

ANEXO I
RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxneury 1 mg comprimidos de libertação prolongada
Paxneury 2 mg comprimidos de libertação prolongada
Paxneury 3 mg comprimidos de libertação prolongada
Paxneury 4 mg comprimidos de libertação prolongada
Paxneury 5 mg comprimidos de libertação prolongada
Paxneury 6 mg comprimidos de libertação prolongada
Paxneury 7 mg comprimidos de libertação prolongada

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Paxneury 1 mg comprimido de libertação prolongada

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 1 mg de guanfacina.

Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada comprimido contém 41,32 mg de lactose (na forma monohidratada).

Paxneury 2 mg comprimido de libertação prolongada

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 2 mg de guanfacina.

Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada comprimido contém 82,63 mg de lactose (na forma monohidratada).

Paxneury 3 mg comprimido de libertação prolongada

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 3 mg de guanfacina.

Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada comprimido contém 17,56 mg de lactose (na forma monohidratada).

Paxneury 4 mg comprimido de libertação prolongada

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 4 mg de guanfacina.

Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada comprimido de 4 mg contém 23,41 mg de lactose (na forma monohidratada).

Paxneury 5 mg comprimido de libertação prolongada

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 5 mg de guanfacina.

Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada comprimido de 5 mg contém 29,26 mg de lactose (na forma monohidratada).

Paxneury 6 mg comprimido de libertação prolongada

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 6 mg de guanfacina.

Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada comprimido de 6 mg contém 35,11 mg de lactose (na forma monohidratada).

Paxneury 7 mg comprimido de libertação prolongada

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 7 mg de guanfacina.

Excipiente(s) com efeito conhecido: Cada comprimido de 7 mg contém 40,96 mg de lactose (na forma monohidratada).

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimidos de libertação prolongada

Paxneury 1 mg comprimido de libertação prolongada

Os comprimidos de libertação prolongada com 1 mg de guanfacina são comprimidos brancos, redondos com

8 mm de diâmetro, biconvexos, com a gravação “I” num lado.

Paxneury 2 mg comprimido de libertação prolongada

Os comprimidos de libertação prolongada com 2 mg de guanfacina são comprimidos brancos, de forma oblonga com 14 mm x 6 mm, biconvexos, com a gravação “II” num lado.

Paxneury 3 mg comprimido de libertação prolongada

Os comprimidos de libertação prolongada com 3 mg de guanfacina são comprimidos brancos, redondos com 6 mm de diâmetro, biconvexos, com a gravação “3” num lado.

Paxneury 4 mg comprimido de libertação prolongada

Os comprimidos de libertação prolongada com 4 mg de guanfacina são comprimidos brancos, redondos com 7 mm de diâmetro, biconvexos, com a gravação “IV” num lado.

Paxneury 5 mg comprimido de libertação prolongada

Os comprimidos de libertação prolongada com 5 mg de guanfacina são comprimidos brancos, redondos com 8 mm de diâmetro, biconvexos, com a gravação “V” num lado.

Paxneury 6 mg comprimido de libertação prolongada

Os comprimidos de libertação prolongada com 6 mg de guanfacina são comprimidos brancos, redondos com 9 mm de diâmetro, biconvexos, com a gravação “VI” num lado.

Paxneury 7 mg comprimido de libertação prolongada

Os comprimidos de libertação prolongada com 7 mg de guanfacina são comprimidos brancos, de forma oblonga com 12,5 x 6,5 mm, biconvexos, com a gravação “7” num lado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Paxneury é indicado para o tratamento da perturbação de hiperatividade e défice de atenção (PHDA) em crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade nos quais os estimulantes não são adequados, não são tolerados ou que se demonstrou serem ineficazes.

Paxneury deve ser utilizado como parte de um programa de tratamento abrangente da PHDA que inclui tipicamente medidas psicológicas, educacionais e sociais.

4.2 Posologia e modo de administração

O tratamento tem de ser iniciado sob a supervisão de um especialista com a formação adequada em perturbações do comportamento da infância e/ou adolescência.

Rastreio pré-tratamento

Antes de prescrever, é necessário realizar uma avaliação inicial para identificar os doentes com maior risco de sonolência e sedação, hipotensão e bradicardia, arritmia com prolongamento de QT e aumento de peso/risco de obesidade. Esta avaliação deve abordar o estado cardiovascular do doente, incluindo a tensão arterial e a frequência cardíaca, uma anamnese completa que documente as medicações concomitantes, perturbações ou sintomas médicos e do foro psiquiátrico comórbidos passados e presentes, antecedentes familiares de morte cardíaca súbita/morte inexplicada e um registo exato da altura e peso antes do tratamento num gráfico do crescimento (ver secção 4.4).

Posologia

É necessário efetuar a titulação da dose e monitorização cuidadosas no início do tratamento porque a melhoria clínica e os riscos de várias reações adversas clinicamente significativas (síncope, hipotensão, bradicardia, sonolência e sedação) estão relacionados com a dose e com a exposição. Os

doentes devem ser advertidos de que podem ocorrer sonolência e sedação, especialmente no início do tratamento ou com aumentos da dose. Caso se determine que a sonolência e a sedação são clinicamente preocupantes ou persistentes, deverá ter-se em consideração uma diminuição da dose ou a descontinuação do tratamento.

A dose inicial recomendada para todos os doentes é de 1 mg de guanfacina, tomada por via oral, uma vez por dia.

A dose pode ser ajustada em incrementos não superiores a 1 mg por semana. A dose deve ser individualizada de acordo com a resposta e tolerabilidade do doente.

Em função da resposta e tolerabilidade do doente ao Paxneury, o intervalo de doses de manutenção recomendado é de 0,05-0,12 mg/kg/dia. A titulação da dose recomendada para crianças e adolescentes é apresentada abaixo (ver tabelas 1 e 2). Podem efetuar-se ajustes posológicos (aumento ou diminuição) até uma dose máxima tolerada no intervalo recomendado de doses ótimas, ajustadas em função do peso, com base na avaliação clínica da resposta e tolerabilidade, em qualquer intervalo semanal após a dose inicial.

Monitorização durante a titulação

Durante a titulação da dose, deverá ser efetuada uma monitorização semanal para despistar sinais e sintomas de sonolência e sedação, hipotensão e bradicardia.

Monitorização contínua

Durante o primeiro ano de tratamento, o doente deve ser avaliado em intervalos de, pelo menos, 3 meses para despistar:

- Sinais e sintomas de:
 - sonolência e sedação
 - hipotensão
 - bradicardia
- aumento de peso/risco de obesidade

Recomenda-se que seja efetuada a avaliação clínica durante este período. Depois disso, deverá seguir-se uma monitorização em intervalos de 6 meses, sendo realizada uma monitorização mais frequente após qualquer ajuste posológico (ver secção 4.4).

Tabela 1

Esquema de titulação da dose em crianças com 6-12 anos de idade				
Grupo ponderal	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4
25 kg e superior Dose máx. = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tabela 2

Esquema de titulação da dose em adolescentes (13-17 anos de idade)							
Grupo ponderal ^a	Semana 1	Semana 2	Semana 3	Semana 4	Semana 5	Semana 6	Semana 7
34-41,4 kg Dose máx. = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5-49,4 kg Dose máx. = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		

49,5-58,4 kg Dose máx. = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg e superior Dose máx. = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a Os adolescentes devem pesar pelo menos 34 kg.

^b Os adolescentes com um peso igual ou superior a 58,5 kg podem ser titulados para uma dose de 7 mg/dia depois do indivíduo ter completado, no mínimo, 1 semana de terapêutica numa dose de 6 mg/dia e o médico ter efetuado uma avaliação exaustiva da tolerabilidade do indivíduo e da eficácia.

O médico que decida utilizar guanfacina durante períodos prolongados (mais de 12 meses), deve reavaliar a utilidade da guanfacina em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano e depois, pelo menos, todos os anos com base na avaliação clínica (ver secção 4.4), e deve considerar períodos experimentais sem medicação para avaliar o desempenho do doente sem farmacoterapia, de preferência durante os períodos de férias escolares.

Titulação decrescente e descontinuação

Devem ser dadas instruções aos doentes/prestadores de cuidados para não descontinuarem a guanfacina sem consultarem o seu médico.

Ao descontinuar o tratamento, a dose tem de ser diminuída progressivamente, com decréscimos não superiores a 1 mg em intervalos de 3 a 7 dias, e a tensão arterial e o pulso devem ser monitorizados para minimizar os potenciais efeitos da suspensão do tratamento, particularmente aumentos da tensão arterial e da frequência cardíaca (ver secção 4.4).

Após a mudança de guanfacina para placebo num estudo de manutenção da eficácia, 7/158 (4,4%) indivíduos apresentaram aumentos da tensão arterial para valores superiores a 5 mmHg e também superiores ao percentil 95 para a idade, o sexo e a estatura (ver secções 4.8 e 5.1).

Dose esquecida

Caso se esqueça de uma dose, a administração da dose prescrita pode continuar no dia seguinte. No caso de esquecimento de duas ou mais doses consecutivas, recomenda-se que seja repetida a titulação com base na tolerabilidade do doente à guanfacina.

