. Gvanfacin se ne može ukloniti dijalizom u klinički značajnim količinama (2,4%).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antihipertenzivi, antiadrenergici koji djeluju centralno. ATK oznaka: C02AC02.

Mehanizam djelovanja

Gvanfacin je selektivni agonist α_{2A} -adrenergičkih receptora i ima 15-20 puta veći afinitet prema ovoj podvrsti receptora nego prema podvrstama α_{2B} ili α_{2C} . Gvanfacin nije stimulans. Način djelovanja gvanfacina u ADHD-u nije u potpunosti ustanovljen. Neklinička ispitivanja ukazuju na to da gvanfacin modulira signale u prefrontalnom korteksu i bazalnim ganglijima putem izravne modifikacije sinaptičkog prijenosa noderadrenalina preko α_{2A} -adrenergičkih receptora.

Farmakodinamički učinci

Gvanfacin je poznati antihipertenzivni lijek. Stimulirajući α_{2A} -adrenergičke receptore, gvanfacin smanjuje impulse simpatičkih živaca iz vazomotornog centra do srca i krvnih žila. To dovodi do smanjenja periferne vaskularne rezistencije i sniženja krvnog tlaka, kao i do smanjenja srčane frekvencije.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Učinci gvanfacina u liječenju ADHD-a ispitani su u 5 kontroliranih ispitivanja u djece i adolescenata (u dobi od 6 do 17 godina), 3 kratkotrajna kontrolirana ispitivanja u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina, 1 kratkotrajnom kontroliranom ispitivanju u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina te 1 randomiziranom ispitivanju ustezanja od liječenja u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina, od kojih su svi zadovoljili kriterije za ADHD prema DSM-IV-TR. U većine se bolesnika postigla optimizirana doza između 0,05 i 0,12 mg/kg na dan.

Tristo trideset i sedam bolesnika u dobi od 6 do 17 godina bilo je procijenjeno u ključnom ispitivanju SPD503-316 faze 3 provedenom zbog procjene sigurnosti i djelotvornosti doziranja jedanput dnevno (djeca: 1-4 mg na dan, adolescenti: 1-7 mg na dan). U tom 12-tjednom (dob 6-12 godina) ili 15-tjednom (dob 13-17 godina), randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo ili aktivnim referentnim lijekom (atomoksetin) kontroliranom ispitivanju titracije doze na usporednim skupinama, gvanfacin je pokazao značajno veću djelotvornost nego placebo u pogledu simptoma ADHD-a na temelju ocjene ispitivača pomoću ljestvice procjene ADHD-a (ADHD-RS). Ljestvicom procjene ADHD-a mjere se glavni simptomi ADHD-a. Rezultati u pogledu primarnog ishoda ispitivanja prikazani su u tablici 5.

Tablica 5. Sažetak primarne djelotvornosti u ispitivanju SPD503-316: ADHD-RS-IV

Terapijske skupine	N	Početni rezultat ADHD-RS-IV (SD)	Promjena od početne vrijednosti (SD)	Razlika u odnosu na placebo (95% CI) <i>Veličina učinka</i>	Ispitanici s odgovorom	Razlika u odnosu na placebo (95% CI)
Gvanfacin	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)
Atomoksetin	112	43,7 (5,9)	-18,6 (11,9)	-3,8 (-6,8; -0,7) 0,3	55,4%	13,0% (0,0; 26,0)
Placebo	111	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	NA	42,3%	NA

Rezultati sekundarnih ishoda bili su sukladni onima za primarni ishod. Postotak ispitanika koji su zadovoljili kriterije odgovora na liječenje (smanjenje od početne vrijednosti ukupnog rezultata na ljestvici ADHD-RS-IV za $\geq 30\%$ i vrijednost CGI-I od 1 ili 2) iznosio je 64,3% za gvanfacin, 55,4% za atomoksetin i 42,3% za placebo. Prema rezultatu na ljestvici WFIRS-P, skupina koja je primala gvanfacin također je pokazala značajno poboljšanje u učenju i funkcioniranju u školi i obitelji.

Osim toga, provedeno je 15-tjedno, dvostruko slijepo, randomizirano, placebo kontrolirano ispitivanje optimizacije doze (SPD503-312) u adolescenata u dobi od 13 do 17 godina ($n=314$) da bi se potvrdila djelotvornost, sigurnost i podnošljivost gvanfacina (1-7 mg na dan) u liječenju ADHD-a. Gvanfacin je pokazao značajno veće poboljšanje u ukupnom rezultatu ljestvice ADHD-RS-IV u usporedbi s ispitanicima koji su primali placebo. Bolesnici liječeni gvanfacinom bili su na kraju ispitivanja u statistički značajno boljem stanju u pogledu funkcionalnog ishoda mjerenog općim kliničkim dojmom težine (CGI-S) nego bolesnici koji su primali placebo. Superiornost (statistički značajna) nad placeboom prema rezultatu WFIRS-P u domenama obitelji i škole te učenja nije ustanovljena u ovom ispitivanju.

