

BILAGA I PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paxneury 1 mg depottabletter
Paxneury 2 mg depottabletter
Paxneury 3 mg depottabletter
Paxneury 4 mg depottabletter
Paxneury 5 mg depottabletter
Paxneury 6 mg depottabletter
Paxneury 7 mg depottabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Paxneury 1 mg depottablett

Varje tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 1 mg guanfacin.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Varje tablett innehåller 41,32 mg laktos (som monohydrat)

Paxneury 2 mg depottablett

Varje tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 2 mg guanfacin.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Varje tablett innehåller 82,63 mg laktos (som monohydrat)

Paxneury 3 mg depottablett

Varje tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 3 mg guanfacin.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Varje tablett innehåller 17,56 mg laktos (som monohydrat)

Paxneury 4 mg depottablett:

Varje tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 4 mg guanfacin.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Varje tablett innehåller 23,41 mg laktos (som monohydrat).

Paxneury 5 mg depottablett

Varje tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 5 mg guanfacin.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Varje tablett innehåller 29,26 mg laktos (som monohydrat).

Paxneury 6 mg depottablett

Varje tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 6 mg guanfacin.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Varje tablett innehåller 35,11 mg laktos (som monohydrat).

Paxneury 7 mg depottablett

Varje tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 7 mg guanfacin.

Hjälpämne(n) med känd effekt: Varje tablett innehåller 40,96 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELSFORM

Depottabletter

Paxneury 1 mg depottablett

Guanfacine 1 mg depottabletter är vita, 8 mm i diameter runda, bikonvexa tabletter märkta med "I" på den ena sidan.

Paxneury 2 mg depottablett

Guanfacine 2 mg depottabletter är vita, 14 x 6 mm avlånga, bikonvexa tabletter märkta med "II" på den ena sidan.

Paxneury 3 mg depottablett

Guanfacine 3 mg depottabletter är vita, 6 mm i diameter runda, bikonvexa tabletter märkta med "3" på den ena sidan.

Paxneury 4 mg depottablett:

Guanfacine 4 mg depottabletter är vita, 7 mm i diameter runda, bikonvexa tabletter märkta med "IV" på den ena sidan.

Paxneury 5 mg depottablett:

Guanfacine 5 mg depottabletter är vita, 8 mm i diameter runda, bikonvexa tabletter märkta med "V" på den ena sidan.

Paxneury 6 mg depottablett:

Guanfacine 6 mg depottabletter är vita, 9 mm i diameter runda, bikonvexa tabletter märkta med "VI" på den ena sidan.

Paxneury 7 mg depottablett:

Guanfacine 7 mg depottabletter är vita, 12,5 x 6,5 mm avlånga, bikonvexa tabletter märkta med "7" på den ena sidan.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Paxneury är avsett för behandling av ADHD (Attention Deficit/Hyperactivity Disorder) hos barn och ungdomar i åldern 6-17 år för vilka stimulantia inte är lämpliga, inte tolereras eller har visats vara ineffektiva.

Paxneury måste användas som en del i ett omfattande ADHD-behandlingsprogram, som normalt omfattar psykologiska, pedagogiska och sociala åtgärder.

4.2 Dosering och administreringssätt

Behandlingen måste påbörjas under överinseende av lämplig specialist på beteendestörningar hos barn och/eller ungdomar.

Screening före behandling

Innan förskrivning är det nödvändigt att genomföra en utvärdering före behandling för att identifiera patienter med ökad risk för somnolens och sedering, hypotoni och bradykardi, QT-förlängning, arytmioch viktökning/risk för fetma. Denna utvärdering bör inriktas på patientens kardiovaskulära status inklusive blodtryck och hjärtfrekvens, dokumentera omfattande historik av samtida läkemedel, tidigare och nuvarande komorbida medicinska och psykiatriska sjukdomar eller symtom, familjeanamnes för plötslig hjärtdöd/oförklarlig död och noggrann registrering av längd och vikt före behandling på ett tillväxtdiagram (se avsnitt 4.4).

Dosering

Noggrann dositering och övervakning är nödvändig i början av behandlingen med guanfacin, eftersom klinisk förbättring och risker för flera kliniskt signifikanta biverkningar (synkope, hypotoni, bradykardi, somnolens och sedering) är dos- och exponeringsrelaterade. Patienterna bör informeras om att somnolens och sedering kan förekomma, särskilt i början av behandlingen eller vid dosökningar. Om somnolens och sedering bedöms vara kliniskt betydelsefullt eller ihållande bör dosminskning eller utsättning övervägas.

För alla patienter är den rekommenderade startdosen 1 mg guanfacin som tas oralt en gång per dag.

Dosen kan justeras i steg om högst 1 mg per vecka. Dosen bör anpassas individuellt efter patientens behandlingssvar och tolerabilitet.

Beroende på patientens behandlingssvar och tolerabilitet för Paxneury är det rekommenderadeintervallet

för underhållsdos 0,05-0,12 mg/kg/dag. Rekommenderad dositering för barn och ungdomar finns nedan (se tabell 1 och 2). Dosjusteringar (ökning eller minskning) till en högsta tolererad dos inom det rekommenderade optimala viktjusterade dosintervallet baserat på klinisk bedömning av behandlingssvar och tolerabilitet kan ske med veckovisa intervall efter den initialadosen.

Övervakning under titrering

Under dositering bör övervakning av tecken och symtom på somnolens och sedering, hypotoni och bradykardi ske varje vecka.