Mudança de outras formulações de guanfacina

Os comprimidos de guanfacina de libertação imediata não devem ser substituídos numa base de mg/mg, devido aos perfis farmacocinéticos diferentes.

Populações especiais

Adultos e idosos

A segurança e eficácia da guanfacina em adultos e idosos com PHDA não foram estabelecidas. Portanto, a guanfacina não deve ser utilizada nestes grupos.

Compromisso hepático

Pode ser necessária a redução da dose em doentes com diferentes graus de compromisso hepático (ver secção 5.2).

O impacto do compromisso hepático na farmacocinética da guanfacina em doentes pediátricos (crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade) não foi avaliado.

Compromisso renal

Pode ser necessária a redução da dose em doentes com compromisso renal grave (TFG de 29-15 ml/min) e com doença renal em fase terminal (TFG < 15 ml/min) ou exigindo diálise. O impacto do compromisso renal na farmacocinética da guanfacina em doentes pediátricos (crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade)

não foi avaliado (ver secção 5.2).

Crianças com menos de 6 anos de idade

A segurança e eficácia da guanfacina em crianças com menos de 6 anos de idade ainda não foram estabelecidas.

Não existem dados disponíveis.

Doentes tratados com inibidores/indutores das CYP3A4 e CYP3A5

Demonstrou-se que os inibidores das CYP3A4/5 têm um efeito significativo na farmacocinética da guanfacina quando são coadministrados. Recomenda-se o ajuste posológico com a utilização concomitante de inibidores moderados/potentes das CYP3A4/5 (p. ex., cetoconazol, sumo de toranja), ou com indutores potentes da CYP3A4 (p. ex., carbamazepina) (ver secção 4.5).

No caso de utilização concomitante de inibidores potentes e moderados de CYP3A, recomenda-se uma redução da dose de guanfacina de 50%. Devido à variabilidade do efeito da interação, poderá ser necessária uma titulação adicional da dose (ver acima).

Se a guanfacina for associada a indutores enzimáticos potentes, poderá considerar-se, se necessário, a repetição da titulação para aumentar a dose até uma dose diária máxima de 7 mg, se tiver terminado o tratamento de indução, recomenda-se a repetição da titulação para reduzir a dose de guanfacina durante as semanas seguintes (ver secção 4.5).

Modo de administração

Via oral.

A guanfacina é tomada uma vez por dia de manhã ou à noite. Os comprimidos não devem ser esmagados, mastigados ou divididos antes de serem engolidos porque isto aumenta a velocidade de libertação da guanfacina.

O tratamento é recomendado apenas em crianças que são capazes de engolir o comprimido inteiro sem problemas.

A guanfacina pode ser administrada com ou sem alimentos, mas não deve ser administrada com refeições ricas em gordura devido a uma exposição aumentada (ver secções 4.5 e 5.2).

A guanfacina não deve ser administrada juntamente com sumo de toranja (ver secção 4.5).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Hipotensão, bradicardia e síncope

A guanfacina pode causar síncope, hipotensão e bradicardia. A síncope pode envolver o risco de quedas ou de acidentes que podem resultar em lesão grave (ver secções 4.8 e 4.7).

Antes do início do tratamento, deverão avaliar-se o estado cardiovascular do doente incluindo a frequência cardíaca e a tensão arterial, e os antecedentes familiares de morte cardíaca súbita/morte inexplicada para identificar doentes com maior risco de hipotensão, bradicardia e prolongamento de QT/risco de arritmia. A monitorização dos parâmetros da frequência cardíaca e tensão arterial deve continuar numa base semanal durante a titulação e estabilização da dose e, pelo menos, em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano, tendo em consideração a avaliação clínica. Depois disso, deverá seguir-se uma monitorização em intervalos de 6 meses, sendo realizada uma monitorização mais frequente após qualquer ajuste posológico.

Aconselha-se precaução durante o tratamento de doentes com guanfacina que tenham antecedentes de hipotensão, bloqueio cardíaco, bradicardia ou doença cardiovascular, ou que tenham antecedentes de síncope ou uma afeção que os possa predispor a síncope, como hipotensão, hipotensão ortostática, bradicardia ou desidratação. Também se aconselha precaução durante o tratamento de doentes que estejam a ser submetidos a tratamento concomitante com medicamentos anti-hipertensores ou com outros medicamentos que possam diminuir a tensão arterial ou a frequência cardíaca ou aumentar o risco de síncope (ver secção 4.5). Os doentes devem ser aconselhados a beber uma grande quantidade de líquidos.

Aumento da tensão arterial e da frequência cardíaca após a descontinuação

A tensão arterial e o pulso podem aumentar após a descontinuação da guanfacina. No âmbito da experiência pós-comercialização, foi notificada muito raramente a ocorrência de encefalopatia hipertensiva após a descontinuação abrupta do tratamento (ver secção 4.8). Para minimizar o risco de um aumento da tensão arterial após a descontinuação, a dose diária total deve ser diminuída progressivamente, com decréscimos não superiores a 1 mg em intervalos de 3 a 7 dias (ver secção 4.2). A tensão arterial e o pulso devem ser monitorizados quando reduzir a dose ou descontinuar o tratamento.

Intervalo QTc

Em estudos de fase II-III, aleatorizados, em dupla ocultação, em monoterapia, os aumentos respetivos do prolongamento do intervalo QTc que excederam uma alteração, em relação aos valores iniciais, superior a >60 ms, após correção de Fridericia e correção de Bazett, foram de 0 (0,0%) e 2 (0,3%) nos doentes tratados com placebo e de 1 (0,1%) e 1 (0,1%) nos doentes tratados com guanfacina. Não foi esclarecida a relevância clínica desta observação.

A guanfacina deve ser prescrita com precaução em doentes com antecedentes conhecidos de prolongamento do intervalo QT, com fatores de risco de *torsade de pointes* (p. ex., bloqueio cardíaco, bradicardia, hipocaliemia) ou em doentes que estão a tomar medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ver secção 4.5). Estes doentes devem ser submetidos a uma avaliação cardíaca aprofundada com base na avaliação clínica (ver secção 4.8).

Sedação e sonolência

A guanfacina pode causar sonolência e sedação, predominantemente no início do tratamento, que podem durar habitualmente 2-3 semanas, e mais em alguns casos. Por conseguinte, recomenda-se que os doentes sejam monitorizados cuidadosamente numa base semanal durante a titulação e estabilização da dose (ver secção 4.2) e em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano, tendo em consideração a avaliação clínica. Antes de se utilizar a guanfacina com quaisquer outros depressores de ação central (como álcool, sedativos, fenotiazinas, barbitúricos ou benzodiazepinas), deve ter-se em consideração o potencial para efeitos sedativos aditivos (ver secção 4.5). Os doentes não devem beber álcool enquanto estiverem a tomar guanfacina.

Os doentes são aconselhados a não utilizarem equipamento pesado, a não conduzirem ou andarem de bicicleta até saberem como respondem ao tratamento com guanfacina (ver secção 4.7).

Ideação suicida

Registaram-se notificações pós-comercialização de eventos associados ao suicídio (incluindo ideação suicida, tentativas e suicídio consumado) em doentes tratados com guanfacina. Na maioria dos casos, os doentes sofriam de perturbações do foro psiquiátrico. Por conseguinte, recomenda-se que os cuidadores e os médicos monitorizem os doentes quanto a sinais de eventos associados ao suicídio, incluindo durante a fase inicial/otimização da dose e na sua interrupção. Os doentes e os cuidadores devem ser incentivados a comunicar quaisquer pensamentos ou sentimentos angustiantes a qualquer momento ao respetivo profissional de saúde.

Agressão

Durante os ensaios clínicos e na experiência com a guanfacina pós-comercialização, foram notificados comportamentos agressivos ou hostilidade. Os doentes tratados com guanfacina devem ser monitorizados quanto ao surgimento de comportamentos agressivos ou hostilidade.

Efeitos sobre a altura, peso e índice de massa corporal (IMC)

As crianças e adolescentes tratados com guanfacina podem apresentar um aumento do seu IMC. Por conseguinte, a monitorização da altura, do peso e do IMC deve ser efetuada antes do início da terapêutica e depois em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano, tendo em consideração a avaliação clínica. Depois disso, deverá seguir-se uma monitorização em intervalos de 6 meses, sendo realizada uma monitorização mais frequente após qualquer ajuste posológico.

Excipientes

Paxneury contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, ausência total de lactase ou malabsorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos de 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Quando a guanfacina é utilizada concomitantemente com inibidores ou indutores das CYP3A4/5, as concentrações plasmáticas da guanfacina podem aumentar ou diminuir, afetando potencialmente a eficácia e a segurança da guanfacina. A guanfacina pode aumentar as concentrações plasmáticas de medicamentos administrados concomitantemente que são metabolizados através das CYP3A4/5 (ver secções 4.2, 4.4 e 5.2).