Ispitivanje (SPD503-315) bilo je ispitivanje djelotvornosti dugotrajnog održavanja terapije u trajanju od 41 tjedna u kojem je nakon faze otvorenog tipa (do 13 tjedana) uslijedilo dvostruko slijepo, placebo kontrolirano, randomizirano ispitivanje ustezanja (do 26 tjedana) provedeno u pedijatrijskih bolesnika (djece i adolescenata u dobi od 6 do uključivo 17 godina) ($n=526$ u fazi otvorenog tipa i $n=315$ u dvostruko slijepoj, randomiziranoj fazi ustezanja) zbog procjene djelotvornosti, sigurnosti i podnošljivosti doziranja gvanfacina jedanput dnevno (djeca: 1-4 mg na dan, adolescenti: 1-7 mg na dan) u liječenju ADHD-a. Gvanfacin je bio superioran placebo u dugotrajnom održavanju liječenja u djece i adolescenata s ADHD-om, mjereno kumulativnim neuspjesima liječenja (49,3 % za gvanfacin 64,9 % za placebo, $p=0,006$). Neuspjeh liječenja bio je definiran kao $\geq 50\%$ -tno povećanje ukupnog rezultata na ljestvici ADHD-RS-IV i povećanje rezultata na CGI-S za ≥ 2 boda u usporedbi s odgovarajućim rezultatima na dvostruko slijepom početnom posjetu. Na kraju dvostruko slijepog

liječenja, prema mjerenju općeg kliničkog dojma težine (CGI-S) koje uključuje procjenu funkcioniranja, značajno veći udio bolesnika bio je normalan ili granično mentalno bolestan u skupini koja je primala gvanfacin u usporedbi sa skupinom koja je primala placebo. U ovom ispitivanju, superiornost (statistički značajna) nad placeboom prema rezultatu WFIRS-P u domenama obitelji i škole te učenja nije dosljedno ustanovljena.

Slični rezultati za djelotvornost gvanfacina u liječenju ADHD-a bili su ustanovljeni u 2 randomizirana, dvostruko slijepa, placeboom kontrolirana monoterapijska ispitivanja s fiksnom dozom (u rasponu od 1 do 4 mg na dan) u pedijatrijskih bolesnika (djeca i adolescenti u dobi od 6 do uključivo 17 godina). Ispitivanja SPD503-301 i SPD503-304 trajala su 8 odnosno 9 tjedana i oba su provedena u Sjedinjenim Američkim Državama. Gvanfacin je pokazao značajno veće poboljšanje u usporedbi s placeboom u promjeni rezultata na ljestvici procjene ADHD-a (ADHD-RS-IV) od početne do konačne procjene liječenja u oba ispitivanja (placebu prilagođeno smanjenje raspona srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata (LS) od 5,4 do 10,0, $p < 0,02$).

Ispitivanje SPD503-314 bilo je provedeno u djece u dobi od 6 do 12 godina zbog procjene djelotvornosti doziranja gvanfacina jedanput dnevno (1-4 mg) primijenjenog ujutro ili navečer. To dvostruko slijepo, randomizirano, placeboom kontrolirano ispitivanje optimizacije doze u trajanju od 9 tjedana provedeno je u Sjedinjenim Američkim Državama i Kanadi. Simptomi ADHD-a bili su procijenjeni kao promjena od početka do 8. tjedna (zadnja doza tijekom procjene liječenja) u ukupnom rezultatu na ljestvici procjene ADHD-a (ADHD-RS-IV). Gvanfacin je pokazao značajno veće poboljšanje u usporedbi s placeboom bez obzira na vrijeme primjene (ujutro ili navečer) (placebu prilagođena razlika srednjih vrijednosti dobivenih metodom najmanjih kvadrata od -9,4 za doziranje ujutro i -9,8 za doziranje navečer, $p < 0,001$).

Istovremena primjena s psihostimulansima

Učinak istovremene primjene s psihostimulansima bio je provjeren u ispitivanju dodatne terapije u osoba s djelomičnim odgovorom na psihostimulanse. Ispitivanje je bilo dvostruko slijepo, randomizirano, placeboom kontrolirano, multicentrično ispitivanje optimizacije doze u trajanju od 9 tjedana. Bilo je ustrojeno tako da se procijeni djelotvornost i sigurnost gvanfacina (1, 2, 3 i 4 mg na dan) kad se primjenjuje istodobno s dugodjelujućim psihostimulansima (amfetaminom, lisdeksamfetaminom, metilfenidatom, deksmetilfenidatom) u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina s dijagnozom ADHD-a i suboptimalnim, djelomičnim odgovorom na psihostimulanse. Suboptimalni odgovor bio je definiran kao ukupni rezultat na ljestvici ADHD-RS-IV od ≥ 24 i rezultat CGI-S od ≥ 3 na probiru i početku. Primarna djelotvornost procijenila se prema ukupnom rezultatu na ljestvici ADHD-RS-IV.