Kontinuerlig övervakning

Under det första året med behandling bör patienten bedömas minst var tredje månad med avseende på:

- tecken och symtom på:
 - somnolens och sedering
 - hypotoni
 - bradykardi
- viktökning/risk för fetma.

Det rekommenderas att klinisk bedömning sker under denna period. Därefter bör övervakning ske varsjätte månad med mer frekvent övervakning efter eventuella dosjusteringar (se avsnitt 4.4).

Tabell 1

Dositreringsschema för barn i åldern 6-12 år				
Viktgrupp	Vecka 1	Vecka 2	Vecka 3	Vecka 4
25 kg och uppåt Maxdos = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tabell 2

Dositreringsschema för ungdomar (i åldern 13-17 år)							
Viktgrupp ^a	Vecka1	Vecka2	Vecka3	Vecka4	Vecka 5	Vecka 6	Vecka 7
34-41,4 kg Maxdos = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5-49,4 kg Maxdos = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5-58,4 kg Maxdos = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg och däröver Maxdos = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a Ungdomar måste väga minst 34 kg.

^b Ungdomar som väger 58,5 kg och däröver kan titreras till en dos på 7 mg/dag efter att patienten har avslutat minst en veckas behandling med en dos på 6 mg/dag och läkaren har gjort en noggrann undersökning av patientens tolerabilitet och effekt.

Läkare som väljer att använda guanfacin under längre perioder (mer än 12 månader) ska omvärdera nyttan av guanfacin var tredje månad under det första året och sedan minst en gång per år baserat på klinisk bedömning (se avsnitt 4.4) och överväga försöksperioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan farmakoterapi, företrädesvis under skollov.

Neditrering och utsättning

Patienter/anhörigvårdare ska instrueras att inte sätta ut guanfacin utan att rådfråga läkare.

Vid utsättning av behandlingen ska dosen gradvis minskas med högst 1 mg var tredje till sjunde dag, och blodtryck och puls ska övervakas för att minimera potentiella utsättningseffekter, i synnerhet ökning av blodtryck och hjärtfrekvens (se avsnitt 4.4).

I en studie av effekt vid underhållsbehandling vid byte från guanfacin till placebo förekom ökning av blodtryck med mer än 5 mmHg och även över 95-percentilen för ålder, kön och kroppsstorlek hos 7/158 försökspersoner (4,4%) (se avsnitt 4.8 och 5.1).

Missad dos

Om en dos missas kan den ordinerade dosen återupptas nästa dag. Om två eller flera doser i rad missas, rekommenderas förnyad titrering baserad på patientens tolerabilitet för guanfacin.

Byte från andra formuleringar av guanfacin

Guanfacintabletter med omedelbar frisättning ska inte bytas ut på mg/mg-basis på grund av olika farmakokinetiska profiler.

Särskilda populationer

Vuxna och äldre

Säkerhet och effekt för guanfacin för vuxna och äldre med ADHD har inte fastställts. Därför ska guanfacin inte användas i denna grupp.

Nedsatt leverfunktion

Dosreduktion kan behövas hos patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion (se avsnitt 5.2). Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för guanfacin hos pediatrika patienter (barn och ungdomar 6-17 år) har inte utvärderats.

Nedsatt njurfunktion

Dosreduktion kan behövas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR 29-15 ml/min) och terminal njursjukdom (GFR < 15 ml/min) eller patienter som behöver dialys. Effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för guanfacin hos pediatrika patienter (barn och ungdomar 6-17 år) har inte utvärderats (se avsnitt 5.2).

Pediatrik population

Säkerhet och effekt för guanfacin för barn under 6 år har ännu inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Patienter som behandlas med CYP3A4- och CYP3A5-hämmare/inducerare

CYP3A4/5-hämmare har visat sig ha en signifikant effekt på guanfacins farmakokinetik vid samadministrering. Dosjustering rekommenderas vid samtidig användning av måttliga/starka CYP3A4/5-hämmare (t.ex. ketokonazol, grapefruktjuice) eller starka CYP3A4-inducerare (t.ex. karbamazepin) (se avsnitt 4.5).

Vid samtidig användning av starka och måttliga CYP3A4-hämmare rekommenderas 50% reduktion av guanfacindosen. På grund av variationer i interaktionseffekt kan ytterligare dositering behövas (se ovan).

Om guanfacin kombineras med starka enzyminducerare kan en omtitrering för att öka dosen upp till den högsta dagliga dos på 7 mg vid behov övervägas. Om den inducerande behandlingen avslutas, rekommenderas omtitrering för att reducera guanfacindosen under de följande veckorna (se avsnitt 4.5).

Administreringssätt

Oral användning.

Guanfacin tas en gång dagligen, antingen morgon eller kväll. Tabletten ska inte krossas, tuggas eller brytas innan den sväljs, eftersom detta ökar guanfacins frisättningshastighet.

Behandling rekommenderas endast för barn som utan problem kan svälja tabletten hel.

Guanfacin kan administreras med eller utan föda, men ska inte administreras tillsammans med fettrika måltider på grund av ökad exponering (se avsnitt 4.5 och 5.2).

Guanfacin ska inte ges tillsammans med grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

4.4 Varningar och försiktighet

Hypotoni, bradykardi och synkope

Guanfacin kan orsaka synkope, hypotoni och bradykardi. Synkope kan medföra risk för fall eller olyckor, vilka kan resultera i allvarlig skada (se avsnitt 4.8 och 4.7).