A guanfacina é um inibidor *in vitro* de MATE1 e não se pode excluir a relevância clínica da inibição de MATE1. A administração concomitante de guanfacina com substratos de MATE1 pode resultar em aumentos nas concentrações de plasma destes medicamentos. Além disso, com base em estudos *in vitro*, a guanfacina pode ser um inibidor de OCT1 a concentrações máximas na veia porta. A administração concomitante de guanfacina com substratos de OCT1 com um T_{max} semelhante (p. ex.: metformina) pode resultar em aumentos na C_{max} destes medicamentos.

O efeito farmacodinâmico da guanfacina pode ter um efeito aditivo quando tomado com outros medicamentos conhecidos por causarem sedação, hipotensão ou prolongamento de QT (ver secção 4.4).

Os estudos de interação só foram realizados em adultos. Contudo, prevê-se que o resultado seja semelhante na faixa etária pediátrica indicada.

Medicamentos que prolongam o intervalo QT

A guanfacina causa uma diminuição da frequência cardíaca. Devido ao efeito da guanfacina sobre a frequência cardíaca, a utilização concomitante da guanfacina com medicamentos que prolongam o intervalo QT não é geralmente recomendada (ver secção 4.4).

Inibidores das CYP3A4 e CYP3A5

Devem tomar-se precauções quando a guanfacina é administrada a doentes que estão a tomar cetoconazol e outros inibidores moderados e potentes das CYP3A4/5, sendo proposta uma diminuição da dose de guanfacina no intervalo de doses recomendado (ver secção 4.2). A coadministração de guanfacina com inibidores moderados e potentes das CYP3A4/5 eleva as concentrações plasmáticas de guanfacina e aumenta o risco de reações adversas como hipotensão, bradicardia e sedação. Verificou-se um aumento considerável da taxa e extensão da exposição da guanfacina quando

administrada com cetoconazol; as concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) e a exposição (AUC) da guanfacina aumentaram respetivamente 2 e 3 vezes. Outros inibidores das CYP3A4/5 podem ter um efeito comparável; ver a tabela 3 para uma lista de exemplos de inibidores moderados e potentes das CYP3A4/5, embora esta lista não seja definitiva.

Indutores da CYP3A4

Quando os doentes estão a tomar guanfacina concomitantemente com um indutor da CYP3A4, propõe-se um aumento da dose de guanfacina no intervalo de doses recomendado (ver secção 4.2). Verificou-se uma diminuição considerável da taxa e da extensão de exposição da guanfacina quando coadministrada com rifampicina, um indutor da CYP3A4. As concentrações plasmáticas máximas (C_{max}) e a exposição (AUC) da guanfacina diminuíram respetivamente em 54% e 70%. Outros indutores da CYP3A4 podem ter um efeito comparável; ver a tabela 3 para uma lista de exemplos de indutores das CYP3A4/5, embora esta lista não seja definitiva.

Tabela 3

Inibidores moderados das CYP3A4/5	Inibidores potentes das CYP3A4/5	Indutores da CYP3A4
Aprepitant	Boceprevir	Bosentano
Atazanavir	Cloranfenicol	Carbamazepina
Ciprofloxacina	Claritromicina	Efavirenz
Crizotinib	Indinavir	Etravirina
Diltiazem	Itraconazol	Nevirapina
Fluconazol	Posaconazol	Oxcarbazepina
Fosamprenavir	Ritonavir	Fenobarbital
Imatinib	Saquinavir	Fenitoína
Verapamil	Suboxone	Primidona
Sumo de toranja	Telaprevir	Rifabutina
	Telitromicina	Rifampicina
		Hipericão
<i>Ver secção 4.2 para as recomendações posológicas adicionais</i>		

Ácido valpróico

A coadministração de guanfacina e ácido valpróico pode causar um aumento das concentrações de ácido valpróico. O mecanismo desta interação é desconhecido, embora tanto a guanfacina como o ácido valpróico sejam metabolizados por glucuronidação, resultando possivelmente em inibição competitiva. Quando a guanfacina é coadministrada com o ácido valpróico, os doentes devem ser monitorizados para despistar efeitos aditivos potenciais sobre o sistema nervoso central (SNC) e deve considerar-se a monitorização das concentrações séricas de ácido valpróico. Podem estar indicados ajustes da dose do ácido valpróico e da guanfacina quando estes são coadministrados.

Medicamentos anti-hipertensores

Devem tomar-se precauções quando a guanfacina é administrada concomitantemente com medicamentos anti-hipertensores, devido ao potencial de efeitos farmacodinâmicos aditivos como hipotensão e síncope (ver secção 4.4).

Medicamentos depressores do SNC

Devem tomar-se precauções quando a guanfacina é administrada concomitantemente com medicamentos depressores do SNC (p. ex., álcool, sedativos, hipnóticos, benzodiazepinas, barbitúricos e antipsicóticos), devido ao potencial de efeitos farmacodinâmicos aditivos como sedação e sonolência (ver secção 4.4).

Metilfenidato oral

Num estudo de interação, verificou-se que tanto a guanfacina como o Sistema Osmótico de Libertação Oral (OROS) de cloridrato de metilfenidato de libertação prolongada não afetaram a farmacocinética de outros medicamentos tomados em associação.

Dimesilato de lisdexanfetamina

Num estudo de interação medicamentosa, a administração da guanfacina em associação com o dimesilato de lisdexanfetamina induziu um aumento das concentrações plasmáticas máximas de guanfacina de 19%, enquanto que a exposição (AUC) aumentou em 7%. Não se prevê que estas pequenas alterações sejam clinicamente significativas. Neste estudo, não se observou qualquer efeito sobre a exposição da d-anfetamina após a associação de guanfacina e dimesilato de lisdexanfetamina.

Interações alimentares

A guanfacina não deve ser administrada com refeições com um alto teor em gorduras devido a uma exposição aumentada, porque se demonstrou que refeições com um alto teor em gorduras têm um efeito significativo sobre a absorção da guanfacina (ver secção 4.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de guanfacina em mulheres grávidas, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

A guanfacina não é recomendada durante a gravidez e em mulheres com potencial para engravidar que não utilizam métodos contraceptivos.

Amamentação

Desconhece-se se a guanfacina e os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Os dados farmacodinâmicos e toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de guanfacina e dos seus metabolitos no leite (ver secção 5.3). Por conseguinte, não pode ser excluído qualquer risco para os lactentes.

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação e/ou abstenção da terapêutica com guanfacina tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

A quantidade de dados relativos ao efeito sobre a fertilidade resultante da utilização de guanfacina no ser humano, é limitada ou inexistente.

Os estudos em animais indicam um efeito na fertilidade dos machos (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos da guanfacina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados a consideráveis.

A guanfacina pode causar tonturas e sonolência. Estes efeitos ocorrem predominantemente no início do tratamento e podem ocorrer com menos frequência com a continuação do tratamento. Também se observaram casos de síncope.. Os doentes deverão ser advertidos sobre estes efeitos possíveis e aconselhados a evitar estas atividades, no caso de serem afetados (ver secção 4.4).

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas notificadas mais frequentemente incluem sonolência (40,6%), cefaleias (27,4%), fadiga (18,1%), dor na região abdominal superior (12,0%) e sedação (10,2%). As reações adversas mais graves notificadas frequentemente incluem hipotensão (3,2%), aumento de peso (2,9%) bradicardia (1,5%) e síncope (0,7%). As reações adversas de sonolência e sedação ocorreram predominantemente no início do tratamento e podem durar habitualmente 2-3 semanas, e mais em alguns casos.

Lista tabelada de reações adversas

A tabela seguinte apresenta todas as reações adversas com base em ensaios clínicos e em notificações espontâneas. Todas as reações adversas obtidas a partir da experiência pós-comercialização são apresentadas em *itálico*.