Rezultati su pokazali veće poboljšanje na ljestvici ADHD-RS-IV u bolesnika liječenih dodavanjem gvanfacina u usporedbi s onima liječenima dodavanjem placeba (20,7 (12,6) bodova naspram 15,9 (11,8); razlika: 4,9 95% CI 2,6; 7,2). Nisu opažene dobne razlike s obzirom na odgovor na ljestvici ADHD-RS-IV.

Ispitivanje ADHD-a s opozicijskim ponašanjem

Ispitivanje SPD503-307 bilo je dvostruko slijepo, randomizirano, placeboom kontrolirano ispitivanje optimizacije doze gvanfacina (1-4 mg na dan) u trajanju od 9 tjedana provedeno u djece u dobi od 6 do 12 godina s ADHD-om i opozicijskim ponašanjem ($n=217$). Opozicijsko ponašanje procijenjeno je kao promjena od početka do kraja ispitivanja prema rezultatu na podljestvici za procjenu opozicijskog ponašanja Connersove roditeljske ocjenske ljestvice – revidirana duga verzija (engl. *Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form* (CPRS-R:L)). Rezultati su pokazali statistički značajno ($p \leq 0,05$) veću srednju vrijednost smanjenja na kraju ispitivanja u odnosu na početak (što pokazuje poboljšanje) u rezultatu na podljestvici za procjenu opozicijskog ponašanja CPRS-R:L-a u skupini koja je uzimala gvanfacin u usporedbi s placeboom (10,9 bodova za gvanfacin naspram 6,8 bodova za placebo), a veličina učinka bila je 0,6 ($p < 0,001$). Ova smanjenja predstavljaju postotak smanjenja od 56% za gvanfacin naspram 33% za placebo.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija

Gvanfacin se brzo apsorbira i postiže vršne koncentracije u plazmi približno 5 sati nakon peroralne primjene u pedijatrijskih bolesnika (djece i adolescenata u dobi od 6 do uključivo 17 godina). U odraslih, srednja se vrijednost izloženosti gvanfacinu povećala ($C_{\max}$ ~75% i AUC ~40%) kad se gvanfacin uzimao zajedno s obrokom s visokim udjelom masti u usporedbi s uzimanjem natašte (vidjeti dio 4.2).

Distribucija

Gvanfacin se umjereno veže za proteine plazme (približno 70%), neovisno o koncentraciji djelatne tvari.

Biotransformacija

Gvanfacin se metabolizira oksidacijom posredovanom CYP3A4/5, nakon čega slijede reakcije faze II, tj. sulfatacija i glukuronidacija. Glavni cirkulirajući metabolit je 3-OH-gvanfacinsulfat, kojem nedostaje farmakološka aktivnost.

Gvanfacin je supstrat CYP3A4 i CYP3A5, a na izloženost utječu induktori i inhibitori CYP3A4 i CYP3A5. U mikrosomima ljudske jetre, gvanfacin nije inhibirao aktivnosti drugih glavnih izoenzima citokroma P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ili CYP3A5); isto tako, ne očekuje se da će gvanfacin biti induktor CYP3A, CYP1A2 i CYP2B6.

Transporteri

Na temelju ispitivanja *in vitro*, gvanfacin je supstrat OCT1 i OCT2, ali ne i BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 ili MATE2. Gvanfacin nije inhibitor BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ili MATE2K, ali je inhibitor MATE1 i može biti inhibitor OCT1 pri maksimalnim koncentracijama u portalnoj veni.

Eliminacija

Gvanfacin se uklanja filtracijom i aktivnom sekrecijom putem bubrega te putem jetre. Aktivna sekrecija u bubrezima posredovana je transporterom OCT2. Najmanje 50% klirensa gvanfacina odvija se u jetri. Izlučivanje putem bubrega glavni je put eliminacije (80%), a na ishodnu djelatnu tvar otpada 30% radioaktivnosti u mokraći. Glavni metaboliti u mokraći bili su 3-hidroksigvanfacin glukuronid, gvanfacin dihidrodiol, 3-hidroksigvanfacinsulfat. Poluvijek eliminacije gvanfacina iznosi približno 18 sati.

Farmakokinetika gvanfacina u djece (u dobi od 6 do 12 godina) i adolescenata (u dobi od 13 do 17 godina) s ADHD-om slična je onoj u zdravih, odraslih dobrovoljaca.

Posebne populacije

Nisu provedena ispitivanja s **gvanfacinom** u djece s ADHD-om mlađe od 6 godina.