Före behandlingsstart ska patientens kardiovaskulära status inklusive hjärtfrekvens och blodtryckssparametrar, liksom familjeanamnes för plötslig hjärtdöd/oförklarlig död, utvärderas för att identifiera patienter med ökad risk för hypotoni, bradykardi och QT-förlängning/risk för arytmi. Övervakning av hjärtfrekvens och blodtryckssparametrar ska fortsätta en gång i veckan under dositering och stabilisering och minst var tredje månad under det första året, med hänsyn till kliniskbedömning. Därefter bör övervakning ske var sjätte månad med mer frekvent övervakning efter eventuell dosjustering.

Försiktighet rekommenderas vid behandling med guanfacin hos patienter som har anamnes på hypotoni, hjärtblock, bradykardi eller kardiovaskulär sjukdom eller som har anamnes på synkope eller ett tillstånd som kan predisponera dem för synkope, såsom hypotoni, ortostatisk hypotoni, bradykardi eller dehydrering. Försiktighet rekommenderas också vid behandling av patienter som samtidigt behandlas med blodtryckssänkande medel eller andra läkemedel som kan sänka blodtrycket eller hjärtfrekvensen eller öka risken för synkope (se avsnitt 4.5). Patienterna ska rådas att dricka mycket vätska.

Ökning av blodtryck och hjärtfrekvens vid utsättning

Blodtryck och puls kan öka efter utsättning av guanfacin. Enligt erfarenhet efter marknadsintroduktionen har blodtrycksutlöst encefalopati rapporterats i mycket sällsynta fall vid plötslig utsättning av behandlingen (se avsnitt 4.8). För att minimera risken för ökning av blodtrycket vid utsättning ska den totala dagliga dosen gradvis minskas med högst 1 mg var tredje till sjunde dag (se avsnitt 4.2). Blodtryck och puls ska följas vid reducering av dosen eller utsättning av behandlingen.

QTc-intervall

I randomiserade, dubbelblinda fas II-III-studier med monoterapi var öknings av QTc- intervallförlängning som översteg en förändring från studiestart som var större än 60 ms med Fridericia- och Bazett-korrigerings 0 (0,0 %) och 2 (0,3 %) hos placebobebehandlade respektive 1 (0,1 %) och 1 (0,1 %) hos guanfacin behandlade patienter. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd.

Guanfacin ska förskrivas med försiktighet till patienter med känd anamnes på QT-förlängning, riskfaktorer för torsade de pointes (t.ex. hjärtblock, bradykardi, hypokalemi) eller patienter som tar läkemedel som är kända för att förlänga QT-intervall (se avsnitt 4.5). Dessa patienter ska genomgå ytterligare hjärtundersökning baserad på klinisk bedömning (se avsnitt 4.8).

Sedering och somnolens

Guanfacin kan orsaka somnolens och sedering framför allt i början av behandlingen och detta kan normalt pågå i 2-3 veckor och i vissa fall längre. Det rekommenderas därför att patienter övervakas noga varje vecka under dositering och stabilisering (se avsnitt 4.2) och var tredje månad under det första året, med

hänsyn till klinisk bedömning. Innan guanfacin används tillsammans med andra centralt aktiva depressiva medel (såsom alkohol, sedativa, fentiaziner, barbiturater eller bensodiazepiner) ska risken för additiva sedativa effekter övervägas (se avsnitt 4.5). Patienterna skainte dricka alkohol när de tar guanfacin.

Patienter avråds från att använda tung utrustning, framföra fordon eller cykla tills de vet hur de reagerar på behandling med guanfacin (se avsnitt 4.7).

Själv mordstankar

Det har efter marknadsintroduktionen förekommit rapporter om självmordsrelaterade händelser (inklusive självmordstankar, självmordsförsök och fullbordat självmord) hos patienter som behandlas med guanfacin. I de flesta fallen hade patienterna bakomliggande psykiska sjukdomar. Därför rekommenderas det att vårdgivare och läkare övervakar patienter beträffande tecken på självmordsrelaterade händelser, även vid doseringsstart/-optimering och utsättande av läkemedlet.

Patienter och vårdgivare ska uppmuntras att alltid rapportera plågsamma tankar eller känslor till hälso- och sjukvårdspersonal.

Aggression

Aggressivt beteende eller fientlighet har rapporterats i kliniska prövningar och efter marknadsintroduktionen av guanfacin. Patienter som behandlas med guanfacin bör övervakas beträffande uppkomst av aggressivt beteende eller fientlighet.

Effekter på längd, vikt och kroppsmasseindex (BMI)

Barn och ungdomar som behandlas med guanfacin kan visa ökat BMI. Därför ska övervakning av längd, vikt och BMI ske innan behandling påbörjas och sedan var tredje månad under det första året, med hänsyn till klinisk bedömning. Därefter bör övervakning ske var sjätte månad med mer frekvent övervakning efter eventuell dosjustering.

Hjälpämnen

Paxneury innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

När guanfacin används samtidigt med hämmare eller inducerare av CYP3A4/5 kan plasmakoncentrationerna av guanfacin öka eller minska, vilket kan påverka effekt och säkerhet för guanfacin. Guanfacin kan öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras via CYP3A4/5 (se avsnitt 4.2, 4.4 och 5.2).

Guanfacin är en *in vitro*-hämmare av MATE1 och den kliniska betydelsen av hämning av MATE1 kan inte uteslutas. Samtidig administrering av guanfacin med MATE1-substrat kan resultera i ökning av plasmakoncentrationerna av dessa läkemedel. Baserat på *in vitro* studier kan guanfacin dessutom vara en hämmare av OCT1 vid maximala koncentrationer i portavenen. Samtidig administrering av guanfacin med OCT1-substrat med ett likartat T_{max} (t.ex. metformin) kan resultera i ökning av C_{max} för dessa läkemedel.