As seguintes definições aplicam-se à terminologia de frequência utilizada a seguir: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), muito raros ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 4. Reações adversas

Classe de sistemas/órgãos	Reação adversa	Categoria de incidência
Doenças do sistema imunitário	Hipersensibilidade	Pouco frequentes
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite	Frequentes
Perturbações do foro psiquiátrico	Depressão	Frequentes
	Ansiedade	Frequentes
	Labilidade afetada	Frequentes
	Insónia	Frequentes
	Insónia intermédia	Frequentes
	Pesadelos	Frequentes
	Agitação	Pouco frequentes
	Agressão	Pouco frequentes
	Alucinações	Pouco frequentes
Doenças do sistema nervoso	Sonolência	Muito frequentes
	Cefaleias	Muito frequentes
	Sedação	Frequentes
	Tonturas	Frequentes
	Letargia	Frequentes
	Convulsões	Pouco frequentes
	Síncope/perda de consciencia	Pouco frequentes
	Tontura postural	Pouco frequentes
	Hipersónia	Raros
Cardiopatias	Bradicardia	Frequentes
	Bloqueio auriculoventricular de primeiro grau	Pouco frequentes
	<i>Taquicardia</i>	<i>Pouco frequentes</i>
	Arritmia sinusal	Pouco frequentes
Vasculopatias	Hipotensão	Frequentes
	Hipotensão ortostática	Frequentes
	Palidez	Pouco frequentes
	Hipertensão	Raros
	<i>Encefalopatia hipertensiva</i>	<i>Muito raros</i>

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	Asma	Pouco frequentes
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal Vômitos Diarreia Náuseas Obstipação Desconforto abdominal/gástrico Xerostomia Dispepsia	Muito frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Frequentes Pouco frequentes
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	<i>Erupção cutânea</i> <i>Prurido</i>	<i>Frequentes</i> <i>Pouco frequentes</i>
Doenças renais e urinárias	Enurese Polaquiúria	Frequentes Pouco frequentes
Doenças dos órgãos genitais e da mama	<i>Disfunção erétil</i>	<i>Desconhecido</i>
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Fadiga Irritabilidade Astenia Dor no peito Mal-estar	Muito frequentes Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Raros
Exames complementares de diagnóstico	Diminuição da tensão arterial Aumento de peso Aumento da tensão arterial Aumento da frequência cardíaca Aumento da alanina aminotransferase	Frequentes Frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes Pouco frequentes

Descrição de reações adversas selecionadas

Sonolência/sedação, hipotensão, bradicardia e síncope

No conjunto global de doentes tratados com guanfacina, ocorreu sonolência em 40,6% e sedação em 10,2% dos doentes tratados com guanfacina. A bradicardia ocorreu em 1,5%, a hipotensão em 3,2% e a síncope ocorreu em 0,7% de todos os doentes tratados com guanfacina. A ocorrência de sonolência/sedação e de hipotensão foi mais proeminente nas primeiras semanas de tratamento e diminuiu em seguida gradualmente.

Efeitos sobre a altura, o peso e o índice de massa corporal (IMC)

Um seguimento cuidadoso do peso sugere que as crianças e os adolescentes que tomaram guanfacina no estudo (isto é, tratamento durante 7 dias por semana durante todo o ano) demonstraram uma alteração média, normalizada em função da idade e do sexo, do percentil do IMC, em relação ao valor inicial, de 4,3 durante 1 ano (os percentis médios no início e aos 12 meses foram respetivamente de 68,3 e 73,1). Consequentemente, como parte da monitorização de rotina, a altura, o peso e o IMC devem ser monitorizados no início do tratamento e em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano e, depois, em intervalos de 6 meses, tendo em consideração a avaliação clínica e mantendo um gráfico do crescimento.

Estudo exaustivo de QT/QTc

Num estudo com cruzamento, controlado com placebo e com ativo, em dupla ocultação, aleatorizado, realizado em adultos saudáveis, avaliou-se o efeito de 2 níveis de dose de guanfacina de libertação imediata (4 mg e 8 mg) sobre o intervalo QT. Observou-se um aumento aparente do QTc médio com as duas doses. Esta observação não tem relevância clínica conhecida.

Em estudos de fase II-III, aleatorizados, em dupla ocultação, em monoterapia, os aumentos respetivos do prolongamento do intervalo QTc que excederam a alteração em relação aos valores iniciais,

superior a 60 ms, após correção de Fridericia e correção de Bazett, foram de 0 (0,0%) e 2 (0,3%) nos doentes tratados com placebo e de 1 (0,1%) e 1 (0,1%) nos doentes tratados com guanfacina. Não foi esclarecida a relevância clínica desta observação.

Aumento da tensão arterial e da frequência cardíaca após a descontinuação da guanfacina

A tensão arterial e o pulso podem aumentar após a descontinuação da guanfacina. No âmbito da experiência pós-comercialização, foi notificada muito raramente a ocorrência de encefalopatia hipertensiva após a descontinuação abrupta da guanfacina (ver secção 4.4)

Após a descontinuação da guanfacina num estudo de manutenção da eficácia em crianças e adolescentes, observaram-se aumentos das tensões arteriais sistólica e diastólica médias de aproximadamente 3 mmHg e 1 mmHg, respetivamente, superiores aos valores iniciais originais. Contudo, os indivíduos podem apresentar aumentos maiores do que os refletidos pelas alterações médias. Observaram-se aumentos da tensão arterial em alguns indivíduos no fim do período de seguimento, que variou entre 3 e 26 semanas após a dose final (ver secções 4.2 e 5.1).

Doentes adultos

A guanfacina não foi estudada em adultos com PHDA.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Os sinais e sintomas de sobredosagem podem incluir hipotensão, hipertensão no início, bradicardia, letargia e depressão respiratória. Também foi associada instabilidade hemodinâmica com uma sobredosagem de guanfacina 3 vezes superior à dose diária recomendada. O controlo da sobredosagem com guanfacina deverá incluir monitorização e tratamento destes sinais e sintomas.

Os doentes pediátricos (crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade inclusive) que desenvolvam letargia, deverão ser observados quanto ao desenvolvimento de toxicidade mais grave incluindo coma, bradicardia e hipotensão durante um período de até 24 horas, devido à possibilidade de um início tardio destes sintomas.

O tratamento da sobredosagem pode incluir lavagem gástrica se realizada logo após a ingestão. O carvão ativado pode ser útil para limitar a absorção. A guanfacina não é dialisável em quantidades clinicamente significativas (2,4%).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Anti-hipertensores, agentes antiadrenérgicos, de ação central código ATC: C02AC02.

Mecanismo de ação

A guanfacina é um agonista seletivo dos recetores adrenérgicos alfa2A, já que possui uma afinidade 15-20 vezes mais elevada para este subtipo de recetores do que para os subtipos alfa2B ou alfa2C. A guanfacina é um não estimulante. O modo de ação da guanfacina na PHDA não está completamente estabelecido. A investigação pré-clínica sugere que a guanfacina modula a sinalização no córtex pré-frontal e nos gânglios basais através da modificação direta da transmissão sináptica de noradrenalina

nos recetores adrenérgicos alfa2A.

Efeitos farmacodinâmicos

A guanfacina é um agente anti-hipertensor conhecido. Através da estimulação dos recetores adrenérgicos alfa2A, a guanfacina reduz os impulsos nervosos simpáticos do centro vasomotor para o coração e vasos sanguíneos. Isto resulta numa diminuição da resistência vascular periférica e da tensão arterial e numa redução da frequência cardíaca.

Eficácia e segurança clínicas

Os efeitos da guanfacina no tratamento da PHDA foram examinados em 5 estudos controlados em crianças e adolescentes (6 a 17 anos), em 3 ensaios controlados de curta duração em crianças e adolescentes com 6 a 17 anos de idade, num estudo controlado de curta duração em adolescentes com 13 a 17 anos de idade e num estudo aleatorizado com suspensão do tratamento em crianças e adolescentes com 6 a 17 anos de idade, em que todos satisfaziam os critérios do DSM-IV-TR de PHDA. A maioria dos doentes atingiu uma dose otimizada entre 0,05-0,12 mg/kg/dia.

Trezentos e trinta e sete doentes com 6-17 anos de idade foram avaliados no estudo de referência de fase 3, SPD 503-316, para avaliação da segurança e eficácia da administração uma vez por dia (crianças: 1-4 mg/dia, adolescentes: 1-7 mg/dia). Neste estudo de titulação da dose, com placebo e ativo de referência (atomoxetina), em grupos paralelos, em dupla ocultação, aleatorizado, com a duração de 12 semanas (6-12 anos) ou de 15 semanas (13-17 anos), a guanfacina demonstrou uma eficácia significativamente maior nos sintomas da PHDA do que o placebo, com base nas classificações do investigador pela Escala de Classificação da PHDA (ADHD-RS - *ADHD Rating Scale*). A Escala de Classificação da PHDA é uma medida dos sintomas principais da PHDA. Os resultados relativos ao estudo do critério de avaliação primário são apresentados na Tabela 5.

Tabela 5. Resumo da eficácia primária no estudo SPD503-316: ADHD-RS-IV

Grupos de tratamento	N	ADHD-RS-IV inicial(DP)	Alteração em relação ao valor inicial (DP)	Diferença em relação ao placebo (IC 95%) <i>Tamanho do efeito</i>	Respondedores	Diferença em relação ao placebo (IC 95%)
Guanfacina	114	43,1 (5,5)	-23,9 (12,4)	-8,9 (-11,9; -5,8)	64,3%	21,9% (9,2; 34,7)
Atomoxetina	112	43,7 (5,9)	-18,6 (11,9)	-3,8 (-6,8; -0,7)	55,4%	13,0% (0,0; 26,0)
Placebo	111	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	0,3 NA	42,3%	NA

Os resultados dos critérios de avaliação secundários foram consistentes com os do critério de avaliação primário. As percentagens de indivíduos que satisfizeram os critérios de resposta (uma redução $\geq 30\%$ em relação ao valor inicial da pontuação total da ADHD-RS-IV e um valor da CGI-I de 1 ou 2) foram de 64,3% para a guanfacina, de 55,4% para a atomoxetina e de 42,3% para o placebo. A guanfacina também demonstrou uma melhoria significativa na aprendizagem e no desempenho escolar e familiar medidos com a classificação de WFIRS-P.