Sistemska izloženost gvanfacinu slična je u muškaraca i žena koji prime istu dozu u mg/kg.

Nisu provedena službena farmakokinetička ispitivanja utjecaja rase. Nema dokaza da etnicitet na bilo koji način utječe na farmakokinetiku gvanfacina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Nije opažen kancerogeni učinak gvanfacina u ispitivanjima na miševima u trajanju od 78 tjedana pri dozama do 10 mg/kg na dan. Značajno povećanje incidencije adenoma otočiča gušterače bilo je opaženo u mužjaka štakora liječenih gvanfacinom u dozi od 5 mg/kg na dan tijekom 102 tjedna, ali ne i u ženki štakora. Klinička važnost nije poznata.

Gvanfacin nije bio genotoksičan u raznim testiranim modelima, uključujući Amesov test i *in vitro* test kromosomske aberacije.

Opća toksičnost opažena u životinja (štakor, pas) nakon liječenja gvanfacinom uključila je produljenje nekorigiranog QT intervala (srce), atrofiju slezene i snižen broj bijelih krvnih stanica, zahvaćenu jetru – uključujući povišene razine bilirubina i ALT-a, nadražnost i upalu crijeva, povišen kreatinin i razine dušika iz ureje u krvi (bubrezi), zamućenje rožnice (oko) samo u štakora i miša, alveolarnu infiltraciju makrofagima i pneumonitis te smanjenu spermatogenezu.

Nisu bili opaženi štetni učinci na ženke štakora u ispitivanju plodnosti pri dozama do 22 puta većima od maksimalne preporučene doze u ljudi primijenjene na temelju mg/m².

Na plodnost mužjaka utjecala je doza od 8 mg/kg na dan, najniža ispitana doza koja odgovara dozi 10,8 puta većoj od maksimalne preporučene doze u ljudi od 0,12 mg/kg na temelju mg/m². Zbog nedostatka pravih toksikokinetičkih podataka nije bilo moguće napraviti usporedbu s kliničkom izloženošću u ljudi.

Gvanfacin je pokazao embriofetalnu razvojnu toksičnost u miševa i štakora (NOAEL 0,5 mg/kg na dan) i kunića (NOAEL 3,0 mg/kg na dan) u prisutnosti toksičnosti za majku. Zbog nedostatka pravih toksikokinetičkih podataka nije bilo moguće napraviti usporedbu s kliničkom izloženošću u ljudi.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

hipromeloza 2208
metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer
laktoza hidrat
povidon
krospovidon tip A
mikrokristalična celuloza
silicijev dioksid, koloidni, bezvodni
natrijev laurilsulfat
polisorbat 80
fumaratna kiselina
gliceroldibehenat

Tablete s produljenim oslobađanjem od 3 mg i 4 mg uz to također uključuju i:
indigo carmine aluminium lake (E 132)
željezov oksid, žuti (E 172)

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

4 godine

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Blisteri se sastoje od 2 sloja, prozirnog toplinski oblikovanog tvrdog filma koji je laminiran PCTFE-om za podlogu od PVC-a uz koju priliježe protisna aluminijska folija. Blisteri se nalaze u kartonskim kutijama.

Intuniv 1 mg tableta s produljenim oslobađanjem
veličine pakiranja: 7 ili 28 tableta.

Intuniv 2 mg tableta s produljenim oslobađanjem
veličine pakiranja: 7, 28 ili 84 tablete.

Intuniv 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem
veličine pakiranja: 28 ili 84 tablete.

Intuniv 4 mg tableta s produljenim oslobađanjem
veličine pakiranja: 28 ili 84 tablete.

Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Intuniv 1 mg tableta s produljenim oslobađanjem

EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg tableta s produljenim oslobađanjem

EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg tableta s produljenim oslobađanjem

EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg tableta s produljenim oslobađanjem

EU/1/15/1040/008-009

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 17. rujna 2015.

Datum posljednje obnove odobrenja: 25 lipnja 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

• Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

• Plan upravljanja rizikom (RMP)

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).
- Obveza provođenja mjera nakon davanja odobrenja

Nositelj odobrenja dužan je, unutar navedenog vremenskog okvira, provesti niže navedene mjere:

Opis	Do datuma
SHP503-401: kako bi se ispitala dugotrajna sigurnost (osobito učinci na	Podnošenje

neurokognitivnu funkciju) lijeka Intuniv u djece i adolescenata s ADHD-om u dobi od 6 do 17 godina, nositelj odobrenja provest će komparativno ispitivanje sigurnosti i podnijeti rezultate tog ispitivanja sukladno dogovorenom planu ispitivanja.	konačnog izvješća ispitivanja: 31. siječnja 2028.
---	--