Den farmakodynamiska effekten av guanfacin kan ha en additiv effekt när det tas tillsammans med andra läkemedel som är kända för att orsaka sederig, hypotoni eller QT-förlängning (se avsnitt 4.4).

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna. , Utfallet förväntas dock vara likartat i det indicerade pediatrika åldersintervallet.

QT-förlängande läkemedel

Guanfacin orsakar en minskning av hjärtfrekvensen. Med tanke på effekten av guanfacin på hjärtfrekvensen, rekommenderas i allmänhet inte samtidig användning av guanfacin och QT-förlängande läkemedel (se avsnitt 4.4).

CYP3A4- och CYP3A5-hämmare

Försiktighet ska iakttas när guanfacin administreras till patienter som tar ketokonazol och andra måttliga och starka CYP3A4/5-hämmare. En minskning av dosen av guanfacin inom det rekommenderade dosområdet föreslås (se avsnitt 4.2). Samadministrering av guanfacin med måttliga och starka CYP3A4/5-hämmare höjer plasmakoncentrationerna av guanfacin och ökar risken för biverkningar såsom hypotoni, bradykardi och sedering. Det skedde en avsevärd ökning av hastigheten och omfattningen av guanfacins exponering när det administrerades tillsammans med ketokonazol; demaximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) och exponeringen (AUC) ökade två- respektive trefaldigt. Andra CYP3A4/5-hämmare kan ha jämförbar effekt, se tabell 3 för en förteckning över exempel på måttliga och starka CYP3A4/5-hämmare. Denna förteckning är inte slutgiltig.

CYP3A4-inducerare

När patienter tar guanfacin tillsammans med en CYP3A4-inducerare föreslås en ökning av dosen av guanfacin inom det rekommenderade dosområdet (se avsnitt 4.2). Det förekom en signifikant minskning av hastigheten och omfattningen av exponeringen av guanfacin vid administrering tillsammans med rifampicin, som är en CYP3A4-inducerare. De maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) och exponeringen (AUC) av guanfacin minskade med 54 % respektive 70 %. Andra CYP3A4-inducerare kan ha jämförbar effekt. En lista över exempel på CYP3A4/5-inducerare finns i tabell 3. Denna lista är inte slutgiltig.

Tabell 3

Måttliga CYP3A4/5-hämmare	Starka CYP3A4/5-hämmare	CYP3A4-inducerare
Aprepitant	Boceprevir	Bosentan
Atazanavir	Kloramfenikol	Karbamazepin
Ciprofloxacin	Klaritromycin	Efavirenz
Crizotinib	Indinavir	Etravirin
Diltiazem	Itakonazol	Nevirapin
Flukonazol	Posakonazol	Oxkarbazepin
Fosamprenavir	Ritonavir	Fenobarbital
Imatinib	Saquinavir	Fenytoin
Verapamil	Suboxon	Primidon
Grapefruktjuice	Telaprevir	Rifabutin
	Telitromycin	Rifampicin
		Johannesört
Måttliga CYP3A4/5-hämmare	Starka CYP3A4/5-hämmare	CYP3A4-inducerare
<i>Ytterligare doseringsrekommendationer finns i avsnitt 4.2.</i>		

Valproinsyra

Samadministrering av guanfacin och valproinsyra kan resultera i ökade koncentrationer av valproinsyra. Mekanismen för denna interaktion är okänd, även om både guanfacin och valproinsyra metaboliseras genom glukuronidering, vilket eventuellt resulterar i kompetitiv hämning. När guanfacin administreras med valproinsyra ska patienterna övervakas med avseende på potentiella additiva effekter på centrala nervsystemet (CNS) och övervakning av serumkoncentrationer av valproinsyra bör övervägas. Justeringar av dosen av valproinsyra och guanfacin kan vara indicerat vid samadministrering.

Blodtryckssänkande läkemedel

Försiktighet ska iakttas när guanfacin administreras tillsammans med blodtryckssänkande läkemedel på grund av risken för additiva farmakodynamiska effekter såsom hypotoni och synkope (se avsnitt 4.4).

CNS-depressiva läkemedel

Försiktighet ska iakttas när guanfacin administreras tillsammans med CNS-depressiva läkemedel (t.ex. alkohol, sedativa, hypnotika, bensodiazepiner, barbiturater och antipsykotika) på grund av risken för additiva farmakodynamiska effekter såsom sedering och somnolens (se avsnitt 4.4).

Oralt metylfenidat

I en interaktionsstudie fann man att varken guanfacin eller OROS (Osmotic Release Oral System)-metylfenidat HCl med förlängd frisättning påverkade farmakokinetiken för andra läkemedel när detogs i kombination.

Lisdexamfetamindimesylat

I en läkemedelsinteraktionsstudie inducerade administrering av Guanfacin i kombination med lisdexamfetamindimesylat en ökning på 19 % av guanfacins maximala plasmakoncentrationer, medan exponeringen (AUC) ökade med 7 %. Dessa små förändringar förväntas inte vara kliniskt betydelsefulla. I denna studie observerades ingen effekt på exponeringen för d-amfetamin efter kombination av guanfacin och lisdexamfetamindimesylat.

Födointeraktioner

Guanfacin ska inte ges tillsammans med fettrika måltider på grund av ökad exponering, eftersom fettrika måltider har visat sig ha en signifikant effekt på absorptionen av guanfacin (se avsnitt 4.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av guanfacin hos gravida kvinnor. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

Guanfacin rekommenderas inte under graviditet och inte till fertila kvinnor som inte använder preventivmedel.