Além disso, foi realizado um estudo (SPD503-312) de otimização da dose, controlado com placebo, aleatorizado, em dupla ocultação, com 15 semanas de duração, em adolescentes com 13-17 anos de idade (n=314) para confirmar a eficácia, segurança e tolerabilidade da guanfacina (1-7 mg/dia) no tratamento da PHDA. A guanfacina demonstrou uma melhoria significativamente maior na pontuação total da ADHD-RS-IV em comparação com os indivíduos medicados com placebo. Os doentes tratados com guanfacina apresentaram condições melhores, de forma estatisticamente significativa, dos resultados funcionais medidos pela impressão clínica global da gravidade (CGI-S - *clinical global impression of severity*) na avaliação final, em comparação com os doentes tratados com placebo. A

superioridade (significância estatística) em relação ao placebo nos domínios da família, escola e aprendizagem da pontuação de WFIRS-P não foi estabelecida neste estudo.

O estudo (SPD503-315) consistiu num estudo de manutenção da eficácia a longo prazo, com a duração de 41 semanas, que incluiu uma fase aberta (até 13 semanas) seguida de uma fase aleatorizada de suspensão do tratamento, controlado com placebo, em dupla ocultação (até 26 semanas), realizado em doentes pediátricos (crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade inclusive) (n=526 na fase aberta e n=315 na fase aleatorizada de suspensão do tratamento, em dupla ocultação) para avaliar a eficácia, segurança e tolerabilidade da administração uma vez por dia de guanfacina (crianças: 1-4 mg/dia, adolescentes: 1-7 mg/dia) no tratamento da PHDA. A guanfacina foi superior ao placebo na manutenção prolongada do tratamento em crianças e adolescentes com PHDA, tal como medido por insucessos cumulativos do tratamento (49,3% para guanfacina e 64,9% para o placebo, p=0,006). O insucesso do tratamento foi definido como um aumento $\geq 50\%$ da pontuação total da ADHD-RS-IV e um aumento ≥ 2 pontos da pontuação da CGI-S em comparação com as respetivas pontuações na visita inicial em dupla ocultação. No fim do seu tratamento em dupla ocultação, uma proporção significativamente maior de indivíduos no grupo da guanfacina em comparação com o grupo do placebo estavam normais ou tinham perturbação mental estado-limite, tal como medido pela impressão clínica global da gravidade (CGI-S) que inclui a avaliação do desempenho. A superioridade (significância estatística) em relação ao placebo nos domínios da família, escola e aprendizagem da pontuação de WFIRS-P não foi estabelecida consistentemente neste estudo.

Obtiveram-se resultados semelhantes para a eficácia da guanfacina no tratamento da ADHD em 2 ensaios em monoterapia com dose fixa (intervalo de 1-4 mg/dia), aleatorizados, em dupla ocultação, controlados com placebo, realizados em doentes pediátricos (crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade inclusive). Os estudos SPD503-301 e SPD503-304 tiveram respetivamente uma duração de 8 e 9 semanas, e foram ambos conduzidos nos Estados Unidos. Nos dois estudos, a guanfacina demonstrou uma melhoria significativamente melhor na alteração, desde o início até ao final, da avaliação do tratamento na pontuação pela Escala de Classificação da PHDA (ADHD-RS-IV) (redução ajustada ao placebo do intervalo médio dos mínimos quadrados de 5,4 a 10,0; p<0,02), em comparação com o placebo.

O estudo SPD503-314 foi conduzido em crianças com 6-12 anos de idade para avaliar a eficácia da administração uma vez por dia de guanfacina (1-4 mg), administrada de manhã ou à noite. Este consistiu num estudo de otimização da dose, controlado com placebo, aleatorizado, em dupla ocultação, com a duração de 9 semanas, conduzido nos Estados Unidos e no Canadá. Os sintomas da PHDA foram avaliados como a alteração desde o início até à semana 8 (final da avaliação do tratamento) nas pontuações totais pela Escala de Classificação da PHDA (ADHD-RS-IV). A guanfacina demonstrou uma melhoria significativamente maior em comparação com o placebo, independentemente da altura da administração (manhã ou noite) (diferença média dos mínimos quadrados ajustada ao placebo de -9,4 e -9,8 respetivamente para a administração de manhã e à noite, p<0,001).

Coadministração com psicoestimulantes

O efeito da coadministração com psicoestimulantes foi examinado num estudo complementar em respondedores parciais aos psicoestimulantes. O estudo consistiu num estudo de otimização da dose, multicêntrico, controlado com placebo, aleatorizado, em dupla ocultação, de 9 semanas. Foi concebido para avaliar a eficácia e a segurança da guanfacina (1, 2, 3 e 4 mg/dia) quando coadministrada com psicoestimulantes de ação prolongada (anfetamina, lisdexanfetamina, metilfenidato, dextetilfenidato) em crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade, com um diagnóstico de PHDA e uma resposta parcial subótima aos psicoestimulantes. A resposta subótima foi definida como uma pontuação total pela ADHD-RS-IV ≥ 24 e uma pontuação da CGI-S ≥ 3 no rastreio e no início do estudo. A avaliação da eficácia primária foi a pontuação total da ADHD-RS-IV.

Os resultados indicaram que os doentes tratados com guanfacina em associação apresentaram uma melhoria maior da ADHD-RS-IV em comparação com os que foram tratados com placebo em associação (20,7 (12,6) pontos vs. 15,9 (11,8); diferença: 4,9; IC 95% 2,6, 7,2). Não se observaram diferenças entre os grupos etários no que respeita à resposta na ADHD-RS-IV.

Estudo da PHDA com sintomas de oposição

O estudo SPD503-307 consistiu num estudo de otimização da dose, controlado com placebo, aleatorizado, em dupla ocultação, de 9 semanas com guanfacina (1-4 mg/dia) realizado em crianças com 6-12 anos de idade com PHDA com sintomas de oposição (n=217). Os sintomas de oposição foram avaliados como a alteração, desde o início até ao final da avaliação, na Subescala de Oposição da Escala de Classificação Parental de Connors - pontuação pelo Formulário Longo revisto (CPRS-R:L - *Oppositional Subscale of the Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form*). Os resultados indicam reduções médias maiores com significância estatística ($p \leq 0,05$), na avaliação final em relação ao início (indicando melhoria), na subescala de oposição das pontuações da CPRS-R:L no grupo da guanfacina em comparação com o placebo (10,9 pontos vs. 6,8 para a guanfacina vs. placebo, respetivamente) e o tamanho do efeito foi de 0,6 ($p < 0,001$). Estas reduções representam uma redução em percentagem de 56% vs. 33% para a guanfacina vs. placebo, respetivamente.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A guanfacina é rapidamente absorvida, sendo atingidas as concentrações plasmáticas máximas aproximadamente 5 horas após a administração oral em doentes pediátricos (crianças e adolescentes com 6-17 anos de idade inclusive). Em adultos, a exposição média da guanfacina aumentou ($C_{max} \sim 75\%$ e $AUC \sim 40\%$) quando a guanfacina foi tomada juntamente com uma refeição com um alto teor em gorduras, em comparação com a ingestão em estado de jejum (ver secção 4.2).

Distribuição

A ligação da guanfacina às proteínas plasmáticas é moderada (aproximadamente 70%), independente da concentração da substância ativa.

Biotransformação

A guanfacina é metabolizada por oxidação mediada pelas CYP3A4/5, com reações subsequentes de fase II de sulfação e glucuronidação. O principal metabolito circulante é o sulfato de 3-OH-guanfacina que carece de atividade farmacológica.

A guanfacina é um substrato da CYP3A4 e da CYP3A5, e a exposição é afetada por indutores e inibidores das CYP3A4 e CYP3A5. Em microssomas hepáticos humanos, a guanfacina não inibiu as atividades das outras isoenzimas principais do citocromo P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ou CYP3A5); também não se espera que a guanfacina seja um indutor de CYP3A, CYP1A2 e CYP2B6.

Transportadores

Com base em estudos *in vitro*, a guanfacina é um substrato de OCT1 e OCT2, mas não de BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 ou MATE2. A guanfacina não é um inibidor de BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ou MATE2K, mas é um inibidor de MATE1 e pode ser um inibidor de OCT1 a concentrações máximas na veia porta.

Eliminação

A guanfacina é eliminada pelos rins por filtração e secreção ativa e pelo fígado. A secreção renal ativa é mediada pelo transportador OCT2. Pelo menos 50% da depuração da guanfacina é hepática. A excreção renal é a via de eliminação principal (80%), com a substância ativa parental correspondendo a 30% da radioatividade urinária. Os principais metabolitos urinários foram o glucurónido de 3-hidroxi-guanfacina, o di-hidrodiol de guanfacina, o sulfato de 3-hidroxi-guanfacina. A semivida de eliminação da guanfacina é aproximadamente de 18 horas.