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Intuniv 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
gvanfacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 1 mg gvanfacina u obliku gvanfacinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 tableta s produljenim oslobađanjem
28 tableta s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Tabletu progutajte cijelu. Nemojte je žvakati, lomiti ni drobiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1040/001 7 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/15/1040/002 28 tableta s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Serijska

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Intuniv 1 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Intuniv 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem

gvanfacin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (kao logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Intuniv 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem
gvanfacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 2 mg gvanfacina u obliku gvanfacinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

7 tableta s produljenim oslobađanjem
28 tableta s produljenim oslobađanjem
84 tablete s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Tabletu progutajte cijelu. Nemojte je žvakati, lomiti ni drobiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1040/003 7 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/15/1040/004 28 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/15/1040/005 84 tablete s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Intuniv 2 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Intuniv 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem

gvanfacin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (kao logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Intuniv 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem
gvanfacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 3 mg gvanfacina u obliku gvanfacinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tableta s produljenim oslobađanjem
84 tablete s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Tabletu progutajte cijelu. Nemojte je žvakati, lomiti ni drobiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1040/006 28 tableta s produljenim oslobađanjem
EU/1/15/1040/007 84 tablete s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Intuniv 3 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Intuniv 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem

gvanfacin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (kao logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU**KUTIJA****1. NAZIV LIJEKA**

Intuniv 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem
gvanfacin

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna tableta sadrži 4 mg gvanfacina u obliku gvanfacinklorida.

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Također sadrži laktozu. Pogledajte uputu o lijeku za dodatne informacije.

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

28 tableta s produljenim oslobađanjem
84 tablete s produljenim oslobađanjem

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.

Kroz usta.

Tabletu progutajte cijelu. Nemojte je žvakati, lomiti ni drobiti.

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

Rok valjanosti

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/15/1040/008 28 tablete s produljenim oslobađanjem
EU/1/15/1040/009 84 tablete s produljenim oslobađanjem

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Intuniv 4 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI BLISTER ILI STRIP

BLISTERI

1. NAZIV LIJEKA

Intuniv 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem

gvanfacin

2. NAZIV NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (kao logo nositelja odobrenja)

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Intuniv 1 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Intuniv 2 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Intuniv 3 mg tablete s produljenim oslobađanjem
Intuniv 4 mg tablete s produljenim oslobađanjem
gvanfacin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku, ljekarniku ili medicinskoj sestri.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.
- Ova je uputa pisana kao da je čita osoba koja uzima lijek. Ako lijek dajete djetetu, molimo da sve ono što kroz uputu piše za Vas primijenite na Vaše dijete.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Intuniv i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Intuniv
3. Kako uzimati Intuniv
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Intuniv
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Intuniv i za što se koristi

Što je Intuniv

Intuniv sadrži djelatnu tvar gvanfacin. Ovaj lijek pripada skupini lijekova koji utječu na moždanu aktivnost. Ovaj lijek može pridonijeti poboljšanju Vaše pozornosti, koncentracije i smanjiti Vašu impulzivnost i hiperaktivnost.

Za što se Intuniv koristi

Ovaj se lijek primjenjuje za liječenje poremećaja s nedostatkom pažnje i hiperaktivnošću (skraćeno ADHD, prema engleskom nazivu *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*) u djece i adolescenata u dobi od 6 do 17 godina u kojih stimulans koji sada uzimaju kao lijek nije odgovarajući i/ili lijek koji trenutno uzimaju ne kontrolira simptome ADHD-a na odgovarajući način.

Lijek se daje u sklopu programa liječenja, koje obično uključuje sljedeće:

- psihološku terapiju
- edukacijsku terapiju
- socijalnu terapiju.

O ADHD-u

Osobama s ADHD-om teško je:

- mirno sjediti
- koncentrirati se.

ADHD može uzrokovati tegobe u svakodnevnom životu. Djeca i mlade osobe s ADHD-om mogu imati poteškoće s učenjem i pisanjem zadaće. Teško im je pristojno se ponašati kod kuće, u školi i na drugim mjestima.

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Intuniv

Nemojte uzimati Intuniv:

- ako ste alergični na gvanfacin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete ovaj lijek:

- ako imate niski ili visoki krvni tlak, tegobe sa srcem ili je netko u obitelji imao tegobe sa srcem
- ako ste se nedavno onesvijestili
- ako razmišljate o samoubojstvu ili se tako osjećate
- ako bolujete od bilo koje druge psihijatrijske bolesti.

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku ako za vrijeme uzimanja ovog lijeka:

- osjećate se agresivno odnosno ponašate se agresivno ili
- imate suicidalne misli ili osjećaje.

Intuniv Vam može utjecati na težinu i visinu ako se uzima tijekom duljih razdoblja pa će stoga liječnik pratiti Vaš rast.

