

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Intuniv 1 mg ilgstošās darbības tabletes
Intuniv 2 mg ilgstošās darbības tabletes
Intuniv 3 mg ilgstošās darbības tabletes
Intuniv 4 mg ilgstošās darbības tabletes

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Intuniv 1 mg ilgstošās darbības tablete

Katra tablete satur guanfacīna hidrochlorīdu, kas atbilst 1 mg guanfacīna (*Guanfacine*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra 1 mg tablete satur 22,41 mg laktozes (monohidrāta formā).

Intuniv 2 mg ilgstošās darbības tablete

Katra tablete satur guanfacīna hidrochlorīdu, kas atbilst 2 mg guanfacīna (*Guanfacine*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra 2 mg tablete satur 44,82 mg laktozes (monohidrāta formā).

Intuniv 3 mg ilgstošās darbības tablete

Katra tablete satur guanfacīna hidrochlorīdu, kas atbilst 3 mg guanfacīna (*Guanfacine*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra 3 mg tablete satur 37,81 mg laktozes (monohidrāta formā).

Intuniv 4 mg ilgstošās darbības tablete

Katra tablete satur guanfacīna hidrochlorīdu, kas atbilst 4 mg guanfacīna (*Guanfacine*).

Palīgviela(-s) ar zināmu iedarbību

Katra 4 mg tablete satur 50,42 mg laktozes (monohidrāta formā).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Ilgstošās darbības tablete

Intuniv 1 mg ilgstošās darbības tablete

7,14 mm apaļas, baltas līdz gandrīz baltas tabletes ar iespiestu uzrakstu „1MG” vienā pusē un „503” otrā pusē.

Intuniv 2 mg ilgstošās darbības tablete

12,34 mm x 6,10 mm garenas, baltas līdz gandrīz baltas tabletes ar iespiestu uzrakstu „2MG” vienā pusē un „503” otrā pusē.

Intuniv 3 mg ilgstošās darbības tablete

7,94 mm apaļas, zaļas tabletes ar iespiestu uzrakstu „3MG” vienā pusē un „503” otrā pusē.

Intuniv 4 mg ilgstošās darbības tablete

12,34 mm x 6,10 mm garenas, zaļas tabletes ar iespiestu uzrakstu „4MG” vienā pusē un „503” otrā pusē.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Intuniv ir paredzēts uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma (UDHS) ārstēšanai bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem, kuriem stimulatori nav piemēroti, tie nav bijuši iedarbīgi vai kas tos nepanes.

Intuniv jālieto kā daļa no visaptverošas UDHS terapijas shēmas, kurā parasti ietilpst psiholoģiski, izglītojoši un sociāli pasākumi.

4.2. Devas un lietošanas veids

Ārstēšana jāsāk attiecīga bērnības un/vai pusaudžu uzvedības traucējumu speciālista uzraudzībā.

Skrīnings pirms ārstēšanas

Pirms zāļu parakstīšanas jānovērtē sākumstāvoklis, lai identificētu pacientus, kuriem ir paaugstināts miegainības un sedācijas, hipotensijas un bradikardijas, QT intervāla pagarināšanās/aritmijas un ķermeņa masas palielināšanās/korpuļences risks. Šajā novērtējumā jāietver pacienta sirds un asinsvadu stāvoklis, tostarp asinsspiediens un sirdsdarbības frekvence, dokumentējot vienlaicīgi lietoto zāļu visaptverošu anamnēzi, agrāk bijušus un pašreizējus medicīniskus un psihiatriskus blakustraucējumus vai simptomus, pēkšņu sirds/neizskaidrotu nāvi ģimenes anamnēzē, kā arī augšanas tabulā precīzi reģistrējot augumu un ķermeņa masu pirms ārstēšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Devas

Ārstēšanas sākumā rūpīgi jāitirē un jāuzrauga deva, jo klīniskais uzlabojums un vairāku klīniski nozīmīgu blakusparādību (sinkopes, hipotensijas, bradikardijas, miegainības un sedācijas) riski ir saistīti ar devu un iedarbības ilgumu. Pacienti jāinformē, ka iespējama miegainība un sedācija, īpaši ārstēšanās sākumā vai pēc devas palielināšanas. Ja miegainība un sedācija vērtējama kā klīniski nozīmīga vai pastāvīga, jāapsver iespēja samazināt devu vai pārtraukt zāļu lietošanu.

Visiem pacientiem ieteicamā sākumdeva ir 1 mg guanfacīna iekšķīgi vienu reizi dienā.

Devu var pielāgot, palielinot par ne vairāk kā 1 mg nedēļā. Deva jānosaka individuāli atbilstoši pacienta atbildreakcijai un panesībai.

Atkarībā no pacienta atbildes reakcijas un Intuniv panesības ieteicamās uzturošās devas diapazons ir 0,05-0,12 mg/kg/dienā. Ieteicamā devas titrēšana bērniem un pusaudžiem norādīta tālāk (skatīt 1. un 2. tabulu). Devu pielāgot (palielināt vai samazināt) līdz maksimālai panesamai devai ieteicamajā optimālajā ķermeņa masai pielāgotajā devu diapazonā atbilstoši atbildes reakcijas un panesības klīniskajam vērtējumam var ik pēc nedēļas pēc sākotnējās devas.

Uzraudzība devas titrēšanas laikā

Devas titrēšanas laikā katru nedēļu jāuzrauga, vai pacientiem neparādās miegainības un sedācijas, hipotensijas un bradikardijas simptomi un pazīmes.

Nepārtraukta uzraudzība

Ārstēšanās pirmajā gadā pacientam vismaz ik pēc 3 mēnešiem jānovērtē:

- šādu stāvokļu pazīmes un simptomi:
 - miegainība un sedācija,
 - hipotensija,
 - bradikardija;
- ķermeņa masas palielināšanās/korpulences risks.

Šajā laika posmā ieteicams veikt klīnisko vērtējumu. Pēc tam uzraudzībai jānotiek ik pēc 6 mēnešiem; biežākai uzraudzībai – pēc visām devas pielāgošanas reizēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

1. tabula.

Devu titrēšanas grafiks 6–12 gadus veciem bērniem				
Ķermeņa masas grupa	1. nedēļa	2. nedēļa	3. nedēļa	4. nedēļa
25 kg un vairāk Maks. deva = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

2. tabula.

Devu titrēšanas grafiks pusaudžiem (13–17 gadus veciem)							
Ķermeņa masas grupa ^a	1. nedēļ a	2. nedēļ a	3. nedēļ a	4. nedēļ a	5. nedēļ a	6. nedēļ a	7. nedēļ a
34–41,4 kg Maks. deva = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5–49,4 kg Maks. deva = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5–58,4 kg Maks. deva = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg un vairāk Maks. deva = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a Pusaudžu vecuma pacientu ķermeņa masai jābūt vismaz 34 kg.

^b Pusaudžiem, kas sver 58,5 kg vai vairāk, devu var titrēt līdz 7 mg/dienā pēc tam, kad pacients vismaz 1 nedēļu ārstējies ar devu 6 mg/dienā un ārsts pamatīgi izskatījis zāļu panesību un iedarbīgumu pacientam.

Ārstam, kurš guanfacīnu izvēlēties izmantot ilgstoši (ilgāk par 12 mēnešiem), guanfacīna lietderīgums atkārtoti jāizvērtē ik pēc 3 mēnešiem pirmajā gadā un pēc tam vismaz ik pēc gada atbilstoši klīniskajam vērtējumam (skatīt 4.4. apakšpunktu), kā arī jāapsver pārbaudes periodi bez zāļu lietošanas (labāk skolas brīvlaikos), lai novērtētu pacienta funkcionēšanu bez farmakoterapijas.

Devas samazināšana un zāļu lietošanas pārtraukšana

Pacientiem/aprūpētājiem jānorāda nepārtraukt guanfacīna lietošanu, nekonsultējoties ar ārstu.

Pārtraucot zāļu lietošanu, deva jāsamazina pakāpeniski ar ne vairāk kā 1 mg samazinājumu ik pēc 3 līdz 7 dienām un jāuzrauga asinsspiediens un pulss, lai mazinātu iespējamās atcelšanas izpausmes, īpaši, asinsspiediena un sirdsdarbības ātruma palielināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Efektivitātes uzturēšanas pētījumā pēc pāriešanas no guanfacīna uz placebo 7/158 (4,4%) pacientiem asinsspiediens paaugstinājās līdz vērtībām, kas pārsniedza 5 mmHg, un arī virs 95. procentīles vecumam, dzimumam un augumam (skatīt 4.8. un 5.1. apakšpunktu).

Izlaista deva

Ja izlaista deva, nozīmētās devas lietošanu var atsākt nākamajā dienā. Ja izlaistas vismaz divas secīgas devas, atbilstoši pacienta guanfacīna panesībai devu ieteicams titrēt atkārtoti.

Ārstēšanas maiņa no citām guanfacīna zāļu formām

Tūlītējas iedarbības guanfacīna tabletes atšķirīgo farmakokinētisko profilu dēļ nedrīkst aizstāt pēc mg/mg principa.

Īpašas pacientu grupas

Pieaugušie un gados vecāki cilvēki

Guanfacīna drošums un efektivitāte, lietojot pieaugušajiem un gados vecākiem cilvēkiem ar UDHS, nav pierādīta. Tāpēc šajā grupā guanfacīnu nedrīkst lietot.