A farmacocinética da guanfacina é semelhante em doentes infantis (com 6 a 12 anos de idade) e adolescentes (com 13 a 17 anos de idade) com PHDA e em voluntários adultos saudáveis.

Populações especiais

Não se realizaram estudos com guanfacina em crianças com PHDA com menos de 6 anos de idade.

A exposição sistêmica da guanfacina é semelhante em homens e mulheres aos quais se administrou a mesma dose em mg/kg.

Não foram conduzidos estudos formais de farmacocinética em função da raça. Não existe evidência de qualquer impacto da etnia na farmacocinética da guanfacina.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Não se observaram efeitos carcinogênicos da guanfacina em estudos de 78 semanas em ratinhos com doses até 10 mg/kg/dia. Observou-se um aumento significativo da incidência de adenomas dos ilhéus pancreáticos em ratos machos tratados com 5 mg/kg/dia de guanfacina durante 102 semanas, mas não em ratos fêmea. Desconhece-se a sua relevância clínica.

A guanfacina não foi genotóxica em diversos modelos de teste, incluindo o ensaio de Ames e um ensaio de aberração cromossômica *in vitro*.

A toxicidade geral observada em animais (rato, cão) após tratamento com guanfacina incluiu o prolongamento do intervalo QT não corrigido (coração), atrofia do baço e diminuição de leucócitos, afeção hepática – incluindo aumentos dos níveis de bilirrubina e da ALT, irritação e inflamação dos intestinos, aumento dos níveis de creatinina e do azoto da ureia sanguínea (rim), turvação da córnea (olho) apenas no rato e ratinho, infiltração macrofágica alveolar e pneumonite e redução da espermatogênese.

Não se observaram efeitos adversos num estudo da fertilidade em ratos fêmea com doses até 22 vezes a dose humana máxima recomendada numa base de mg/m².

A fertilidade dos machos foi afetada na dose de 8 mg/kg/dia, a dose mais baixa estudada, equivalente a 10,8 vezes a dose humana máxima recomendada de 0,12 mg/kg numa base de mg/m². Devido à ausência de dados toxicocinéticos adequados, não foi possível fazer uma comparação com a exposição clínica humana.

A guanfacina revelou toxicidade do desenvolvimento embrionário em ratinhos e ratos (NOAEL de 0,5 mg/kg/dia) e em coelhos (NOAEL de 3,0 mg/kg/dia) na presença de toxicidade materna. Devido à ausência de dados toxicocinéticos adequados, não foi possível fazer uma comparação com a exposição clínica humana

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Hipromelose 2208
Celulose microcristalina
Sílica coloidal anidra
Lactose mono-hidratada
Povidona K30
Crospovidona (Tipo A)
Co-polímero de ácido metacrílico - acrilato de etilo (Tipo A)
Laurilsulfato de sódio
Polissorbato 80
Ácido fumárico
Dibehenato de glicerol

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

6.4 Precauções especiais de conservação

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

PVC/PE/PVDC / Blister de alumínio

Paxneury 1 mg comprimido de libertação prolongada:Apresentação de 28 comprimidos.

Paxneury 2 mg comprimido de libertação prolongada:Apresentação de 28 comprimidos.

Paxneury 3 mg comprimido de libertação prolongada:Apresentação de 28 comprimidos.

Paxneury 4 mg comprimido de libertação prolongada:Apresentação de 28 comprimidos.

Paxneury 5 mg comprimido de libertação prolongada:Apresentação de 28 comprimidos.

Paxneury 6 mg comprimido de libertação prolongada:Apresentação de 28 comprimidos.

Paxneury 7 mg comprimido de libertação prolongada:Apresentação de 28 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.Avda. Barcelona, 69 08970 Sant Joan DespíBarcelona, Espanha

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1908/001 (1 mg x 28 comprimidos de libertação prolongada)

EU/1/24/1908/002 (2 mg x 28 comprimidos de libertação prolongada)

EU/1/24/1908/003 (3 mg x 28 comprimidos de libertação prolongada)

EU/1/24/1908/004 (4 mg x 28 comprimidos de libertação prolongada)

EU/1/24/1908/005 (5 mg x 28 comprimidos de libertação prolongada)

EU/1/24/1908/006 (6 mg x 28 comprimidos de libertação prolongada)

EU/1/24/1908/007 (7 mg x 28 comprimidos de libertação prolongada)

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização:

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do(s) fabricante(s) responsável(responsáveis) pela libertação do lote

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Strasse. 23,
40764 Langenfeld, Alemanha

ou

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L
Avda. Barcelona 69,
08970 Sant Joan Despí (Barcelona), Espanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita (ver Anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

O titular da autorização de introdução no mercado deve apresentar relatórios periódicos de segurança para este medicamento, em conformidade com os requisitos estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e publicados no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos;
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

Se as datas para a apresentação de um RPS e a atualização de um PGR coincidirem, poderão ser apresentadas ao mesmo tempo.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior (28 comprimidos)

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxneury 1 mg comprimidos de liberação prolongada
guanfacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 1 mg de guanfacina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos de liberação prolongada 28 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Engolir o comprimido inteiro. Não mastigar, dividir ou esmagar.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona – Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1908/001 (1 mg x 28 comprimidos de libertação prolongada)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Paxneury 1 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITASCONTENTORAS

Blisters

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxneury 1 mg comprimidos de libertação prolongada
guanfacina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagem exterior (28 comprimidos)****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Paxneury 2 mg comprimidos de liberação prolongada
guanfacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 2 mg de guanfacina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos de liberação prolongada 28 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Engolir o comprimido inteiro. Não mastigar, dividir ou esmagar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona-Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1908/002 (2 mg x 28 comprimidos de libertação prolongada)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Paxneury 2 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITASCONTENTORAS

Blisters

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxneury 2 mg comprimidos de libertação prolongadaguanfacina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxneury 3 mg comprimidos de libertação prolongada
guanfacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 3 mg de guanfacina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose. Ver o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos de libertação prolongada 28 comprimidos de libertação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Engolir o comprimido inteiro. Não mastigar, dividir ou esmagar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona-Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1908/003 (3 mg x 28 comprimidos de libertação prolongada)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Paxneury 3 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITASCONTENTORAS

Blisters

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxneury 3 mg comprimidos de libertação prolongada
guanfacina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxneury 4 mg comprimidos de liberação prolongada
guanfacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 4 mg de guanfacina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos de liberação prolongada 28 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Engolir o comprimido inteiro. Não mastigar, dividir ou esmagar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona-Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1908/004 (4 mg x 28 comprimidos de libertação prolongada)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Paxneury 4 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITASCONTENTORAS

Blisters

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxneury 4 mg comprimidos de libertação prolongada
guanfacina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxneury 5 mg comprimidos de libertação prolongada
guanfacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 5 mg de guanfacina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos de libertação prolongada 28 comprimidos de libertação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Engolir o comprimido inteiro. Não mastigar, dividir ou esmagar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO**

MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona-Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1908/005 (5 mg x 28 comprimidos de libertação prolongada)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Paxneury 5 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITASCONTENTORAS

Blisters

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxneury 5 mg comprimidos de libertação prolongadaguanfacina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Embalagem exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxneury 6 mg comprimidos de liberação prolongada guanfacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 6 mg de guanfacina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos de liberação prolongada 28 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Engolir o comprimido inteiro. Não mastigar, dividir ou esmagar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO**

MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona-Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1908/006 (6 mg x 28 comprimidos de libertação prolongada)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Paxneury 6 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITASCONTENTORAS

Blisters

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxneury 6 mg comprimidos de libertação prolongada
guanfacina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**Embalagem exterior****1. NOME DO MEDICAMENTO**

Paxneury 7 mg comprimidos de liberação prolongada
guanfacina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada comprimido contém cloridrato de guanfacina equivalente a 7 mg de guanfacina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Também contém lactose. Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Comprimidos de liberação prolongada 28 comprimidos de liberação prolongada

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.

Via oral.

Engolir o comprimido inteiro. Não mastigar, dividir ou esmagar

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO**10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL****11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO**

MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona-Espanha

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/24/1908/007 (7 mg x 28 comprimidos de libertação prolongada)

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Paxneury 7 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO – DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS BLISTER OU FITASCONTENTORAS

Blisters

1. NOME DO MEDICAMENTO

Paxneury 7 mg comprimidos de libertação prolongada
guanfacina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Paxneury 1 mg comprimidos de libertação prolongada
Paxneury 2 mg comprimidos de libertação prolongada
Paxneury 3 mg comprimidos de libertação prolongada
Paxneury 4 mg comprimidos de libertação prolongada
Paxneury 5 mg comprimidos de libertação prolongada
Paxneury 6 mg comprimidos de libertação prolongada
Paxneury 7 mg comprimidos de libertação prolongada
guanfacina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.
- Este folheto foi escrito como se fosse a pessoa que toma o medicamento a lê-lo. Se der este medicamento ao seu filho, queira substituir em todo o documento tudo o que se refere a “si” por “o seu filho”.