Nemojte prestati uzimati lijek Intuniv bez razgovora s liječnikom. Ako iznenada prestanete uzimati Intuniv možete razviti simptome ustezanja poput ubrzanih otkucaja srca i povišenog krvnog tlaka (pogledajte dio 4).

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas (ili niste sigurni), obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete ovaj lijek, jer ovaj lijek može pogoršati te tegobe. Liječnik će Vas rutinski pratiti da vidi kako ovaj lijek djeluje na Vas.

Djeca (mlađa od 6 godina) i odrasli (u dobi od 18 i više godina)

Ovaj lijek ne smiju uzimati djeca mlađa od 6 godina i odrasli u dobi od 18 i više godina jer nije poznato djeluje li i je li njegova primjena sigurna.

Pretrage koje će provesti liječnik dok uzimate Intuniv

Prije nego što počnete uzimati ovaj lijek liječnik će provjeriti je li ovaj lijek za Vas siguran i hoće li Vam pomoći. Dok uzimate ovaj lijek, liječnik će te pretrage provoditi svakog tjedna na početku liječenja, nakon prilagodbe doze najmanje svaka 3 mjeseca tijekom prve godine, a potom najmanje dvaput godišnje. Te pretrage mogu uključivati:

- mjerenje krvnog tlaka i pulsa te druge pretrage srca, ako bude potrebno
- Vaš odgovor na liječenje, osobito ako ste zbog lijeka pospani ili omamljeni
- mjerenje tjelesne visine i težine.

Ako se nakon uzimanja ovog lijeka tijekom približno 6 tjedana ne osjećate bolje ili se osjećate lošije, vrlo ste pospani ili omamljeni, trebate se obratiti svom liječniku. Liječnik će možda željeti provjeriti Vašu terapiju.

Drugi lijekovi i Intuniv

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, zato što Intuniv i neki drugi lijekovi mogu međusobno utjecati jedni na druge.

Osobito obavijestite liječnika ili ljekarnika ako uzimate neku od sljedećih vrsti lijekova:

- lijekove koji snižavaju krvni tlak (antihipertenzive)
- lijekove za epilepsiju, kao što je valproatna kiselina
- lijekove od kojih ste pospani (sedativi)
- lijekove za tegobe s mentalnim zdravljem (benzodiazepine, barbiturate i antipsihotike)
- lijekove koji mogu utjecati na uklanjanje lijeka Intuniv putem jetre (molimo, pogledajte tablicu niže).

Lijekovi	Primjenjuju se za liječenje
aprepitant	mučnine i vrtoglavice
atazanavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, nevirapin, ritonavir, sakvinavir	HIV infekcije
ciprofloksacin, kloramfenikol, klaritromicin, eritromicin, rifabutin, rifampicin, telitromicin	bakterijskih infekcija
flukonazol, itrakonazol, posakonazol, ketokonazol	gljivičnih infekcija
krizotinib, imatinib	raka
diltiazem, verapamil	kardiovaskularnih stanja
boceprevir, telaprevir	virusnog hepatitisa
subokson	ovisnosti o drogama
bosentan	kardiovaskularnih stanja (npr. stezanje krvnih žila u plućima)
karbamazepin, okskarbazepin, fenobarbital, fenitoin, primidon	za kontrolu epilepsije
modafinil	to je lijek koji pojačava pozornost i primjenjuje za liječenje poremećaja spavanja
gospina trava	to je biljni preparat koji se primjenjuje za liječenje depresije

Ako se nešto od gore navedenog odnosi na Vas ili niste sigurni, obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego što uzmete ovaj lijek.

Intuniv s hranom, pićem i alkoholom

- Nemojte uzimati ovaj lijek s masnom hranom (npr. doručak s visokim udjelom masti), jer to može utjecati na način na koji ovaj lijek djeluje.
- Nemojte piti sok od grejpfruta s ovim lijekom, jer to može utjecati na način na koji ovaj lijek djeluje.
- Nemojte piti alkohol kad uzimate ovaj lijek, jer od toga možete postati pospani i omamljeni.

Trudnoća i dojenje

Ako ste trudni ili dojite, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek.

- Nemojte uzimati ovaj lijek ako ste trudni ili ako ne koristite kontracepciju. Nije poznato hoće li Intuniv utjecati na Vaše nerođeno dijete.
- Nemojte dobiti dok uzimate Intuniv osim ako Vam je to rekao liječnik.

Upravljanje vozilima i strojevima

Možete osjetiti omaglicu i omamljenost kad uzimate ovaj lijek, osobito na početku liječenja, i to može trajati 2 do 3 tjedna, a moguće je i dulje. Ako se to dogodi, nemojte upravljati vozilima, biciklom, rukovati alatima i strojevima ili sudjelovati u aktivnostima u kojima biste se mogli ozlijediti prije nego što saznate kako na Vas utječe ovaj lijek. Također je zabilježena i nesvjestica, ali to nije uobičajeni učinak.