Aknu darbības traucējumi

Pacientiem ar dažādām aknu darbības traucējumu pakāpēm var būt nepieciešama devas samazināšana (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumu ietekme uz guanfacīna farmakokinētiku pediatriiskajiem pacientiem (bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem) nav novērtēta.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (GFĀ 29–15 ml/min) un terminālu nieru mazspēju (GFĀ < 15 ml/min) vai pacientiem, kam nepieciešama dialīze, var būt nepieciešama devas samazināšana. Nieru darbības traucējumu ietekme uz guanfacīna farmakokinētiku pediatriiskajiem pacientiem (bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem) nav novērtēta (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Par 6 gadiem jaunāki bērni

Guanfacīna drošums un efektivitāte, lietojot bērniem, kas ir jaunāki par 6 gadiem, līdz šim nav pierādīta.

Dati nav pieejami.

Pacienti, kas ārstējas ar CYP3A4 un CYP3A5 inhibitoriem/induktoriem

Pierādīts, ka CYP3A4/5 inhibitori nozīmīgi ietekmē guanfacīna farmakokinētiku, šīs zāles lietojot vienlaicīgi. Devu ieteicams pielāgot, ja vienlaicīgi lieto vidēji spēcīgus/spēcīgus CYP3A4/5 inhibitorus (piemēram, ketokonazolu, greipfrūtu sulu) vai spēcīgus CYP3A4 induktorus (piemēram, karbamazepīnu) (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Ja vienlaicīgi lieto spēcīgus un vidēji spēcīgus CYP3A inhibitorus, guanfacīna devu ieteicams samazināt par 50%. Atšķirīgās mijiedarbības dēļ var būt nepieciešama devas papildu titrēšana (skatīt iepriekš).

Ja guanfacīnu lieto kopā ar spēcīgiem enzīmu induktoriem, nepieciešamības gadījumā var apsvērt devas atkārtotu titrēšanu, to palielinot līdz maksimālajai dienas devai 7 mg. Ja devas pielāgošanas stadija ir beigusies, nākamajās nedēļās ieteicama atkārtota titrēšana – guanfacīna devas samazināšana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Guanfacīnu lieto vienreiz dienā no rīta vai vakarā. Tabletes pirms norīšanas nedrīkst sasmalcināt, sakošļāt vai salauzt, jo tādējādi paātrinās guanfacīna izdalīšanās.

Ārstēšana ieteicama tikai bērniem, kuri bez grūtībām spēj norīt veselu tableti.

Guanfacīnu var lietot kopā ar uzturu vai tukšā dūšā, bet to nedrīkst lietot kopā ar ēdienu ar augstu tauku saturu pastiprinātas iedarbības dēļ (skatīt 4.5. un 5.2. apakšpunktu).

Guanfacīnu nedrīkst lietot kopā ar greipfrūtu sulu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Hipotensija, bradikardija un sinkope

Guanfacīns var izraisīt sinkopi, hipotensiju un bradikardiju. Sinkope var būt saistīta ar kritienu vai negadījumu riskiem, kas var izraisīt būtisku kaitējumu (skatīt 4.8. un 4.7. apakšpunktu).

Pirms ārstēšanas sākuma jānovērtē pacienta sirds un asinsvadu stāvoklis, tostarp sirdsdarbības frekvences un asinsspiediena rādītāji, pēkšņa sirds nāve/neizskaidrota nāve ģimenes anamnēzē, lai identificētu pacientus, kam ir paaugstināts hipotensijas, bradikardijas un QT intervāla pagarināšanās/aritmijas risks. Sirdsdarbības frekvences un asinsspiediena rādītāju uzraudzībai jāturpinās katru nedēļu devas titrēšanas un stabilizēšanas laikā un vismaz ik pēc 3 mēnešiem pirmajā gadā, ņemot vērā klīnisko vērtējumu. Pēc tam uzraudzībai jānotiek ik pēc 6 mēnešiem; biežākai uzraudzībai – pēc visām devas pielāgošanas reizēm.

Ieteicams ievērot piesardzību, ja ar guanfacīnu ārstē pacientus, kuriem anamnēzē ir hipotensija, sirds blokāde, bradikardija vai sirds un asinsvadu slimība vai kuriem anamnēzē ir sinkope vai stāvoklis, kas viņus var predisponēt sinkopei, piemēram, hipotensija, ortostatiska hipotensija, bradikardija vai dehidratācija. Piesardzību ieteicams ievērot arī tad, ja ārstē pacientus, kuri vienlaicīgi ārstējas ar antihipertensīviem līdzekļiem vai citām zālēm, kas var pazemināt asinsspiedienu vai palēnināt sirdsdarbības frekvenci, vai paaugstināt sinkopes risku (skatīt 4.5. apakšpunktu). Pacientiem jāiesaka dzert daudz šķidruma.

Asinsspiediena un sirdsdarbības ātruma palielinājums pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas

Pēc guanfacīna lietošanas pārtraukšanas var paaugstināties asinsspiediens un paātrināties pulss. Pēc reģistrācijas pieredzē ļoti reti ziņots par hipertensīvu encefalopātiju pēc pēkšņas lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.8. apakšpunktu). Lai samazinātu asinsspiediena paaugstināšanās risku pēc zāļu lietošanas pārtraukšanas, kopējā dienas deva jāsamazina pakāpeniski ar ne vairāk kā 1 mg samazinājumu ik pēc 3 līdz 7 dienām (skatīt 4.2. apakšpunktu). Samazinot devu vai pārtraucot lietošanu, jāuzrauga asinsspiediens un pulss.

QTc intervāls

II–III fāzes randomizētos, dubultaklos monoterapijas pētījumos QT_c intervāla pagarināšanās, kas salīdzinājumā ar sākumstāvokli mainījās par vairāk nekā > 60 ms pēc Fridericija (*Fridericia*) formulas un pēc Bazeta (*Bazett*) formulas, attiecīgais pieaugums bija 0 (0,0%) un 2 (0,3%) pacientiem placebo grupā un 1 (0,1%) un 1 (0,1%) pacientiem guanfacīna grupā. Šīs atrades klīniskā nozīmība nav skaidra.

Guanfacīns piesardzīgi jāparaksta pacientiem ar QT intervāla pagarināšanos anamnēzē, *torsade de pointes* riska faktoriem (piemēram, sirds blokāde, bradikardija, hipokaliēmija) vai pacientiem, kuri lieto zāles, kas pagarina QT intervālu (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šiem pacientiem atbilstoši klīniskajam vērtējumam jāveic papildu sirds izmeklējumi (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Sedācija un miegainība

Guanfacīns var izraisīt miegainību un sedāciju pārsvarā ārstēšanās sākumā, parasti tā var ilgt 2–3 nedēļas, bet dažos gadījumos ilgāk. Tāpēc pacientus ieteicams rūpīgi uzraudzīt katru nedēļu devas titrēšanas un stabilizēšanas laikā (skatīt 4.2. apakšpunktu) un ik pēc 3 mēnešiem pirmajā gadā, ņemot vērā klīnisko vērtējumu. Pirms guanfacīna lietošanas kopā ar citiem centrālas darbības nomācošiem līdzekļiem (piemēram, alkoholu, sedatīviem līdzekļiem, fenotiazīniem, barbiturātiem vai benzodiazepīniem), jāapsver papildu sedatīvās iedarbības iespējamība (skatīt 4.5. apakšpunktu). Guanfacīna lietošanas laikā pacienti nedrīkst lietot alkoholu.

Pacientiem ieteicams neapkalpot smago tehniku, nevadīt transportlīdzekļus un nebraukt ar velosipēdu, līdz kļūst zināms, kā viņi reaģē uz ārstēšanos ar guanfacīnu (skatīt 4.7. apakšpunktu).

Domas par pašnāvību

Pēcreģistrācijas periodā ir bijuši ziņojumi par pašnāvnieciskiem gadījumiem (tostarp domas par pašnāvību, pašnāvības mēģinājumi un pašnāvības) pacientiem, kuri lieto guanfacīnu. Vairākumā gadījumu pacientiem bija jau esoši psihiski traucējumi. Tāpēc aprūpētājiem un ārstiem ieteicams uzraudzīt pacientus, lai pamanītu pašnāvnieciskas uzvedības pazīmes, tostarp laikā, kad tiek noteikta sākotnējā deva / veicot devas optimizēšanu un pārtraucot zāļu lietošanu. Pacienti un aprūpētāji jāmodina ziņot veselības aprūpes speciālistam jebkurā laikā par jebkādam nomācošām domām vai sajūtām.

Agresija

Klīnisko pētījumu laikā un pēcreģistrācijas pieredzē ar guanfacīnu ir saņemti ziņojumi par agresīvu uzvedību vai naidīgumu. Pacientiem, kuri lieto guanfacīnu, jāuzrauga agresīvas uzvedības vai naidīguma parādīšanās.

Ietekme uz augumu, ķermeņa masu un ķermeņa masas indeksu (KMI)

Ar guanfacīnu ārstētiem bērniem ar pusaudžiem var palielināties KMI. Tāpēc pirms terapijas sākuma jāuzrauga augums, ķermeņa masa un KMI, kas jāturpina ik pēc 3 mēnešiem pirmajā gadā, ņemot vērā klīnisko vērtējumu. Pēc tam uzraudzībai jānotiek ik pēc 6 mēnešiem; biežākai uzraudzībai – pēc visām devas pielāgošanas reizēm.