O que contém este folheto:

1. O que é Paxneury e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Paxneury
3. Como tomar Paxneury
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar Paxneury
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Paxneury e para que é utilizado

O que é Paxneury

Paxneury contém a substância ativa guanfacina. Este medicamento pertence a um grupo de medicamentos que afeta a atividade do cérebro. Este medicamento pode ajudar a melhorar a sua atenção e concentração e a torná-lo menos impulsivo e hiperativo.

Para que é utilizado Paxneury

Este medicamento é utilizado para tratar a “perturbação de hiperatividade e défice de atenção” (PHDA) em crianças e adolescentes com 6 a 17 anos de idade, nos quais a medicação estimulante atual não é apropriada e/ou a medicação atual não controla de forma adequada os sintomas da PHDA.

Este medicamento é dado como parte de um programa de tratamento, o qual inclui normalmente o seguinte:

- terapêutica psicológica
- terapêutica educacional
- terapêutica social

Sobre a PHDA

As pessoas com PDAH sentem dificuldade em:

- permanecerem quietas

- concentrarem-se.

A PHDA pode causar problemas na vida quotidiana. As crianças e jovens com PHDA podem ter dificuldade em aprender e em fazer os trabalhos de casa. Para eles, pode ser difícil portarem-se bem em casa, na escola ou noutros locais.

2. O que precisa de saber antes de tomar

Paxneury Não tome Paxneury:

- se tem alergia à guanfacina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento:

- se tem tensão arterial baixa ou alta, problemas de coração ou tem antecedentes na sua família de problemas de coração
- se desmaiou recentemente
- se tem pensamentos ou sentimentos suicidas
- se sofre de qualquer outra perturbação psiquiátrica

Fale com o seu médico ou farmacêutico se tomar este medicamento e:

- tiver sentimentos ou comportamento agressivo ou
- tiver pensamentos ou sentimentos suicidas

Paxneury pode afetar o seu peso e altura se for tomado durante períodos prolongados; por este motivo, o seu médico controlará o seu crescimento.

Não pare de tomar Paxneury sem consultar o seu médico. Se parar de tomar o Paxneury subitamente, poderá desenvolver sintomas de suspensão do tratamento correspondentes a aumento da frequência cardíaca e tensão arterial alta (ver secção 4).

Se qualquer das situações acima se lhe aplicar (ou se tiver dúvidas), fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Isto porque este medicamento pode agravar estes problemas. O seu médico efetuará um controlo de rotina para ver como é que este medicamento o está a afetar.

Crianças (com menos de 6 anos de idade) e adultos (com 18 anos de idade ou mais)

Este medicamento não deve ser utilizado em crianças com menos de 6 anos de idade e em adultos com 18 anos de idade ou mais, porque não se sabe se atua ou se é seguro.

Controlos que o seu médico fará enquanto estiver a tomar Paxneury

Antes de começar a tomar este medicamento, o seu médico fará controlos para se assegurar que este medicamento é seguro para si e que o ajudará. Enquanto estiver a tomar este medicamento, o seu médico repetirá estes controlos todas as semanas no início do tratamento, após os ajustes da dose e, pelo menos, em intervalos de 3 meses durante o primeiro ano, e depois pelo menos duas vezes por ano. Estes controlos podem incluir:

- a sua tensão arterial e frequência do coração, assim como outros controlos do coração, se apropriado
- a sua resposta ao tratamento, em especial se este fizer com que se sinta sonolento
- a sua altura e peso

Deverá falar com o seu médico se não se sentir melhor ou no caso de se sentir pior e muito sonolento depois de tomar este medicamento durante cerca de 6 semanas. O seu médico poderá querer rever o seu tratamento

Outros medicamentos e Paxneury

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto porque Paxneury e alguns medicamentos podem interferir entre eles.

Em especial, informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar qualquer um dos seguintes tipos de medicamentos:

- medicamentos que diminuem a sua tensão arterial (anti-hipertensores)
- medicamentos para a epilepsia como o ácido valpróico
- medicamentos que lhe causam sonolência (sedativos)
- medicamentos para problemas de saúde mental (benzodiazepinas, barbitúricos e antipsicóticos)
- medicamentos que podem afetar o modo como Paxneury é eliminado pelo fígado (ver tabela abaixo)

Medicamentos	Utilizados para tratar
Aprepitant	Náuseas e vertigens.
Atazanavir, efavirenz, etravirina, fosamprenavir, indinavir, nevirapina, ritonavir, saquinavir	Infeção pelo VIH.
Ciprofloxacina, cloranfenicol, claritromicina, eritromicina, rifabutina, rifampicina, telitromicina	Infeções bacterianas.
Fluconazol, itraconazol, posaconazol, cetoconazol	Infeções fúngicas.
Crizotinib, imatinib	Cancro.
Diltiazem, verapamil	Afeções cardiovasculares.
Boceprevir, telaprevir	Hepatite viral.
Suboxone	Dependência de substâncias.
Bosentano	Afeções cardiovasculares (por exemplo, constrição dos vasos do sangue nos pulmões).
Carbamazepina, oxcarbazepina, fenobarbital, fenitoína, primidona	Utilizado para controlar a epilepsia.
Modafinil	É um medicamento que promove o estado de alerta e é utilizado para tratar perturbações do sono.
Erva de S. João	É uma preparação à base de plantas que é utilizada para tratar a depressão.

Se qualquer um dos acima indicados se lhe aplicar ou se tiver dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

Paxneury com alimentos, bebidas e álcool

- Não tome este medicamento com alimentos gordos (por exemplo, com um pequeno-almoço rico em gorduras), porque podem afetar a maneira como este medicamento atua.
- Não beba sumo de toranja com este medicamento porque pode afetar a maneira como este medicamento atua.
- Não beba álcool enquanto estiver a tomar este medicamento porque pode causar sonolência.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de lhe ser administrado este medicamento.

- Não tome este medicamento se estiver grávida ou se não utilizar medidas contraceptivas. Desconhece-se se Paxneury afetará o seu bebé que ainda não nasceu.
- Não amamente enquanto estiver a tomar Paxneury a menos que o seu médico lhe diga

para ofazer.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir tonturas e sonolência quando tomar este medicamento, especialmente no início do tratamento, o que pode durar 2 a 3 semanas e possivelmente mais tempo. Se isto lhe acontecer, não conduza, não ande de bicicleta nem utilize ferramentas ou máquinas, nem participe em atividades que podem causar ferimentos, até saber como é afetado por este medicamento. Também foi comunicado desmaio mas este não é um efeito frequente.

Paxneury contém lactose

A lactose é um tipo de açúcar. Se foi informado pelo seu médico que tem uma intolerância a alguns açúcares, fale com o seu médico antes de tomar este medicamento.

Paxneury contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como tomar Paxneury

O seu tratamento será iniciado sob a supervisão de um especialista com a formação adequada em perturbações do comportamento da infância e/ou adolescência.

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

Como parte do seu tratamento, o seu médico controlará regularmente a maneira como Paxneury o afetadurante o início do tratamento e/ou os ajustes de dose.

Quanto deve tomar

- O seu médico iniciará o seu tratamento com 1 mg por dia. O seu médico pode aumentar a sua dose com base no seu peso corporal e na maneira com Paxneury está a atuar, mas não mais do que 1 mg por semana. Dependendo da maneira como responde ao tratamento, o seu médico pode aumentar a sua dose mais lentamente. A dose de manutenção recomendada é entre 0,05 até 0,12 mg por kg de peso corporal por dia.
- Poderá não detetar um efeito imediato após o início do tratamento; alguns doentes poderão detetar uma melhoria após a primeira semana mas pode demorar mais tempo.
- A sua dose diária será entre 1 e 7 mg dependendo da sua idade e de como responde ao Paxneury,mas não será superior a 7 mg.

Como tomar Paxneury

- Este medicamento deve ser tomado uma vez por dia, de manhã ou à noite.
- Pode ser tomado com ou sem alimentos, mas não o tome com alimentos gordos (por exemplo, com um pequeno-almoço rico em gorduras).
- Engula os comprimidos inteiros com água ou outro líquido (mas não com sumo de toranja).
- Não parta, esmague ou mastigue o comprimido porque isto afetará a maneira como o comprimido atua. Fale com o seu médico se não conseguir engolir o comprimido inteiro.

Duração do tratamento

Se necessitar de tomar Paxneury durante mais de um ano, o seu médico controlará a sua resposta

o tratamento e pode parar o tratamento durante um curto período de tempo, o que pode acontecer durante umas férias escolares. Isto mostrará se ainda necessita de tomar o medicamento.

Se tomar mais Paxneury do que deveria

Se tomar mais Paxneury do que deveria, fale com um médico ou dirija-se imediatamente a um hospital. Leve a embalagem do medicamento consigo e informe-os sobre a quantidade que tomou.

Podem ocorrer os seguintes efeitos: tensão arterial alta ou baixa, batimento lento do coração, frequência lenta da respiração, sensação de cansaço ou exaustão.

Caso se tenha esquecido de tomar Paxneury

No caso de se esquecer de uma dose, aguarde até ao dia seguinte e tome a sua dose habitual.