Intuniv sadrži laktozu

Laktoza je vrsta šećera. Ako Vam je liječnik rekao da ne podnosite neke šećere, obratite se liječniku prije uzimanja ovog lijeka.

Intuniv sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija.

3. Kako uzimati Intuniv

Liječenje ćete započeti pod nadzorom odgovarajućeg specijalista za poremećaje ponašanja u djece i/ili adolescenata.

Uvijek uzimate ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao Vaš liječnik ili ljekarnik. Provjerite sa svojim liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni.

U sklopu liječenja, liječnik će pažljivo nadzirati kako Intuniv djeluje na Vas tijekom početne primjene i/ili prilagodbe doze.

Koliko uzeti

- Liječnik će započeti Vaše liječenje dozom od 1 mg na dan. Liječnik Vam može povišiti dozu na temelju tjelesne težine i djelovanja lijeka Intuniv na Vas, ali za najviše 1 mg tjedno. Ovisno o tome kako odgovorite na liječenje, liječnik Vam može sporije povišivati dozu. Preporučena doza održavanja je od 0,05 do 0,12 mg po kg tjelesne težine na dan.
- Možda nećete primijetiti učinak odmah na početku liječenja; neki bolesnici mogu primijetiti poboljšanje nakon prvog tjedna, ali možda bude potrebno i dulje.
- Vaša dnevna doza iznositi će između 1 i 7 mg ovisno o Vašoj dobi i odgovoru na Intuniv, ali doza neće biti viša od 7 mg.

Kako uzimati Intuniv

- Ovaj lijek treba uzimati jedanput na dan, bilo ujutro bilo navečer.
- Može se uzimati s hranom ili bez nje, ali nemojte ga uzimati s masnom hranom (npr. doručak s visokim udjelom masti).
- Tabletu progutajte cijelu, s vodom ili drugom tekućinom (ali ne sa sokom od grejpfruta).
- Nemojte lomiti, drobiti ni žvakati tabletu, jer će to utjecati na način djelovanja tablete. Ako tabletu ne možete progutati cijelu, recite to svojem liječniku.

Trajanje liječenja

Ako trebate uzimati Intuniv dulje od godinu dana, liječnik će pratiti Vaš odgovor na liječenje i može Vam prekinuti davati lijek tijekom kraćeg vremenskog razdoblja; to može biti tijekom školskih praznika. Tako će se pokazati trebate li i dalje uzimati ovaj lijek.

Ako uzmete više lijeka Intuniv nego što ste trebali

Ako ste uzeli više lijeka Intuniv nego što ste trebali, odmah se obratite liječniku ili otidite u bolnicu. Ponesite sa sobom pakiranje lijeka i recite im koliko ste ga uzeli.

Mogu nastati sljedeći učinci: nizak ili visok krvni tlak, usporeni puls, usporeno disanje, osjećaj umora ili iscrpljenosti.

Ako ste zaboravili uzeti Intuniv

Ako zaboravite uzeti dozu, pričekajte do sljedećeg dana i uzmite svoju uobičajenu dozu.

- Ako ste propustili dvije ili više doza, obratite se svom liječniku jer ćete možda trebati ponovo započeti uzimati Intuniv pri nižoj dozi.
- Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Intuniv

Nemojte prestati uzimati ovaj lijek bez da prethodno o tome niste razgovarali s liječnikom.

- Ako prestanete uzimati ovaj lijek, može Vam se povisiti krvni tlak i ubrzati puls (pogledajte dio 4 u nastavku).
- Kod prestanka primjene lijeka, liječnik će Vam polako smanjivati dozu lijeka Intuniv kako bi se nuspojave svele na najmanju moguću mjeru.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Ako ste zabrinuti, obratite se svom liječniku.

Ako se na bilo koji način osjećate loše dok uzimate svoj lijek, molimo da o tome odmah obavijestite odraslu osobu.

Ozbiljne nuspojave

Zabilježene su sljedeće ozbiljne nuspojave: osjećaj omamljenosti (sedacija), osjećaj omaglice (hipotenzija), usporeni otkucaji srca (bradikardija), osjećaj nesvjestice ili gubitak svijesti (sinkopa) te ozbiljna nuspojava ustezanja s pojavom visokog krvnog tlaka nakon iznenadnog prekida uzimanja lijeka Intuniv, čiji simptomi mogu uključivati glavobolje, osjećaj smetenosti, nervozu, uznemirenost i nevoljno drhtanje (hipertenzivna encefalopatija).

Vjerojatnost nastanka nekih od ovih nuspojava veća je na početku liječenja i one mogu nestati s nastavkom liječenja. Ako razvijete neku od ovih nuspojava, odmah se obratite liječniku.