Palīgvielas

Intuniv satur laktozi. Šīs zāles nevajadzētu lietot pacientiem ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, ar pilnīgu laktāzes deficītu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ja guanfacīnu lieto vienlaicīgi ar CYP3A4/5 inhibitoriem vai induktoriem, guanfacīna koncentrācija plazmā var paaugstināties vai pazemināties, tādējādi, iespējams, ietekmējot guanfacīna efektivitāti un drošumu. Guanfacīns var paaugstināt tādu vienlaicīgi lietotu zāļu koncentrāciju plazmā, ko metabolizē CYP3A4/5 (skatīt 4.2., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Guanfacīns ir *in vitro* MATE1 inhibitors, un nevar izslēgt MATE1 nomākšanas klīnisko nozīmību. Guanfacīna lietošana vienlaicīgi ar MATE1 substrātiem var izraisīt šo zāļu koncentrācijas

palielinājumu plazmā. Turklāt, pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, guanfacīns var būt OCT1 inhibitors maksimālās koncentrācijās vārtu vēnā. Vienlaicīga guanfacīna lietošana ar OCT1 substrātiem ar līdzīgu T_{max} (piem., metformīnu) var izraisīt šo zāļu C_{max} palielinājumu.

Guanfacīna farmakodinamiskajai iedarbībai var būt papildu iedarbība, ja to lieto kopā ar citām zālēm, kas izraisa sedāciju, hipotensiju vai QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem. Taču paredzams, ka paredzētajā pediatriiskajā populācijā rezultāts būs līdzīgs.

QT intervālu pagarinošas zāles

Guanfacīns izraisa sirdsdarbības frekvences palēnināšanos. Ņemot vērā guanfacīna ietekmi uz sirdsdarbības frekvenci, guanfacīna lietošanu vienlaicīgi ar QT intervālu pagarinošām zālēm parasti neiesaka (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CYP3A4 un CYP3A5 inhibitori

Ja guanfacīnu lieto pacienti, kas lieto ketokonazolu un citus vidēji spēcīgus un spēcīgus CYP3A4/5 inhibitorus, jāievēro piesardzība, guanfacīna devu ieteicams samazināt ieteicamajā devu diapazonā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Guanfacīna lietošana vienlaicīgi ar vidēji spēcīgiem un spēcīgiem CYP3A4/5 inhibitoriem paaugstina guanfacīna koncentrāciju plazmā un samazina blakusparādību, piemēram, hipotensijas, bradikardijas un sedācijas, risku. Lietojot kopā ar ketokonazolu, guanfacīna iedarbības ātrums un apjoms būtiski palielinājās; guanfacīna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un iedarbība (AUC) palielinājās attiecīgi 2 reizes un 3 reizes. Citu CYP3A4/5 inhibitoru ietekme var būt salīdzināma, vidēji spēcīgu un spēcīgu CYP3A4/5 inhibitoru piemēru sarakstu skatīt 3. tabulā, šis saraksts nav galīgs.

CYP3A4 induktori

Ja pacienti guanfacīnu lieto kopā ar CYP3A4 induktoru, guanfacīna devu ieteicams palielināt ieteicamajā devu diapazonā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Lietojot kopā ar rifampicīnu, CYP3A4 induktoru, guanfacīna iedarbības ātrums un apjoms būtiski samazinājās. Guanfacīna maksimālā koncentrācija plazmā (C_{max}) un iedarbība (AUC) samazinājās attiecīgi par 54% un 70%. Citu CYP3A4 induktoru ietekme var būt salīdzināma, CYP3A4/5 induktoru piemēru sarakstu skatīt 3. tabulā, šis saraksts nav galīgs.

3. tabula.

Vidēji spēcīgi CYP3A4/5 inhibitori	Spēcīgi CYP3A4/5 inhibitori	CYP3A4 induktori
Aprepitants	Boceprevīrs	Bosentāns
Atazanavīrs	Hloramfenikols	Karbamazepīns
Ciprofloksacīns	Klaritromicīns	Efavirenz
Krizotinībs	Indinavīrs	Etravirīns
Diltiazems	Itrakonazols	Modafinils
Eritromicīns	Ketokonazols	Nevirapīns
Flukonazols	Posakonazols	Okskarbazepīns
Fosamprenavīrs	Ritonavīrs	Fenobarbitāls
Imatinībs	Sahinavīrs	Fenitoīns
Verapamils	Suboksons	Primidons
Greipfrūtu sula	Telaprevīrs	Rifabutīns
	Telitromicīns	Rifampicīns
		Asinszāle
<i>Plašākus ieteikumus par devām skatīt 4.2. apakšpunktā.</i>		

Valproiskābe

Guanfacīna lietošana vienlaicīgi ar valproiskābi var izraisīt valproiskābes koncentrācijas paaugstināšanos. Šīs mijiedarbības mehānisms nav zināms, lai gan guanfacīns un valproiskābe metabolizējas glikuronidācijas ceļā, kas, iespējams, izraisa konkurējošu inhibīciju. Ja guanfacīnu lieto kopā ar valproiskābi, pacientiem jāuzrauga iespējamā papildu iedarbība uz centrālo nervu sistēmu (CNS) un jāapsver valproiskābes koncentrācijas serumā kontrole. Lietojot vienlaicīgi, var būt indicēta valproiskābes un guanfacīna devu pielāgošana.

Antihipertensīvas zāles

Ja guanfacīnu lieto vienlaicīgi ar antihipertensīvām zālēm, iespējamās papildu farmakodinamiskās iedarbības, piemēram, hipotensijas un sinkopes, dēļ jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

CNS nomācoši līdzekļi

Ja guanfacīnu lieto vienlaicīgi ar CNS nomācošiem līdzekļiem (piemēram, alkoholu, sedatīviem līdzekļiem, miega līdzekļiem, benzodiazepīniem, barbiturātiem un antipsihotiskiem līdzekļiem), iespējamās papildu farmakodinamiskās iedarbības, piemēram, hipotensijas un sinkopes, dēļ jāievēro piesardzība (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Iekšķīgi lietojams metilfenidāts

Mijiedarbības pētījumā konstatēja, ka ne guanfacīna, ne metilfenidāta HCl ilgstošas darbības osmotiski kontrolētas iedarbības iekšķīgi lietojamās sistēmas (OROS), šīs zāles lietojot kopā, neietekmē citu zāļu farmakokinētiku.

Lisdeksamfetamīna dimezilāts

Zāļu mijiedarbības pētījumā guanfacīna lietošana kopā ar lisdeksamfetamīna dimezilātu guanfacīna maksimālo koncentrāciju plazmā paaugstināja par 19%, bet iedarbību (AUC) pastiprināja par 7%. Nav paredzams, ka šādas nelielas izmaiņas būtu klīniski nozīmīgas. Šajā pētījumā ietekmi uz d-amfetamīna iedarbību pēc guanfacīna lietošanas kopā ar lisdeksamfetamīna dimezilātu nenovēroja.

Mijiedarbība ar uzturu

Guanfacīnu nedrīkst lietot kopā ar ēdienu ar augstu tauku saturu pastiprinātas iedarbības dēļ, jo pierādīts, ka ēdiens ar augstu tauku saturu nozīmīgi ietekmē guanfacīna uzsūkšanos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Grūtniecība

Dati par guanfacīna lietošanu grūtniecības laikā ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Intuniv grūtniecības laikā un sievietēm reproduktīvā vecumā, neizmantojot kontracepcijas līdzekļus, lietot nav ieteicams.

Barošana ar krūti

Nav zināms, vai guanfacīns un tā metabolīti izdalās cilvēka pienā.

Pieejamie farmakodinamiskie un toksikoloģiskie dati dzīvniekiem liecina par guanfacīna un tā metabolītu izdalīšanos pienā (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tāpēc nevar izslēgt risku ar krūti barotam zīdaiņim.

Lēmums pārtraukt barošanu ar krūti vai pārtraukt un/vai atturēties no terapijas ar guanfacīnu jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas ieguvumu bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

Fertilitāte

Dati par guanfacīna lietošanas ietekmi uz fertilitāti cilvēkam ir ierobežoti vai nav pieejami.

Pētījumi ar dzīvniekiem liecina par ietekmi uz tēviņu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Guanfacīns var mēreni vai būtiski ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Guanfacīns var izraisīt reiboni un miegainību. Šāda iedarbība rodas galvenokārt ārstēšanās sākumā, turpinot ārstēšanos, tā var būt retāk vērojama. Novērota arī sinkope. Pacienti jābrīdina par šādu iespējamo iedarbību un, ja viņiem rodas šāda iedarbība, jāiesaka izvairīties no šīm darbībām (skatīt 4.4. apakšpunktu).

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās blakusparādības ir miegainība (40,6%), galvassāpes (27,4%), nogurums (18,1%), sāpes vēdera augšdaļā (12,0%) un sedācija (10,2%). Visbiežāk novērotās būtiskās blakusparādības ir hipotensija (3,2%), ķermeņa masas palielināšanās (2,9%), bradikardija (1,5%) un sinkope (0,7%). Blakusparādības – miegainība un sedācija – pārsvarā radās ārstēšanās sākumā, parasti tās var ilgt 2–3 nedēļas, bet dažos gadījumos ilgāk.

Nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā

Nākamajā tabulā apkopotas visas blakusparādības no klīniskajiem pētījumiem un spontānajiem ziņojumiem. Visas blakusparādības no pēcreģistrācijas pieredzes ir *kursīvā*.