Amning

Det är okänt om guanfacin och dess metaboliter utsöndras i bröstmjölken.

Tillgängliga farmakodynamiska och toxikologiska djurdata har visat att guanfacin och dess metaboliter utsöndras i mjölk (se avsnitt 5.3). En risk för det ammade barnet kan därför inte uteslutas.

Ett beslut måste fattas om man ska avbryta amningen eller avbryta och/eller avstå från behandling med guanfacin efter att man tagit hänsyn till fördelen med amning för barnet och fördelen med behandling för kvinnan.

Fertilitet

Det finns inga eller begränsad mängd data beträffande effekten på fertilitet från användningen av guanfacin hos människa.

Djurstudier visar en effekt på manlig fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Paxneury kan ha måttlig till påtaglig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Guanfacin kan orsaka yrsel och somnolens. Dessa effekter förekommer huvudsakligen vid behandlingsstart och kan förekomma mindre ofta när behandlingen fortsätter. Synkope har också observerats. Patienterna ska varnas för dessa möjliga biverkningar och om de påverkas ska de rådask att undvika dessa aktiviteter (se avsnitt 4.4).

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De oftast rapporterade biverkningarna omfattar somnolens (40,6 %), huvudvärk (27,4 %), trötthet (18,1 %), smärta i övre delen av buken (12,0 %) och sedering (10,2 %).

Allvarligaste biverkningarna som ofta rapporteras omfattar hypotoni (3,2 %), viktökning (2,9 %), bradykardi (1,5 %) och synkope (0,7 %). Biverkningarna somnolens och sedering förekom framför allt i början av behandlingen och detta kan normalt pågå i 2-3 veckor och i vissa fall längre.

Tabell över biverkningar

Följande tabell visar alla biverkningar baserade på kliniska prövningar och spontanrapportering. Alla biverkningar efter marknadsintroduktion är *kursiverade*.

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan: Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$) Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$) Mycket sällsynta ($< 1/10\,000$)

ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

Tabell 4. Biverkningar

Organsystem	Biverkning	Frekvenskategori
Immunsystemet	Överkänslighet	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	Minskad aptit	Vanliga
Psykiska störningar	Depression	Vanliga
	Ångest	Vanliga
	Affekabilitet	Vanliga
	Sömnlöshet	Vanliga
	Insomni mitt i natten	Vanliga
	Mardrömmar	Vanliga
	Agitation	Mindre vanliga
	Aggression	Mindre vanliga
	Hallucinationer	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	Somnolens	Mycket vanliga
	Huvudvärk	Mycket vanliga
	Sedering	Vanliga
	Yrsel	Vanliga
	Letargi	Vanliga
	Krampanfall	Mindre vanliga
	Synkope/medvetandeförlust	Mindre vanliga
	Postural yrsel	Mindre vanliga
	Hypersomni	Sällsynta
Hjärtat	Bradykardi	Vanliga

	Atrioventrikulärblock av första graden <i>Takykardi</i> Sinusarytmi	Mindre vanliga <i>Mindre vanliga</i> Mindre vanliga
Blodkärl	Hypotoni Ortostatisk hypotoni Blekhet Hypertoni <i>Blodtrycksutlöst encefalopati</i>	Vanliga Vanliga Mindre vanliga Sällsynta <i>Mycket sällsynta</i>
Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum	Astma	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	Buksmärta Kräkningar Diarré Illamående Förstoppning Buk-/magobehag Muntorrhet Dyspepsi	Mycket vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Vanliga Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	<i>Utslag</i> <i>Klåda</i>	<i>Vanliga</i> <i>Mindre Vanliga</i>
Njurar och urinvägar	Enures Pollakisuri	Vanliga Mindre vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	<i>Erektile dysfunktion</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Trötthet Irritabilitet Asteni Bröstsmärta Sjukdomskänsla	Mycket vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Sällsynta
Undersökningar	Minskat blodtryck Viktökning Förhöjt blodtryck Minskad hjärtfrekvens Förhöjt alaninaminotransferas	Vanliga Vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga Mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Somnolens/sedering, hypotoni, bradykardi och synkope

I den totala poolen av guanfacinbehandlade patienter förekom somnolens hos 40,6 % och sedering hos 10,2 % av de guanfacinbehandlade patienterna. Bradykardi förekom hos 1,5 %, hypotoni hos 3,2 % och synkope hos 0,7 % av alla guanfacinbehandlade patienter. Förekomsten av somnolens/sedering och hypotoni var mest framträdande under de första behandlingsveckorna och minskade därefter gradvis.

Effekter på längd, vikt och kroppsmasseindex (BMI)

Noggrann uppföljning av vikt tyder på att barn och ungdomar som tog guanfacin i studien (dvs. behandling i 7 dagar per vecka hela året) har visat en ålders- och könsnormaliserad genomsnittlig förändring från studiestart av BMI-percentil med 4,3 under 1 år (genomsnittliga percentiler vid studiestart och 12 månader var 68,3 respektive 73,1). Som en del av en rutinmässig övervakning bör därför längd, vikt och BMI

kontrolleras vid behandlingsstart och var tredje månad under det första året och därefter var sjätte månad med hänsyn till klinisk bedömning med hjälp av ett tillväxtdiagram.