Ostale nuspojave

Prijavljene su sljedeće nuspojave.

Vrlo često (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- osjećaj pospanosti (somnia) (somnia)

- osjećaj umora
- glavobolja
- bol u trbuhu (abdominalna bol)

Često (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- smanjena brzina srčanih otkucaja
- snižen krvni tlak
- osjećaj nemira ili razdražljivosti
- poteškoće sa spavanjem (nesanica) ili isprekidan san (otežano održavanje sna) ili noćne more
- osjećaj deprimiranosti, zabrinutost (tjeskoba) ili promjene raspoloženja (afektivna labilnost)
- nedostatak energije (letargija)
- povećanje tjelesne težine
- gubitak apetita
- suha usta
- mokrenje u krevet za vrijeme sna (enureza)
- mučnina i povraćanje
- proljev, nelagoda u trbuhu ili zatvor
- nizak krvni tlak pri ustajanju (ortostatska hipotenzija)
- osip

Manje često (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- alergijska reakcija (preosjetljivost)
- bol u prsnom košu
- probavne tegobe (dispepsija)
- otežano disanje (astma)
- osjećaj slabosti (astenija)
- blijeda boja kože (bljedilo)
- napadaji ili konvulzije
- potreba za učestalim mokrenjem (polakizurija)
- osjećaj uznemirenosti
- agresija
- promjene u rezultatima krvnih pretraga jetre (povišena alanin aminotransferaza)
- povišenje krvnog tlaka
- neobičan srčani ritam (sinusna aritmija i atrioventrikularni blok prvog stupnja)
- ubrzani otkucaji srca (tahikardija)
- usporeni puls
- osjećaj omaglice prilikom ustajanja (posturalna omaglica)
- svrbež kože (pruritis)
- vide se ili čuju stvari koje ne postoje (halucinacija)

Rijetko (mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba)

- prekomjerno spavanje (hipersomnija)
- povišen krvni tlak (hipertenzija)
- loše osjećanje (malaksalost).

Vrlo rijetko (mogu se javiti u do 1 na 10 000 osoba)

- ozbiljna nuspojava ustezanja s pojavom visokog krvnog tlaka nakon iznenadnog prekida uzimanja lijeka Intuniv; simptomi mogu uključivati glavobolje, osjećaj smetenosti, nervozu, uznemirenost i nevoljno drhtanje (hipertenzivna encefalopatija).

Nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka)

- poteškoće s postizanjem ili održavanjem erekcije (erektilna disfunkcija).

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Intuniv

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na kutiji i blister pakiranju iza oznake „Rok valjanosti“ i „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako tablete ili blister pakiranje izgledaju oštećeno.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Intuniv sadrži

- Jedna tableta od 1 mg sadrži 1 mg gvanfacina u obliku gvanfacinklorida.
- Jedna tableta od 2 mg sadrži 2 mg gvanfacina u obliku gvanfacinklorida.
- Jedna tableta od 3 mg sadrži 3 mg gvanfacina u obliku gvanfacinklorida.
- Jedna tableta od 4 mg sadrži 4 mg gvanfacina u obliku gvanfacinklorida.
- Drugi sastojci su hipromeloza 2208, metakrilatna kiselina/etilakrilat kopolimer, laktoza hidrat, povidon, krospovidon tip A, mikrokristalična celuloza, silicijev dioksid koloidni bezvodni, natrijev laurilsulfat, polisorbat 80, fumaratna kiselina, gliceroldibehenat.
- Tablete od 3 mg i 4 mg također sadrže boju *indigo carmine aluminium lake* (E 132) i žuti željezov oksid (E 172).

Kako Intuniv izgleda i sadržaj pakiranja

Intuniv je tableta s produljenim oslobađanjem što znači da se djelatna tvar oslobađa iz tablete tijekom određenog vremenskog razdoblja. Tablete dolaze u pakiranjima od 7, 28 ili 84 tablete, ali ne moraju sve veličine pakiranja biti dostupne.

- Tablete s produljenim oslobađanjem od 1 mg okrugle su, bijele, tvrde tablete s utisnutom oznakom 1MG na jednoj strani i 503 na drugoj strani.
- Tablete s produljenim oslobađanjem od 2 mg ovalne su, bijele, tvrde tablete s utisnutom oznakom 2MG na jednoj strani i 503 na drugoj strani.
- Tablete s produljenim oslobađanjem od 3 mg okrugle su i zelene, tvrde tablete s utisnutom oznakom 3MG na jednoj strani i 503 na drugoj strani.
- Tablete s produljenim oslobađanjem od 4 mg ovalne su i zelene, tvrde tablete s utisnutom oznakom 4MG na jednoj strani i 503 na drugoj strani.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet i proizvođač

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

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

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMA@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

Österreich

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

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u .

Ostali izvori informacija

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>