Tālāk izmantotās biežuma terminoloģijas definīcijas:

ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $< 1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $< 1/100$), reti ($\geq 1/10\,000$ līdz $< 1/1000$), ļoti reti ($< 1/10\,000$) un nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības	
Orgānu/sistēmu klase	Biežuma kategorija
Blakusparādība	
Imūnās sistēmas traucējumi	
Paaugstināta jutība	Retāk
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
Samazināta ēstgriba	Bieži
Psihiskie traucējumi	
Depresija	Bieži
Trauksme	Bieži
Emocionālā labilitāte	Bieži
Bezmiegs	Bieži
Nakts miegs ar pārtraukumiem	Bieži
Nakts murgi	Bieži

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības	
Orgānu/sistēmu klase	Biežuma kategorija
Blakusparādība	
Satraukums	Retāk
Agresija	Retāk
Halucinācijas	Retāk
Nervu sistēmas traucējumi	
Miegainība	Ļoti bieži
Galvassāpes	Ļoti bieži
Sedācija	Bieži
Reibonis	Bieži
Letarģija	Bieži
Krampji	Retāk
Sinkope/samaņas zudums	Retāk
Posturāls reibonis	Retāk
Hipersomnija	Reti
Sirds funkcijas traucējumi	
Bradikardija	Bieži
Pirmās pakāpes atrioventrikulāra blokāde	Retāk
Tahikardija	Retāk
Sinusa aritmija	Retāk
Asinsvadu sistēmas traucējumi	
Hipotensija	Bieži
Ortostatiska hipotensija	Bieži
Bālums	Retāk
Hipertensija	Reti
Hipertensīva encefalopātija	Ļoti reti
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
Astma	Retāk
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
Sāpes vēderā	Ļoti bieži
Vemšana	Bieži
Caureja	Bieži
Slikta dūša	Bieži
Aizcietējums	Bieži
Diskomforts vēderā/kuņģī	Bieži
Sausums mutē	Bieži
Dispepsija	Retāk
Ādas un zemādas audu bojājumi	
Izsitumi	Bieži
Nieze	Retāk
Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi	
Enurēze	Bieži
Polakiūrija	Retāk
Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības	
Erektīlā disfunkcija	Nav zināmi

4. tabula. Nevēlamās blakusparādības	
Orgānu/sistēmu klase	Biežuma kategorija
Blakusparādība	
Vispārēji traucējumi un stāvoklis ievadīšanas vietā	
Nogurums	Ļoti bieži
Uzbudināmība	Bieži
Astēnija	Retāk
Sāpes krūtīs	Retāk
Savārgums	Reti
Izmeklējumi	
Asinsspiediena pazemināšanās	Bieži
Ķermeņa masas pieaugums	Bieži
Asinsspiediena paaugstināšanās	Retāk
Sirdsdarbības frekvences palēnināšanās	Retāk
Alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās	Retāk

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Miegainība/sedācija, hipotensija, bradikardija un sinkope

Visaptverošā ar guanfacīnu ārstēto pacientu kopumā miegainība radās 40,6%, bet sedācija – 10,2% ar guanfacīnu ārstēto pacientu. Bradikardija radās 1,5%, hipotensija – 3,2%, bet sinkope – 0,7% visu ar guanfacīnu ārstēto pacientu. Miegainības/sedācijas un hipotensijas sastopamība visievērojamākā bija pirmajās dažās ārstēšanās nedēļās, pēc tam tā pakāpeniski samazinājās.

Ietekme uz augumu, ķermeņa masu un ķermeņa masas indeksu (KMI)

Rūpīga ķermeņa masas kontrole liecina, ka bērniem un pusaudžiem, kas pētījumā lietoja guanfacīnu (proti, ārstējās 7 dienas nedēļā visu gadu), pēc vecuma un dzimuma normalizētā vidējā KMI procentile mainījās salīdzinājumā ar sākumstāvokli: 4,3 1 gada laikā (vidējā procentile sākumstāvoklī un pēc 12 mēnešiem bija attiecīgi 68,3 un 73,1). Tātad parastajā uzraudzībā jāietilpst auguma, ķermeņa masas un KMI uzraudzībai ārstēšanas sākumā un ik pēc 3 mēnešiem pirmajā gadā, pēc tam ik pēc 6 mēnešiem, ņemot vērā klīnisko vērtējumu un aizpildot augšanas tabulu.

Rūpīgs QT/QTc pētījums

Tūlītējas iedarbības guanfacīna 2 devu līmeņu (4 mg un 8 mg) ietekmi uz QT intervālu novērtēja dubultaklā, randomizētā, ar placebo un aktīvo vielu kontrolētā, krusteniskā pētījumā veseliem pieaugušajiem. Vidējā QTc šķietamu pagarināšanos novēroja abām devām. Šai atradei nav zināmas klīniskas nozīmības.

II–III fāzes randomizētos, dubultaklos monoterapijas pētījumos QTc intervāla pagarināšanās, kas salīdzinājumā ar sākumstāvokli mainījās par vairāk nekā 60 ms pēc Fridericija (*Fridericia*) formulas un pēc Bazeta formulas (*Bazett*), attiecīgais pieaugums bija 0 (0,0%) un 2 (0,3%) pacientiem placebo grupā un 1 (0,1%) un 1 (0,1%) pacientiem guanfacīna grupā. Šīs atrades klīniskā nozīmība nav skaidra.

Asinsspiediena un sirdsdarbības ātruma palielinājums pēc guanfacīna lietošanas pārtraukšanas
Pēc guanfacīna lietošanas pārtraukšanas var paaugstināties asinsspiediens un paātrināties pulss. Pēcregistrācijas pieredzē ļoti reti ziņots par hipertensīvu encefalopātiju pēc pēkšņas guanfacīna lietošanas pārtraukšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Efektivitātes uzturēšanas pētījumā bērniem un pusaudžiem pēc guanfacīna lietošanas pārtraukšanas tika novērota vidējā sistoliskā un diastoliskā asinsspiediena paaugstināšanās par attiecīgi aptuveni 3 mmHg un 1 mmHg virs sākuma rādītājiem. Tomēr atsevišķām personām var būt lielāka paaugstināšanās nekā atspoguļots vidējās izmaiņās. Dažām personām tika novērota asinsspiediena paaugstināšanās novērošanas perioda beigās 3 līdz 26 nedēļu diapazonā pēc pēdējās devas (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

Pieauguši pacienti

Guanfacīns nav pētīts pieaugušajiem ar UDHS.

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Pārdozēšanas pazīmes un simptomi var būt, piemēram, hipotensija, sākotnēja hipertensija, bradikardija, letargija un elpošanas nomākums. Ar guanfacīna pārdozēšanu, 3 reizes pārsniedzot ieteicamo dienas devu, saistīta arī hemodinamiskā nestabilitāte. Guanfacīna pārdozēšanas pārvaldībā jāiekļauj uzraudzība, lai konstatētu šādas pazīmes un simptomus, un to ārstēšana.

Pediatriskie pacienti (bērni un pusaudži vecumā no 6 līdz 17 gadiem ieskaitot), kam rodas letargija, jānovēro, vai neveidojas smagāka toksicitāte, tostarp koma, bradikardija un hipotensija, līdz 24 stundām, jo iespējams aizkavēts šo simptomu sākums.

Pārdozēšanas ārstēšanā var ietilpt kuņģa skalošana, ja to veic drīz pēc zāļu norīšanas. Uzsūkšanās ierobežošanā var noderēt aktivētā ogle. Guanfacīns klīniski nozīmīgā daudzumā (2,4%) nav dializējams.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: antihipertensīvi līdzekļi, antiadrenerģiski līdzekļi, centrālas darbības, ATK kods: C02AC02.

Darbības mehānisms

Guanfacīns ir selektīvs α_{2A} adrenoreceptora agonists, jo tam ir 15–20 reizes augstāka afinitāte pret šo receptora apakštipu nekā pret α_{2B} vai α_{2C} apakštipu. Guanfacīns nav stimulators. Guanfacīna darbības veids UDHS gadījumā nav pilnībā pierādīts. Preklīniskā izpēte liecina, ka guanfacīns modulē signālu pārvadi prefrontālajā garozā un bazālajos ganglijos, tieši pārveidojot noradrenalīna sinaptisko pārvadi pie α_{2A} adrenoreceptoriem.

Farmakodinamiskā iedarbība

Guanfacīns ir antihipertensīvs līdzeklis. Stimulējot α_{2A} adrenoreceptorus, guanfacīns mazina simpātisko nervu impulsus no vazomotorā centra uz sirdi un asinsvadiem. Tādējādi mazinās perifēro asinsvadu pretestība un asinsspiediens, kā arī sirds darbības frekvence.

Klīniskā efektivitāte un drošums

Guanfacīna iedarbība UDHS ārstēšanā pārbaudīta 5 kontrolētos pētījumos bērniem un pusaudžiem (6-17 gadi), 3 īslaicīgos kontrolētos pētījumos 6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, 1 īslaicīgā kontrolētā pētījumā 13–17 gadus veciem pusaudžiem un 1 randomizētā atcelšanas pētījumā 6-17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem; visi šie pacienti atbilda DSM-IV-TR UDHS kritērijiem. Vairums pacientu sasniedza optimālu devu 0,05–0,12 mg/kg/dienā.

Trīs simti trīsdesmit septiņus 6–17 gadus vecus pacientus novērtēja pivotālā 3. fāzes pētījumā SPD 503-316, kurā izvērtēja vienas devas dienā (bērniem: 1–4 mg/dienā, pusaudžiem: 1–7 mg/dienā) drošumu un efektivitāti. Šajā 12 nedēļu (6–12 gadi) vai 15 nedēļu (13–17 gadi) ilgajā randomizētajā, dubultaklajā, paralēlu grupu, izmantojot salīdzinājuma placebo un aktīvo vielu (atomoksetīnu), devas titrēšanas pētījumā guanfacīna iedarbīgums uz UDHS simptomiem bija nozīmīgi lielāks nekā placebo, tā pamatā ir pētnieka novērtējums UDHS novērtējuma skalā (UDHS-NS). UDHS novērtējuma skala ir UDHS pamata simptomu novērtēšanas līdzeklis. Primārā mērķa kritērija pētījuma rezultāti ir apkopoti 5. tabulā.