Ingående QT-/QTc-studie

Effekten av två dosnivåer av guanfacin (4 mg och 8 mg) med omedelbar frisättning på QT-intervall utvärderades i en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad och aktivt kontrollerad överkorsningsstudie på friska vuxna. En påtaglig ökning av genomsnittligt QTc observerades för båda doserna. Detta fynd har ingen känd klinisk relevans.

I randomiserade, dubbelblinda fas II-III-studier med monoterapi var öknings av QTc- intervallförlängning som översteg en förändring från studiestart som var större än 60 ms med Fridericia- och Bazett-korrigerad 0 (0,0 %) och 2 (0,3 %) hos placebobehandlade respektive 1 (0,1 %) och 1 (0,1 %) hos guanfacinbehandlade patienter. Den kliniska relevansen av detta fynd är okänd.

Ökning av blodtryck och hjärtfrekvens vid utsättning av guanfacin

Blodtryck och puls kan öka efter utsättning av guanfacin. Enligt erfarenhet efter marknadsintroduktionen har blodtrycksutlöst encefalopati rapporterats i mycket sällsynta fall vid plötslig utsättning av guanfacin (se avsnitt 4.4).

I en studie av effekt vid underhållsbehandling hos barn och ungdomar sågs öknings av genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck med cirka 3 mmHg respektive 1 mmHg över ursprungligt startvärde vid utsättning av guanfacin. Individer kan dock ha större öknings än vad som återspeglas av de genomsnittliga förändringarna. Ökningarna av blodtryck observerades hos några individer i slutet av uppföljningsperioden som omfattade mellan 3 och 26 veckor efter den slutliga dosen (se avsnitt 4.2 och 5.1).

Vuxna patienter

Guanfacin har inte studerats hos vuxna med ADHD. Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoserings

Tecken och symtom på överdosering kan omfatta hypotoni, initial hypertoni, bradykardi, letargi och andningsdepression. Hemodynamisk instabilitet har också varit förknippad med en överdos av guanfacin som var 3 gånger högre än den rekommenderade dagliga dosen. Behandling av överdosering av guanfacin ska inkludera övervakning och behandling av dessa tecken och symtom.

Pediatriska patienter (barn och ungdomar i åldern 6 till och med 17 år) som utvecklar letargi ska observeras med avseende på utveckling av allvarigare toxicitet omfattande koma, bradykardi och hypotoni i upp till 24 timmar på grund av risken för fördröjd debut av dessa symtom.

Behandling av överdosering kan omfatta ventrikelsköljning om den utförs strax efter intag. Aktivt kol kan vara användbart för att begränsa absorptionen. Guanfacin är inte dialyserbart i kliniskt signifikant mängder (2,4 %).

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: antihypertensiva medel, antiadrenerga preparat med central verkan, ATC-kod: C02AC02.

Verkningsmekanism

Guanfacin är en selektiv alfa_{2A}-adrenerg receptoragonist, eftersom den har 15-20 gånger högre affinitet för

denna receptorsubtyp än för alfa2B- eller alfa2C-subtyperna. Guanfacin är ett icke-stimulerande medel. Verkningsmekanismen för guanfacin vid ADHD är inte helt fastställd. Preklinisk forskning tyder på att guanfacin modulerar signalering i prefrontala cortex och basala ganglier genom direkt modifiering av synaptisk noradrenalintransmission vid alfa2A-adrenerga receptorer.

Farmakodynamisk effekt

Guanfacin är ett känt blodtryckssänkande medel. Genom att stimulera alfa2A-adrenerga receptorer reducerar guanfacin sympatiska nervimpulser från det vasomotoriska centret till hjärtat och blodkärlen. Detta resulterar i en minskning av perifert kärlmotstånd och blodtryck, samt en reduktion av hjärtfrekvensen.

Klinisk effekt och säkerhet

Effekterna av guanfacin vid behandling av ADHD har undersökts i fem kontrollerade studier på barn och ungdomar (6 till 17 år), tre kontrollerade korttidsstudier på barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år, en kontrollerad korttidsstudie på ungdomar i åldern 13 till 17 år och en randomiserad utsättningsstudie på barn och ungdomar i åldern 6-17 år som alla uppfyllde DSM-IV-TR-kriterierna för ADHD. Majoriteten av patienterna uppnådde en optimerad dos på 0,05-0,12 mg/kg/dag.

Trehundratrettiosju patienter i åldern 6-17 år utvärderades i den pivotala fas 3-studien SPD503-316 för att bedöma säkerhet och effekt med dosering en gång dagligen (barn: 1-4 mg/dag, ungdomar: 1-7 mg/dag). I denna 12-veckors (6-12 år) eller 15-veckors (13-17 år), randomiserade, dubbelblinda dositreringsstudie med parallella grupper och aktiv referens (atomoxetin) visade guanfacin signifikant större effekt än placebo på ADHD-symtomen vid provarskattningar på ADHD-skattningsskalan (ADHD-RS). ADHD-RS är ett mått på kärnsymtomen på ADHD. Resultaten med avseende på studien av primärt effektmått presenteras i tabell 5.

Tabell 5. Sammanfattning av primär och sekundär effekt för studie SPD503-316: ADHD-RS-IV

Behandlings-grupper	n	ADHD- RS-IV (SD) vid studiestart	Förändring (SD) från studiestart	Skillnad från placebo (95 % KI) Effekttorlek	Responders	Skillnad från placebo (95 % KI)
Guanfacin	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)
Atomoxetin	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)	Ej relevant	42,3 %	Ej relevant

Resultaten för de sekundära effektmått överensstämde med dem för det primära effektmåttet. Procentandelarna försökspersoner som uppfyllde svarskriterier (≥ 30 % reduktion från studiestart av total ADHD-RS-IV-poäng och ett CGI-I-värde på 1 eller 2) var 64,3 % för guanfacin, 55,4 % för atomoxetin och 42,3 % för placebo. Guanfacin visade också signifikant förbättring av inläring, skolsk- och familjefunktion (WFIRS-P-poäng).