- No caso de se ter esquecido de duas ou mais doses, fale com o seu médico, porque poderá ser necessário recomeçar a tomar o Paxneury com uma dose mais baixa.
- Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Paxneury

Não pare de tomar este medicamento sem falar primeiro com o seu médico.

- Se parar de tomar este medicamento a sua tensão arterial e a frequência do seu coração podem aumentar (ver secção 4 abaixo).
- Para parar o medicamento, o seu médico diminuirá lentamente a sua dose de Paxneury para reduzir ao mínimo quaisquer efeitos indesejáveis.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Se estiver preocupado, fale com o seu médico.

Se sentir qualquer tipo de indisposição enquanto estiver a tomar o seu medicamento, fale imediatamente com um adulto.

Efeitos indesejáveis graves

Os seguintes efeitos indesejáveis graves foram comunicados: sensação de sonolência (sedação), sensação de tonturas (hipotensão), batimentos lentos do coração (bradicardia), sensação de ir desmaiar ou perda de consciência (síncope), um efeito secundário grave da suspensão do tratamento, correspondente a tensão arterial alta após a paragem súbita da toma de Paxneury; os sintomas podem incluir cefaleias, sensação de confusão, nervosismo, agitação e tremores (encefalopatia hipertensiva). Alguns destes efeitos indesejáveis têm mais probabilidade de ocorrer no início do tratamento e podem desaparecer com a continuação do seu tratamento; se sentir qualquer um destes efeitos indesejáveis contacte imediatamente o seu médico.

Outros efeitos indesejáveis

Os seguintes efeitos indesejáveis foram comunicados.

Muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas)

- sensação de sono (sonolência)
- sensação de cansaço (fadiga)
- dores de cabeça

- dor de barriga (dor abdominal)

Frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas)

- frequência cardíaca baixa
- diminuição da tensão arterial
- sensação de desassossego ou irritabilidade
- dificuldade em dormir (insónia) ou interrupção do sono (insónia intermédia) ou pesadelos
- sensação de depressão, estar preocupado (ansiedade) ou ter alterações do humor (afeta a labilidade)
- falta de energia (letargia)
- aumento de peso
- perda de apetite
- ter a boca seca
- urinar na cama (enurese)
- sensação de enjoo (náuseas) ou vômitos
- diarreia, desconforto abdominal ou prisão de ventre
- tensão arterial baixa ao levantar-se (hipotensão ortostática)
- erupção na pele.

Pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

- reação alérgica (hipersensibilidade)
- dor no peito
- indigestão (dispepsia)
- dificuldade em respirar (asma)
- sensação de fraqueza (astenia)
- cor pálida da pele (palidez)
- crises epiléticas ou convulsões
- necessidade de urinar com frequência (polaquiúria)
- sensação de agitação
- agressão
- alterações nos resultados das análises de sangue do fígado (aumento da alanina aminotransferase)
- aumento da tensão arterial
- ritmo anormal do coração (arritmia sinusal e bloqueio auriculoventricular de primeiro grau)
- batimentos rápidos do coração (taquicardia)
- frequência mais lenta do coração
- sensação de tonturas ao levantar-se (tontura postural)
- comichão na pele (prurido)
- ver ou ouvir coisas que não existem (alucinações).

Raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas)

- dormir mais do que é normal (hipersónia)
- tensão arterial elevada (hipertensão)
- não se sentir bem (mal-estar).

Muito raros (podem afetar até 1 em cada 10.000 pessoas)

- um efeito secundário grave da suspensão do tratamento, correspondente a tensão arterial alta após a paragem súbita da toma de Paxneury; os sintomas podem incluir cefaleias, sensação de confusão, nervosismo, agitação e tremores (encefalopatia hipertensiva).

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

- dificuldade em conseguir ou manter uma ereção (disfunção erétil).

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Paxneury

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso na embalagem exterior e no blister, após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

O medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Não utilize este medicamento se os comprimidos ou a embalagem blister parecerem danificados.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Paxneury

- Cada comprimido de 1 mg contém cloridrato de guanfacina equivalente a 1 mg de guanfacina.
- Cada comprimido de 2 mg contém cloridrato de guanfacina equivalente a 2 mg de guanfacina.
- Cada comprimido de 3 mg contém cloridrato de guanfacina equivalente a 3 mg de guanfacina.
- Cada comprimido de 4 mg contém cloridrato de guanfacina equivalente a 4 mg de guanfacina.
- Cada comprimido de 5 mg contém cloridrato de guanfacina equivalente a 5 mg de guanfacina.
- Cada comprimido de 6 mg contém cloridrato de guanfacina equivalente a 6 mg de guanfacina.
- Cada comprimido de 7 mg contém cloridrato de guanfacina equivalente a 7 mg de guanfacina.

Os outros componentes são Hipromelose 2208, copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo (Tipo A), lactose mono-hidratada, povidona K-30, crospovidona (Tipo A), celulose microcristalina, sílica coloidal anidra, laurilsulfato de sódio, polissorbato 80, ácido fumárico, dibehenato de glicerol.

Qual o aspeto de Paxneury e conteúdo da embalagem

Paxneury é um comprimido de libertação prolongada, o que significa que a substância ativa é libertada do comprimido durante um período de tempo. Os comprimidos são apresentados em embalagens de 28.

- Os comprimidos de libertação prolongada de 1 mg são comprimidos brancos, redondos com 8 mm de diâmetro, biconvexos, com a gravação “I” num lado.
- Os comprimidos de libertação prolongada de 2 mg são comprimidos brancos, de forma oblonga com 14 x 6 mm, biconvexos, com a gravação “II” num lado.
- Os comprimidos de libertação prolongada de 3 mg são comprimidos brancos, redondos com 6 mm de diâmetro, biconvexos, com a gravação “3” num lado.
- Os comprimidos de libertação prolongada de 4 mg são comprimidos brancos, redondos com 7 mm de diâmetro, biconvexos, com a gravação “IV” num lado.
- Os comprimidos de libertação prolongada de 5 mg são comprimidos brancos, redondos com 8 mm de diâmetro, biconvexos, com a gravação “V” num lado.
- Os comprimidos de libertação prolongada de 6 mg são comprimidos brancos, redondos com 9 mm de diâmetro, biconvexos, com a gravação “VI” num lado.
- Os comprimidos de libertação prolongada de 7 mg são comprimidos brancos, de forma oblonga com 12,5 x 6,5 mm, biconvexos, com a gravação “7” num lado.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado e Fabricante

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona – Espanha

Fabricante

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Avda. Barcelona 69
08970 Sant Joan Despí
Barcelona – Espanha

ou

Neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Strasse 23, Richrath
Langenfeld (Rheinland)
40764, Germany

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

België/Belgique/Belgien

Neuraxpharm Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

Lietuva

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 475 96 00

България

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 475 96 00

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm Belgium
Tél/Tel: +32 (0)2 732 56 95

Česká republika

Neuraxpharm Bohemia s.r.o.
Tel: +420 739 232 258

Magyarország

Neuraxpharm Hungary Kft.
Tel.: +3630 464 6834

Danmark

Neuraxpharm Sweden AB
Tlf: +46 (0)8 30 91 41
(Sverige)

Malta

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 475 96 00

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Nederland

Neuraxpharm Netherlands B.V.
Tel.: +31 70 208 5211

Eesti

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 475 96 00

Norge

Neuraxpharm Sweden AB
Tlf:+46 (0)8 30 91 41
(Sverige)

Ελλάδα

Brain Therapeutics PC
Τηλ: +302109931458

Österreich

Neuraxpharm Austria GmbH
Tel.: + 43 (0) 2236 320038

España

Neuraxpharm Spain, S.L.U.
Tel: +34 93 475 96 00

Polska

Neuraxpharm Polska Sp. z.o.o.
Tel.: +48 783 423 453

France

Neuraxpharm France
Tél: +33 1.53.62.42.90

Hrvatska

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 602 24 21

Ireland

Neuraxpharm Ireland Ltd
Tel: +353 (0)1 428 7777

Ísland

Neuraxpharm Sweden AB
Sími: +46 (0)8 30 91 41
(Svíþjóð)

Italia

Neuraxpharm Italy S.p.A.
Tel: +39 0736 980619

Κύπρος

Brain Therapeutics PC
Τηλ: +302109931458

Latvija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 475 96 00

Portugal

Neuraxpharm Portugal, Unipessoal Lda
Tel: +351 910 259 536

România

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 602 24 21

Slovenija

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.
Тел.: +34 93 602 24 21

Slovenská republika

Neuraxpharm Slovakia a.s.
Tel: +421 255 425 562

Suomi/Finland

Neuraxpharm Sweden AB
Puh/Tel: +46 (0)8 30 91 41
(Ruotsi/Sverige)

Sverige

Neuraxpharm Sweden AB
Tel: +46 (0)8 30 91 41

United Kingdom (Northern Ireland)

Neuraxpharm Ireland Ltd
Tel: +353 (0)1 428 7777

Este folheto foi revisto pela última vez em

Outras fontes de informação

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.