5. tabula. Pētījuma SPD503-316 primārās efektivitātes kopsavilkums: UDHS-NS-IV

Ārstēšanas grupas	Skaitis	Sākmstāvokļa UDHS-NS-IV (SN)	Izmaiņas kopš sākmstāvokļa (SN)	Atšķirības salīdzinājumā ar placebo (95% TI) <i>Efeka lielums</i>	Pacienti, kam bija atbildes reakcija	Atšķirības salīdzinājumā ar placebo (95% TI)
Guanfacīns	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)
Atomoksetīns	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

Sekundāro mērķa kritēriju rezultāti atbilda primārā mērķa kritērija rezultātiem. To pacientu procentuālā attiecība, kas atbilda atbildes reakcijas kritērijiem (UDHS-NS-IV kopējā punktu skaita samazinājums par $\geq 30\%$ salīdzinājumā ar sākmstāvokli un CGI-I vērtība 1 vai 2), bija 64,3% guanfacīna grupā, 55,4% atomoksetīna grupā un 42,3% placebo grupā. Guanfacīns arī nozīmīgi uzlaboja mācīšanos, funkcionēšanu skolā un ģimenē, ko noteica pēc WFIRS-P skalas.

Tika veikts arī 15 nedēļu ilgs, dubultakls, randomizēts, ar placebo kontrolēts, devas optimizēšanas pētījums (SPD503-312) 13–17 gadus veciem pusaudžiem ($n = 314$), lai apstiprinātu guanfacīna (1-7 mg/dienā) efektivitāti, drošumu un panesību UDHS ārstēšanā. Guanfacīns nozīmīgi vairāk uzlaboja UDHS-NS-IV kopējo punktu skaitu salīdzinājumā ar placebo saņēmušajiem pacientiem. Ar guanfacīnu ārstēto pacientu funkcionālais rezultāts bija statistiski nozīmīgi labāks stāvoklis, to noteica pēc smaguma pakāpes klīniskā vispārējā novērtējuma (*clinical global impression of severity – CGI-S*) pētījuma beigās salīdzinājumā ar placebo saņēmušajiem pacientiem. Pārākumu (statistisko nozīmīgumu) pār placebo WFIRS-P skalas sadaļā par ģimeni, skolu un mācīšanos šajā pētījumā nenoteica.

Pētījums SPD503-315 bija 41 nedēļu ilgs efektivitātes uzturēšanas pētījums, kas aptvēra atklātu etapu (līdz 13 nedēļām), kam sekoja dubultakls, ar placebo kontrolēts, randomizēts atcelšanas etaps (līdz 26 nedēļām), pediatriiskajiem pacientiem (bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ieskaitot) ($n = 526$ atklātajā etapā un $n = 315$ dubultaklajā, randomizētajā atcelšanas etapā), kurā izvērtēja guanfacīna vienas devas dienā (bērniem: 1–4 mg/dienā, pusaudžiem: 1–7 mg/dienā) efektivitāti, drošumu un panesību UDHS ārstēšanā. Guanfacīns bija pārāks par placebo ilglaicīgajā ārstēšanas uzturēšanā bērniem un pusaudžiem ar UDHS, ko noteica pēc kumulatīvām nesekmīgām ārstēšanām (49,3% ar guanfacīnu, 64,9% placebo, $p = 0,006$). Nesekmīga ārstēšana bija definēta kā UDHS-NS-IV kopējā punktu skaita pieaugums par $\geq 50\%$ un CGI-S punktu skaita pieaugums par ≥ 2 punktiem salīdzinājumā ar attiecīgo punktu skaitu dubultaklajā sākotnējā vizītē. Dubultaklās ārstēšanas beigās nozīmīgi lielāka daļa pacientu guanfacīna grupā salīdzinājumā ar placebo grupu bija normāli vai robežstāvokļa psihiski slimi, to noteica pēc smaguma pakāpes klīniskā vispārējā

novērtējuma (CGI-S), kur ietilpst funkcionēšanas novērtējums. Pārākumu (statistisko nozīmīgumu) pār placebo WFIRS-P skalas sadaļā par ģimeni, skolu un mācīšanos šajā pētījumā konsekventi nenoteica.

Līdzīgus guanfacīna efektivitātes rezultātus UDHS ārstēšanā konstatēja 2 randomizētos, dubultaklos, ar placebo kontrolētos, fiksētas devas (diapazons 1–4 mg/dienā) monoterapijas pētījumos pediatriiskajiem pacientiem (bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ieskaitot). Pētījums SPD503-301 un SPD503-304 bija attiecīgi 8 un 9 nedēļas ilgs, tos abus veica Amerikas Savienotajās Valstīs. Guanfacīns salīdzinājumā ar placebo nozīmīgi vairāk uzlaboja UDHS novērtējuma skalas (UDHS-NS-IV) punktu skaita izmaiņas no sākumstāvokļa līdz galīgajam ārstēšanas novērtējumam abos pētījumos (mazāko kvadrātu vidējā diapazonā placebo pielāgotais samazinājums no 5,4 uz 10,0, $p < 0,02$).

Pētījumu SPD503-314 veica 6–12 gadus veciem bērniem, kurā novērtēja guanfacīna vienas devas dienā (1–4 mg), ko lietoja no rīta vai vakarā, efektivitāti. Tas bija dubultakls, randomizēts, ar placebo kontrolēts, devas optimizēšanas pētījums, kas ilga 9 nedēļas un ko veica Amerikas Savienotajās Valstīs un Kanādā. UDHS simptomus novērtēja kā UDHS novērtējuma skalas (UDHS-NS-IV) kopējā punktu skaita izmaiņas no sākumstāvokļa līdz 8. nedēļai (galīgais ārstēšanas novērtējums). Guanfacīns radītais uzlabojums salīdzinājumā ar placebo neatkarīgi no lietošanas laika (no rīta vai vakarā) bija nozīmīgi lielāks (placebo pielāgotā mazāko kvadrātu vidējā atšķirība -9,4 un -9,8, lietojot attiecīgi no rīta un vakarā, $p < 0,001$).

Lietošana kopā ar psihostimulatoriem

Iedarbību, lietojot kopā ar psihostimulatoriem, pārbaudīja papildu pētījumā pacientiem, kam bija daļēja atbildes reakcija uz psihostimulatoriem. Tas bija dubultakls, randomizēts, ar placebo kontrolēts, daudzcentru, devas optimizēšanas 9 nedēļas ilgs pētījums. Tajā bija paredzēts novērtēt guanfacīna (1, 2, 3 un 4 mg/dienā) efektivitāti un drošumu, lietojot kopā ar ilgstošas darbības psihostimulatoriem (amfetamīnu, lisdeksamfetamīnu, metilfenidātu, deksametilfenidātu), 6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar UDHS diagnozi un suboptimālu, daļēju atbildes reakciju uz psihostimulatoriem. Suboptimāla atbildes reakcija bija definēta kā UDHS-NS-IV kopējais punktu skaits ≥ 24 un CGI-S punktu skaits ≥ 3 atlases laikā un pētījuma sākumā. Primārais efektivitātes novērtējums bija UDHS-NS-IV kopējais punktu skaits.

Rezultāti parādīja, ka pacientiem, ko ārstēja ar papildu guanfacīnu, UDHS-NS-IV uzlabojās vairāk nekā pacientiem, ko ārstēja ar papildu placebo (20,7 (12,6) punkti un 15,9 (11,8); atšķirība: 4,9 (95% TI 2,6, 7,2). Atbildes reakcijā uz UDHS-NS-IV atšķirības pēc vecuma nenovēroja.

Pētījums par UDHS ar opozicionāras uzvedības simptomiem

Pētījums SPD503-307 bija 9 nedēļas ilgs, dubultakls, randomizēts, ar placebo kontrolēts, devas optimizēšanas pētījums ar guanfacīnu (1–4 mg/dienā) 6–12 gadus veciem bērniem ar UDHS un opozicionāras uzvedības simptomiem ($n = 217$). Opozicionāras uzvedības simptomus novērtēja kā Konnersa vecākiem paredzētās novērtējuma skalas – pārstrādātās garās veidlapas (*Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form – CPRS-R:L*) opozicionāras uzvedības apakšskalas punktu skaita izmaiņas no sākumstāvokļa līdz pētījuma beigām. Rezultāti rāda statistiski nozīmīgi ($p \leq 0,05$) lielāku CPRS-R:L opozicionāras uzvedības apakšskalas punktu skaita vidējo samazinājumu pētījuma beigās, salīdzinot ar sākumstāvokli (tas liecina par uzlabojumu), guanfacīna grupā salīdzinājumā ar placebo (10,9 un 6,8 punkti attiecīgi guanfacīna un placebo grupā), bet efekta lielums bija 0,6 ($p < 0,001$). Šāds samazinājums nozīmē procentuālu samazinājumu par 56% un 33% attiecīgi guanfacīna un placebo grupā.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Uzsūkšanās

Guanfacīns uzsūcas viegli, maksimālo koncentrācija plazmā sasniedzot apmēram 5 stundas pēc iekšķīgas lietošanas pediatriiskajiem pacientiem (bērniem un pusaudžiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ieskaitot). Pieaugušajiem guanfacīna vidējā iedarbība, salīdzinot ar lietošanu tukšā dūšā, pastiprinājās

($C_{\max} \sim 75\%$ un $AUC \sim 40\%$), ja guanfacīnu lietoja kopā ar maltīti ar augstu tauku saturu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Izkliede

Guanfacīns mēreni saistās ar plazmas proteīniem (apmēram 70%) neatkarīgi no aktīvās vielas koncentrācijas.