Dessutom genomfördes en 15-veckors, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad dosoptimeringsstudie (SPD503-312) på ungdomar i åldern 13-17 år (n = 314) för att bekräfta effekt, säkerhet och tolerabilitet för guanfacin (1-7 mg/dag) vid behandling av ADHD. Guanfacin visade signifikant större förbättring av totala ADHD-RS-IV-poäng jämfört med försökspersoner som fick placebo. Guanfacinbehandlade patienter hade statistiskt signifikant bättre tillstånd i funktionsresultatet mätt med CGI-S (Clinical Global Impression of Severity) vid studiens slut jämfört med placebobehandlade patienter. Överlägsenhet (statistisk signifikans) jämfört med placebo för WFIRS-P-poäng i domänerna för familj och skola, samt inläring fastställdes inte i denna studie.

Studien (SPD503-315) var en 41-veckors långtidsstudie av effekt vid underhållsbehandling som omfattade en öppen fas (upp till 13 veckor) följt av en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad utsättningsfas (upp till 26 veckor) och genomfördes på pediatrika patienter (barn och ungdomar i åldern 6 till och med 17

år) (n = 526 i den öppna fasen och n = 315 i den dubbelblinda, randomiserade utsättningsfasen) för att bedöma effekt, säkerhet och tolerabilitet för guanfacin som gavs en gång dagligen (barn: 1-4 mg/dag, ungdomar 1-7 mg/dag) vid behandling av ADHD. Guanfacin var överlägset placebo vid lång tids underhållsbehandling av barn och ungdomar med ADHD mätt med kumulativ behandlingssvikt (49,3 % för guanfacin och 64,9 % för placebo, $p = 0,006$). Behandlingssvikt definierades som ≥ 50 % ökning av total ADHD-RS-IV-poäng och en ökning med ≥ 2 poäng på CGI-S-skalan jämfört med respektive poäng vid besöket innan den dubbelblinda fasen påbörjades. Vid slutet av den dubbelblinda behandlingen var en signifikant större andel av försökspersonerna i guanfacingruppen normala eller marginellt psykiskt sjuka jämfört med placebogruppen vid mätning med CGI-S (Clinical Global Impression of Severity) som inkluderar bedömning av funktion. Överlägsenhet (statistisk signifikans) jämfört med placebo för WFIRS-P- poäng i domänerna för familj och skola, samt inlärning fastställdes inte genomgående i denna studie.

Liknande resultat för effekten av guanfacin vid behandling av ADHD fastställdes i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade monoterapi studier med fast dos (intervallet 1-4 mg/dag) på pediatrika patienter (barn och ungdomar 6 till och med 17 år). Studierna SPD503-301 och SPD503- 304 var 8 respektive 9 veckor långa och båda utfördes i USA. Guanfacin visade signifikant större förbättring jämfört med placebo av förändringen från startvärdet till den sista bedömningen under behandling av poängen på ADHD-skattningsskalan (ADHD-RS-IV) i båda studierna (placebojusterad reduktion av minsta kvadrat [LS]-medelvärde från 5,4 till 10,0, $p < 0,02$).

Studie SPD503-314 genomfördes på barn i åldern 6-12 år för att utvärdera effekten av en daglig dos av guanfacin (1-4 mg) som administrerades antingen på morgonen eller kvällen. Detta var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad dosoptimeringsstudie, som var 9 veckor lång och utfördes i USA och Kanada. Symtom på ADHD utvärderades som förändring från startvärde till vecka 8 (slutbedömning under behandling) av totalpoäng på ADHD-skattningsskalan (ADHD-RS-IV). Guanfacin visade signifikant större förbättring jämfört med placebo oavsett tidpunkt (förmiddag eller eftermiddag) för administrering (placebojusterad minsta kvadrat [LS]-medelvärdesskillnad på -9,4 och -9,8 för förmiddags- respektive eftermiddagsdosering, $p < 0,001$).

Samadministrering med psykostimulantia

Effekten av samadministrering med psykostimulantia undersöktes i en tilläggsstudie på partiella respondens på psykostimulantia. Studien var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, 9-veckors multicenterstudie med dosoptimering. Den var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet för guanfacin (1, 2, 3 och 4 mg/dag) vid samadministrering med långverkande psykostimulantia (amfetamin, lisdexamfetamin, metylfenidat, dexmetylfenidat) hos barn och ungdomar i åldern 6-17 år med diagnosen ADHD och suboptimalt, partiellt svar på psykostimulantia. Suboptimalt svar definierades som en total ADHD-RS-IV-poäng på ≥ 24 och en CGI-S-poäng på ≥ 3 vid screening och studiestart. Den primära effektutvärderingen var den totala ADHD-RS-IV-poängen.

Resultaten visade att patienter som behandlades med tillägg av guanfacin förbättrades mer på ADHD-RS-IV jämfört med dem som behandlades med tillägg av placebo (20,7 [12,6] poäng mot 15,9 [11,8], skillnad: 4,9, 95 % KI 2,6, 7,2). Inga åldersskillnader observerades med avseende på svar på ADHD- RS-IV.