Biotransformācija

Guanfacīns metabolizējas oksidācijas ceļā, iesaistoties CYP3A4/5, pēc tam notiek II fāzes sulfatizācijas un glikuronidācijas reakcijas. Galvenais cirkulējošais metabolīts ir 3-OH-guanfacīna sulfāts, kam trūkst farmakoloģiskās aktivitātes.

Guanfacīns ir CYP3A4 un CYP3A5 substrāts, tā iedarbību ietekmē CYP3A4 un CYP3A5 induktori un inhibitori. Cilvēka aknu mikrosomās guanfacīns nenomāca pārējo galveno citohroma P450 izoenzīmu (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 vai CYP3A5) darbību; nav arī paredzams, ka guanfacīns būs CYP3A, CYP1A2 un CYP2B6 inhibitors.

Transportvielas

Pamatojoties uz *in vitro* pētījumiem, guanfacīns ir OCT1 un OCT2 substrāts, bet nav BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 vai MATE2 substrāts. Guanfacīns nav BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 vai MATE2K inhibitors, bet ir MATE1 inhibitors, un maksimālās koncentrācijās vārtu vēnā var būt OCT1 inhibitors.

Eliminācija

Guanfacīns tiek izvadīts caur nierēm filtrācijas un aktīvas sekrēcijas ceļā un caur aknām. Aktīvā nieru sekrēcijā iesaistās organisku katjonu transportieris OCT2. Vismaz 50% guanfacīna tiek izvadīti caur aknām. Izvadīšana caur nierēm ir galvenais eliminācijas ceļš (80%), primārā aktīvā viela veido 30% no radioaktīvajiem savienojumiem urīnā. Galvenie metabolīti urīnā bija 3-hidroksiguanfacīna glikuronīds, guanfacīna dihidrodiols, 3-hidroksiguanfacīna sulfāts. Guanfacīna eliminācijas pusperiods ir apmēram 18 stundas.

Guanfacīna farmakokinētika bērnu (6–12 gadi) un pusaudžu (13–17 gadi) vecuma UDHS pacientiem un veseliem pieaugušiem brīvprātīgajiem ir līdzīga.

Īpašas pacientu grupas

Pētījumi ar guanfacīnu par 6 gadiem jaunākiem bērniem ar UDHS nav veikti.

Guanfacīna sistēmiskā iedarbība vīriešiem un sievietēm, lietojot tādu pašu mg/kg devu, ir līdzīga.

Formāli farmakokinētikas pētījumi rasēm nav veikti. Nav nekādu pierādījumu, ka etniskā izcelsme ietekmētu guanfacīna farmakokinētiku.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

78 nedēļas ilgos pētījumos pelēm ar devām līdz 10 mg/kg/dienā kancerogēnu guanfacīna iedarbību nenovēroja. Žurku tēviņiem, kas 102 nedēļas saņēma 5 mg/kg/dienā guanfacīna, nozīmīgi biežāk novēroja aizkuņģa dziedzera saliņu adenomas, taču mātītēm to nenovēroja. Klīniskā nozīmība nav zināma.

Dažādos testu modeļos, tostarp Eimsa (Ames) testā un *in vitro* hromosomu aberācijas testā, guanfacīns nebija genotoksisks.

Dzīvniekiem (žurkām, suņiem) novērotā vispārējā toksicitāte, saņemot guanfacīnu, bija, piemēram, nekoriģēta QT intervāla pagarināšanās (sirds), atrofiska liesa un balto asins šūnu skaita samazināšanās, ietekme uz aknām – tostarp bilirubīna un ALAT līmeņa paaugstināšanās, zarnu kairinājums un iekaisums, kreatinīna un urīnvielas slāpekļa līmeņa asinīs paaugstināšanās (nieres), tikai žurkām un pelēm radzenes apduļķošanās (acis), alveolu makrofāgu infiltrācija un pneimonīts, un spermatoģenēzes pasliktināšanās.

Fertilitātes pētījumā žurku mātītēm, saņemot līdz 22 reizes par cilvēkam ieteikto maksimālo devu lielāku devu pēc mg/m² principa, kaitīgu ietekmi nenovēroja.

Tēviņu fertilitāti ietekmēja 8 mg/kg/dienā – mazākā pārbaudītā deva, kas atbilst 10,8 reizes par cilvēkam ieteikto maksimālo devu 0,12 mg/kg lielākai devai pēc mg/m² principa. Salīdzinājums ar klīnisko iedarbību cilvēkam nebija iespējams, jo nav pienācīgu toksikokinētisku datu.

Mātes toksicitātes gadījumā guanfacīnam bija toksiska ietekme uz embrija/augļa attīstību pelēm un žurkām (NOAEL 0,5 mg/kg/dienā) un trušiem (NOAEL 3,0 mg/kg/dienā). Salīdzinājums ar klīnisko iedarbību cilvēkam nebija iespējams, jo nav pienācīgu toksikokinētisku datu.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Hipromeloze 2208
Metakrilskābes etilakrilāta kopolimērs
Laktozes monohidrāts
Povidons
A tipa krospovidons
Mikrokristāliskā celuloze
Koloidāls bezūdens silīcija dioksīds
Nātrija laurilsulfāts
Polisorbāts 80
Fumārskābe
Glicerīna dibehenāts

3 mg un 4 mg ilgstošās darbības tabletēs arī ietilpst:

Indigo karmīna alumīnija laka (E 132)
Dzeltenais dzelzs oksīds (E 172)

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Blisteru plāksnītes veido 2 slāņi: caurspīdīga termiski veidojama stingra plēvīte no PHTFE uz PVH pamata un tai pielīmēta izspiežama alumīnija folija. Blisteri ir kartona kastītēs.

Intuniv 1 mg ilgstošās darbības tablešu
iepakošanas lielums: 7 vai 28 tabletes.

Intuniv 2 mg ilgstošās darbības tablešu
iepakošanas lielums: 7, 28 vai 84 tabletes.

Intuniv 3 mg ilgstošās darbības tablešu
iepakošanas lielums: 28 vai 84 tabletes.

Intuniv 4 mg ilgstošās darbības tablešu
iepakošanas lielums: 28 vai 84 tabletes.

Visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

Intuniv 1 mg ilgstošās darbības tablete

EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg ilgstošās darbības tablete

EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg ilgstošās darbības tablete

EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg ilgstošās darbības tablete

EU/1/15/1040/008-009

9. PIRMĀS REGISTRĀCIJAS/PĀRREGISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2015. gada 17. septembris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 25. jūnijs

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātajā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.
- Saistības veikt pēcreģistrācijas pasākumus

Reģistrācijas apliecības īpašniekam noteiktā laika periodā jāveic turpmāk norādītie pasākumi.

Apraksts	Izpildes termiņš
SHP503-401: lai izpētītu Intuniv ilgstošas lietošanas drošumu (īpaši ietekmi	Pētījuma gala

Apraksts	Izpildes termiņš
uz neirokognitīvo funkciju) 6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem ar UDHS, RAĪ, ievērojot apstiprinātu protokolu, jāveic salīdzinošais drošuma pētījums un jāiesniedz tā rezultāti.	ziņojuma iesniegšana: 2028. gada 31. janvāris

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Intuniv 1 mg ilgstošās darbības tabletes
Guanfacine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur guanfacīna hidrochlorīdu, kas atbilst 1 mg guanfacīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi. Plašāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 ilgstošās darbības tabletes
28 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Tablete jānorij vesela. Nesakošļāt, nesadalīt un nesasmalcināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1040/001 7 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/15/1040/002 28 ilgstošās darbības tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Intuniv 1 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Intuniv 1 mg ilgstošās darbības tabletes

Guanfacine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (kā MA logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Intuniv 2 mg ilgstošās darbības tabletes
Guanfacine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur guanfacīna hidrochlorīdu, kas atbilst 2 mg guanfacīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi. Plašāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

7 ilgstošās darbības tabletes
28 ilgstošās darbības tabletes
84 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Tablete jānorij vesela. Nesakošļāt, nesadalīt un nesasmalcināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1040/003 7 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/15/1040/004 28 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/15/1040/005 84 ilgstošās darbības tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Intuniv 2 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Intuniv 2 mg ilgstošās darbības tabletes

Guanfacine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (kā MA logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Intuniv 3 mg ilgstošās darbības tabletes
Guanfacine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur guanfacīna hidrochlorīdu, kas atbilst 3 mg guanfacīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi. Plašāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 ilgstošās darbības tabletes
84 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Tablete jānorij vesela. Nesakošļāt, nesadalīt un nesasmalcināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1040/006 28 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/15/1040/007 84 ilgstošās darbības tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Intuniv 3 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES BLISTERI

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Intuniv 3 mg ilgstošās darbības tabletes

Guanfacine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS
--

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (kā MA logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

KASTĪTE

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Intuniv 4 mg ilgstošās darbības tabletes
Guanfacine

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra tablete satur guanfacīna hidrochlorīdu, kas atbilst 4 mg guanfacīna.

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur arī laktozi. Plašāku informāciju skatiet lietošanas instrukcijā.

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

28 ilgstošās darbības tabletes
84 ilgstošās darbības tabletes

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.

Iekšķīgai lietošanai.

Tablete jānorij vesela. Nesakošļāt, nesadalīt un nesasmalcināt.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Derīgs līdz

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/15/1040/008 28 ilgstošās darbības tabletes
EU/1/15/1040/009 84 ilgstošās darbības tabletes

13. SĒRIJAS NUMURS

Sērija

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Intuniv 4 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ BLISTERA VAI PLĀKSNĪTES
BLISTERI**

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Intuniv 4 mg ilgstošās darbības tabletes

Guanfacine

2. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch (kā MA logotips)

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

Der. līdz

4. SĒRIJAS NUMURS

Sēr.

5. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Intuniv 1 mg ilgstošās darbības tabletes

Intuniv 2 mg ilgstošās darbības tabletes

Intuniv 3 mg ilgstošās darbības tabletes

Intuniv 4 mg ilgstošās darbības tabletes

Guanfacine

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsei.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.
- Šī lietošanas instrukcija uzrakstīta tā, it kā to lasītu cilvēks, kas lieto zāles. Ja zāles dodat savam bērnam, „Jūs” aizstājiet ar „jūsu bērns”.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Intuniv un kādam nolūkam tās/to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Intuniv lietošanas
3. Kā lietot Intuniv
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Intuniv
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Intuniv un kādam nolūkam tās/to lieto

Kas ir Intuniv

Intuniv satur aktīvo vielu guanfacīnu. Šīs zāles pieder zāļu grupai, kas ietekmē smadzeņu darbību. Šīs zāles var palīdzēt uzlabot Jūsu uzmanību un koncentrēšanos un padarīt Jūs mazāk impulsīvus un hiperaktīvus.

Kādam nolūkam Intuniv lieto

Šīs zāles lieto uzmanības deficīta un hiperaktivitātes sindroma (UDHS) ārstēšanai 6–17 gadus veciem bērniem un pusaudžiem, kam pašreiz lietotie stimulatori nav piemēroti un/vai pašreiz lietotās zāles pietiekami nekontrolē UDHS simptomus.

Šīs zāles tiek dotas kā daļa no terapijas shēmas, kurā parasti ietilpst:

- psiholoģiskā terapija;
- izglītojošā terapija;
- sociālā terapija.

Par UDHS

Cilvēkiem ar UDHS ir grūti:

- mierīgi nosēdēt;
- koncentrēties.

UDHS var radīt problēmas ikdienas dzīvē. Bērniem un jauniešiem ar UDHS var būt grūtības mācīties un pildīt mājas darbus. Iespējams, viņiem ir grūti labi uzvesties mājās, skolā vai citās vietās.

2. Kas Jums jāzina pirms Intuniv lietošanas

Nelietojiet Intuniv šādos gadījumos:

- ja Jums ir alerģija pret guanfacīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu:

- ja Jums ir zems vai augsts asinsspiediens, sirdsdarbības traucējumi vai kādam ģimenē ir bijuši sirdsdarbības traucējumi;
- ja nesen esat zaudējis samaņu;
- ja Jums ir pašnāvnieciskas domas vai sajūtas;
- ja Jums ir kāds cits psihiatriskais stāvoklis.

Konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu, ja lietojat šīs zāles un:

- Jums ir agresīvas domas vai Jūsu uzvedība kļūst agresīva; vai
- Jums ir pašnāvnieciskas domas vai sajūtas.

Lietojot ilgstoši, Intuniv var ietekmēt Jūsu ķermeņa masu un augumu, tāpēc ārsts uzraudzīs Jūsu augšanu.

Nepārtrauciet lietot Intuniv, nekonsultējoties ar ārstu. Ja pēkšņi pārtrauksiet lietot Intuniv, Jums var rasties tādi atcelšanas simptomi kā paātrināta sirdsdarbība un paaugstināts asinsspiediens (skatīt 4. punktu).

Ja kāds no šiem stāvokļiem attiecas uz Jums (vai Jūs neesat pārliecināts), pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas jādara tāpēc, ka šīs zāles var pastiprināt šīs problēmas. Ārsts regulāri Jūs uzraudzīs, lai zinātu, kā šīs zāles Jūs ietekmē.

Bērni (jaunāki par 6 gadiem) un pieaugušie (no 18 gadu vecuma)

Šīs zāles nedrīkst lietot par 6 gadiem jaunāki bērni un pieaugušie no 18 gadu vecuma, jo nav zināms, vai tās darbojas un vai ir droši lietojamas.

Pārbaudes, ko veiks ārsts, kad lietosiet Intuniv

Pirms sāksiet lietot šīs zāles, ārsts veiks pārbaudes, lai pārliecinātos, kas šo zāļu lietošana Jums ir droša un ka tās Jums palīdzēs. Šo zāļu lietošanas laikā ārsts šīs pārbaudes veiks atkārtoti katru nedēļu zāļu lietošanas sākumā, pēc devas pielāgošanas un vismaz ik pēc 3 mēnešiem pirmajā gadā, pēc tam – vismaz divreiz gadā. Šīs pārbaudes var būt, piemēram, šādas:

- asinsspiediens un sirdsdarbības frekvence, kā arī citi sirds izmeklējumi, ja nepieciešams;
- Jūsu atbildes reakcija uz ārstēšanos, īpaši tad, ja tās dēļ jūtaties miegains vai snaudulīgs;
- Jūsu augums un ķermeņa masa.

Ja pēc šo zāļu lietošanas apmēram 6 nedēļas nejutaties labāk vai jūtaties sliktāk un ļoti miegains vai snaudulīgs, Jums jākonsultējas ar ārstu. Iespējams, ārsts vēlēšies pārskatīt ārstēšanu.

Citas zāles un Intuniv

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas jā dara tāpēc, ka Intuniv un dažas citas zāles var ietekmēt viena otru.

Īpaši pastāstiet ārstam vai farmaceitam, ja lietojat kādas no šādām zālēm:

- zāles, kas pazemina asinsspiedienu (antihipertensīvus līdzekļus);
- zāles epilepsijas ārstēšanai, piemēram, valproiskābi;
- zāles, kas padara Jūs miegainu (sedatīvus līdzekļus);
- zāles garīgās veselības traucējumu ārstēšanai (benzodiazepīnus, barbiturātus un antipsihotiskus līdzekļus);
- zāles, kas var ietekmēt to, kā Intuniv izdalās caur aknām (skatīt nākamo tabulu).

Zāles	Ārstē
Aprepitants	Sliktu dūšu un vertigo
Atazanavīrs, efavirenzs, etravirīns, fosamprenavīrs, indinavīrs, nevirapīns, ritonavīrs, sahinavīrs	HIV infekciju
Ciprofloksacīns, hloramfenikols, klaritromicīns, eritromicīns, rifabutīns, rifampicīns, telitromicīns	Bakteriālas infekcijas
Flukonazols, itraconazols, posakonazols, ketokonazols	Sēnīšu infekcijas
Krizotinibs, imatinibs	Vēzi
Diltiazems, verapamils	Sirds un asinsvadu slimības
Boceprevīrs, telaprevīrs	Vīrusu hepatītu
Suboksons	Atkarību no vielām
Bosentāns	Sirds un asinsvadu slimības (piemēram, plaušu asinsvadu sašaurināšanos)
Karbamazepīns, okskarbazepīns, fenobarbitāls, fenitoīns, primidons	Izmanto epilepsijas kontrolei.
Modafinils	Stimulē modrību; izmanto miega traucējumu ārstēšanai.
Asinszāle	Ārstniecisko augu preparāts, ko izmanto depresijas ārstēšanai.

Ja kāds no šiem stāvokļiem attiecas uz Jums vai Jūs neesat pārliecināts, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Intuniv kopā ar uzturu, dzērienu un alkoholu

- Nelietojiet šīs zāles kopā ar treknu ēdienu (piemēram, brokastis ar augstu tauku saturu), jo tas var ietekmēt šo zāļu darbības veidu.
- Nedzeriet greipfrūtu sulu kopā ar šīm zālēm, jo tas var ietekmēt šo zāļu darbības veidu.
- Lietojot šīs zāles, nedzeriet alkoholu, jo tas var Jūs padarīt miegainu vai snaudulīgu.

Grūtniecība un barošana ar krūti

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

- Nelietojiet šīs zāles, ja Jūs esat grūtniece vai neizmantojat kontracepcijas līdzekļus. Nav zināms, vai Intuniv ietekmēs nedzimušu bērnu.
- Intuniv lietošanas laikā nebarojiet bērnu ar krūti, ja vien ārsts nav ieteicis to darīt.

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Šo zāļu lietošanas laikā, īpaši ārstēšanās sākumā, Jums var būt reibonis un miegainība, kas var ilgt 2-3 nedēļas, iespējams, ilgāk. Ja tā notiek, nevadiet transportlīdzekļus, nebrauciet ar velosipēdu, nelietojiet darbarīkus un neapkalpoiet mehānismus, kā arī neveiciet darbības, kas var izraisīt traumu, kamēr nav noskaidrojies, kā šīs zāles Jūs ietekmē. Ziņots arī par ģīboni, taču tā nav bieži vērojama blakusparādība.

Intuniv satur laktozi.

Laktoze ir cukura paveids. Ja ārsts Jūs ir informējis par noteiktu cukuru nepanesību vai nesagremojamību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu.

Intuniv satur nātriju.

Šīs zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā tabletē, — būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

3. Kā lietot Intuniv

Ārstēšana sāksies attiecīga bērnības un/vai pusaudžu uzvedības traucējumu speciālista uzraudzībā.

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts vai farmaceits Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam.

Ārstēšanas procesā ārsts rūpīgi uzraudzīs, kā zāļu lietošanas sākumā un/vai devas pielāgošanas laikā Intuniv Jūs ietekmē.

Cik daudz lietot

- Sākumā ārsts Jums nozīmēs 1 mg dienā. Ārsts Jūsu devu var palielināt atbilstoši Jūsu ķermeņa masai un tam, kā Intuniv iedarbojas, taču ne vairāk kā par 1 mg nedēļā. Devu ārsts var palielināt vēl lēnāk – tas atkarīgs no Jūsu atbildes reakcijas uz ārstēšanos. Ieteicamā uzturošā deva ir 0,05-0,12 mg uz kg ķermeņa masas dienā.
- Ārstēšanās sākumā var nebūt vērojama tūlītēja iedarbība, daži pacienti uzlabojumu var pamanīt pēc pirmās nedēļas, taču var paiet arī ilgāks laiks.
- Jūsu dienas deva būs no 1 līdz 7 mg – tas atkarīgs no vecuma un Jūsu atbildreakcijas uz Intuniv, bet deva nebūs lielāka par 7 mg.

Kā lietot Intuniv

- Šīs zāles jālieto vienreiz dienā no rīta vai vakarā.
- Tās var lietot kopā ar uzturu vai bez tā, bet nelietojiet tās kopā ar trekniem ēdieniem (piemēram, brokastīm ar augstu tauku saturu).
- Tablete jānorij vesela, uzdzerot ūdeni vai citu šķidrumu (bet ne greipfrūtu sulu).
- Tableti nedrīkst salauzt, sasmalcināt vai sakošļāt, tas ietekmēs tabletes darbības veidu. Pastāstiet ārstam, ja nespējat norīt veselu tableti.

Ārstēšanās ilgums

Ja Intuniv jālieto ilgāk par gadu, ārsts uzraudzīs Jūsu atbildes reakciju uz ārstēšanos; ārsts var likt Jums pārtraukt zāļu lietošanu uz kādu laiku; tas var notikt skolas brīvlaikā. Tādējādi varēs uzzināt, vai Jums vēl aizvien ir jālieto šīs zāles.

Ja esat lietojis Intuniv vairāk nekā noteikts

Ja esat lietojis Intuniv vairāk nekā noteikts, nekavējoties konsultējieties ar ārstu vai dodieties uz slimnīcu. Paņemiet līdzi zāļu iepakojumu un pastāstiet ārstam, cik daudz zāļu lietojāt.

Iespējama šāda iedarbība: zems vai augsts asinsspiediens, lēna sirdsdarbība, lēna elpošana, nogurums vai savārgums.

Ja esat aizmirsis lietot Intuniv

Ja esat aizmirsis lietot devu, nogaidiet līdz nākamajai dienai un lietojiet parasto devu.

- Ja esat izlaidis divas vai vairāk devas, konsultējieties ar ārstu, jo Jums var būt jāatsāk Intuniv lietošana ar mazāku devu.
- Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja pārtraucat lietot Intuniv

Nepārtrauciet šo zāļu lietošanu, vispirms nekonsultējoties ar ārstu.

- Ja Jūs pārtrauksiet lietot šīs zāles, var paaugstināties asinsspiediens un paātrināties sirdsdarbība (skatīt tālāk 4. punktu).
- Lai pārtrauktu zāļu lietošanu, ārsts lēni samazinās Intuniv devu, lai mazinātu blakusparādības.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiņiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Ja Jūs uztraucaties, konsultējieties ar ārstu.

Ja šo zāļu lietošanas laikā Jums ir slikta pašsajūta, nekavējoties pastāstiet to kādam pieaugušajam.

Smagas blakusparādības

Ziņots par šādām smagām blakusparādībām: miegainība (sedācija), reibonis (hipotensija), lēna sirdsdarbība (bradikardija), ģībonis vai samaņas zudums (sinkope), nopietna zāļu atcelšanas blakusparādība - augsts asinsspiediens - pēc pēkšņas Intuniv lietošanas pārtraukšanas; var būt tādi simptomi kā galvassāpes, apjukums, nervozitāte, uzbudinājums un trīce (hipertensīva encefalopātija).

Dažu šo blakusparādību iespējamība ir lielāka ārstēšanās sākumā, tās var izzust ārstēšanās gaitā; ja Jums rodas kāda no šīm blakusparādībām, nekavējoties sazinieties ar ārstu.

Citas blakusparādības

Ziņots par šādām blakusparādībām.

Ļoti bieži (var novērot vairāk nekā 1 cilvēkam no 10)

- miegainība
- nogurums
- galvassāpes
- sāpes vēderā

Bieži (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 10)

- sirdsdarbības palēnināšanās
- asinsspiediena pazemināšanās

- nemiers vai aizkaitināmība
- miega traucējumi (bezmiēgs) vai caurs miegs (nakts miegs ar pārtraukumiem), vai nakts murgi
- nomāktība, uztraukums (trauksme) vai garastāvokļa maiņas (emocionālā labilitāte)
- enerģijas trūkums (letarģija)
- ķermeņa masas palielināšanās
- ēstgribas zudums
- sausums mutē
- urīna nesaturēšana (enurēze)
- slikta dūša vai vemšana
- caureja, diskomforta sajūta vēderā vai aizcietējums
- zems asinsspiediens pieceloties (ortostatiska hipotensija)
- izsitumi

Retāk (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 100)

- alerģiska reakcija (paaugstināta jutība)
- sāpes krūtīs
- gremošanas traucējumi (dispepsija)
- apgrūtināta elpošana (astma)
- vājuma sajūta (astēnija)
- bāla ādas krāsa (bālums)
- krampju lēkmes vai konvulsijas
- bieža vajadzība urinēt (polakiūrija)
- satraukums
- agresija
- izmaiņas aknu analīžu rezultātos asinīs (alanīnaminotransferāzes līmeņa paaugstināšanās)
- asinsspiediena paaugstināšanās
- neparasts sirds ritms (sinusa aritmija un pirmās pakāpes atrioventrikulāra blokāde)
- ātra sirdsdarbība (tahikardija)
- palēnināta sirdsdarbība
- reibonis pieceloties (posturāls reibonis)
- ādas nieze
- neesošu lietu redzēšana vai dzirdēšana (halucinācijas)

Reti (var novērot ne vairāk kā 1 cilvēkam no 1000)

- ilgāka gulēšana nekā parasti (hipersomnija)
- augsts asinsspiediens (hipertensija)
- slikta pašsajūta (savārgums)

Ļoti reti (var novērot līdz 1 cilvēkam no 10 000)

- nopietna zāļu atcelšanas blakusparādība pēc pēkšņas Intuniv lietošanas pārtraukšanas ir augsts asinsspiediens; var būt tādi simptomi kā galvassāpes, apjukums, nervozitāte, uzbudinājums un trīce (hipertensīva encefalopātija).

Nav zināmi (sastopamības biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- grūtības sasniegt vai saglabāt erekciju (erektilā disfunkcija).

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Intuniv

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz kastītes pēc „Derīgs līdz” un uz blisteriepakošanas pēc „Der. līdz”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Zālēm nav nepieciešami īpaši uzglabāšanas apstākļi.

Nelietojiet šīs zāles, ja tabletes vai blisteriepakošanas izskatās bojātas.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicācijiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakošanas saturs un cita informācija

Ko Intuniv satur

- Katra 1 mg tablete satur guanfacīna hidrochlorīdu, kas atbilst 1 mg guanfacīna.
- Katra 2 mg tablete satur guanfacīna hidrochlorīdu, kas atbilst 2 mg guanfacīna.
- Katra 3 mg tablete satur guanfacīna hidrochlorīdu, kas atbilst 3 mg guanfacīna.
- Katra 4 mg tablete satur guanfacīna hidrochlorīdu, kas atbilst 4 mg guanfacīna.
- Citas sastāvdaļas ir hipromeloze 2208, metakrilskābes etilakrilāta kopolimērs, laktozes monohidrāts, povidons, A tipa krospovidons, mikrokristāliskā celuloze, koloidāls bezūdens silīcija dioksīds, nātrija laurilsulfāts, polisorbāts 80, fumārskābe, glicerīna dibehenāts.
- 3 mg un 4 mg tabletes satur arī indigo karmīna alumīnija laku (E 132) un dzelteni dzelzs oksīdu (E 172).

Intuniv ārējais izskats un iepakojums

Intuniv ir ilgstošās darbības tablete – tas nozīmē, ka aktīvā viela no tabletes izdalās kādā laika posmā. Tabletes ir iepakojumos pa 7, 28 vai 84, bet visi iepakojuma lielumi tirgū var nebūt pieejami.

- 1 mg ilgstošās darbības tabletes ir apaļas, baltas cietās tabletes, ar iespiestu uzrakstu „1MG” vienā pusē un „503” otrā pusē.
- 2 mg ilgstošās darbības tabletes ir ovālas, baltas cietās tabletes, ar iespiestu uzrakstu „2MG” vienā pusē un „503” otrā pusē.
- 3 mg ilgstošās darbības tabletes ir apaļas, zaļas cietās tabletes, ar iespiestu uzrakstu „3MG” vienā pusē un „503” otrā pusē.
- 4 mg ilgstošās darbības tabletes ir ovālas, zaļas cietās tabletes, ar iespiestu uzrakstu „4MG” vienā pusē un „503” otrā pusē.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks un ražotājs

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu>.