Studie av ADHD med trotssymtom

Studie SPD503-307 var en 9-veckors, dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad dosoptimeringsstudie med guanfacin (1-4 mg/dag) som genomfördes på barn i åldern 6-12 år med ADHD och trotssymtom (n = 217). Trotssymtomen utvärderades som förändring från studiestart till studiens slut på subskalan för trots på Conners Parent Rating Scale – Revised Long Form (CPRS-R:L). Resultaten visar statistiskt signifikanta ($p \leq 0,05$) större genomsnittliga reduktioner vid studiens slut från studiestart (indikerar förbättring) för poängen på subskalan för trots på CPRS-R:L i guanfacingruppen jämfört med placebo (10,9 poäng mot 6,8 för guanfacin respektive placebo) och effektstorleken var 0,6 ($p < 0,001$). Dessa reduktioner utgör en procentuell minskning på 56 % mot 33 % för guanfacin respektive placebo.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Guanfacin absorberas snabbt och maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 5 timmar efter oral administrering hos pediatrika patienter (barn och ungdomar i åldern 6 till och med 17 år). Hos vuxna ökade den genomsnittliga exponeringen av guanfacin (C_{max} ca 75 % och AUC ca 40 %) när guanfacintogs tillsammans med en fettrik måltid jämfört med intag i fastande tillstånd (se avsnitt 4.2).

Distribution

Guanfacin binds i måttlig grad till plasmaproteiner (cirka 70 %) oberoende av koncentrationen av aktiv substans.

Metabolism

Guanfacin metaboliseras genom CYP3A4/5-medierad oxidation med efterföljande fas II-reaktioner i form av sulfatering och glukuronidering. Den huvudsakliga cirkulerande metaboliten är 3-OH- guanfacinsulfat, som är farmakologiskt inaktiv.

Guanfacin är substrat till CYP3A4 och CYP3A5, och exponeringen påverkas av inducerare och hämmare av CYP3A4 och CYP3A5. I humana levermikrosomer hämmade inte guanfacin aktiviteterna hos andra viktiga cytokrom P450-isoenzym (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller CYP3A5). Guanfacin förväntas inte heller vara en inducerare av CYP3A, CYP1A2 och CYP2B6.

Transportörer

Enligt *in vitro*-studier är guanfacin ett substrat för OCT1 och OCT2, men inte för BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 eller MATE2. Guanfacin är inte en hämmare av BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 eller MATE2K, men är en hämmare av MATE1 och kan vara en hämmare av OCT1 vid maximala koncentrationer i portavenen.

Eliminering

Guanfacin elimineras via njurarna genom filtrering och aktiv sekretion och via levern. Aktiv renal sekretion medieras av OCT2-transportör. Minst 50 % av elimineringen sker via levern. Renal utsöndring är den huvudsakliga elimineringsvägen (80 %) där den aktiva modersubstansen utgör 30 % av radioaktiviteten i urin. De huvudsakliga metaboliterna i urin var 3-hydroxiguanfacinglukuronid, guanfacindihydrodiol och 3-hydroxiguanfacinsulfat. Halveringstiden för eliminering av guanfacin är cirka 18 timmar.

Farmakokinetiken för guanfacin är likartad för barn (6 till 12 år) och ungdomar (13 till 17 år) med ADHD och friska vuxna frivilliga försökspersoner.

Särskilda populationer

Det har inte utförts några studier med guanfacin på barn med ADHD som varit yngre än 6 år. Systemisk exponering för guanfacin är likartad för män och kvinnor som får samma dos i mg/kg. Formella farmakokinetiska studier avseende etnicitet har inte utförts. Det finns inga bevis för någon effekt av etniskt ursprung på farmakokinetiken för guanfacin.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Ingen karcinogen effekt av guanfacin observerades i studier på 78 veckor på mus i doser upp till 10 mg/kg/dag. En signifikant ökning av incidensen av adenom i de Langerhanska cellöarna observerades hos hanrättor som behandlades med guanfacin 5 mg/kg/dag i 102 veckor, men inte hos honrättor. Den kliniska relevansen är inte känd.

Guanfacin var inte gentoxiskt i en mängd olika testmodeller, däribland Ames test och ett kromosomavvikelsestest *in vitro*.

Allmän toxicitet som observerades hos djur (råtta, hund) vid behandling med guanfacin omfattade förlängning av okorrigerat QT-intervall (hjärta), atrofisk mjälte och minskat antal vita blodkroppar, påverkad lever – inklusive ökade bilirubin- och ALAT-nivåer, irriterade och inflammerade tarmar, ökade kreatininnivåer och blodnivåer av ureakväve (njurar), hornhinnegrumling (ögon) endast hos råttor och mus, alveolär makrofaginfiltration och pneumonit samt reducerad spermatogenes.

Inga biverkningar observerades i en fertilitetsstudie på honråttor i doser upp till 22 gånger den högsta rekommenderade humana dosen baserat på mg/m².

Hanars fertilitet påverkades vid 8 mg/kg/dag, den lägsta testade dosen, motsvarande 10,8 gånger den högsta rekommenderade humana dosen på 0,12 mg/kg baserat på mg/m². På grund av avsaknad av lämpliga toxikokinetiska data var jämförelse med human klinisk exponering inte möjlig.

Guanfacin visade embryofetal utvecklingstoxicitet hos mus och råttor (NOAEL 0,5 mg/kg/dag) och kanin (NOAEL 3,0 mg/kg/dag) vid maternell toxicitet. På grund av avsaknad av lämpliga toxikokinetiska data var jämförelse med human klinisk exponering inte möjlig.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Hypromellos 2208
Mikrokristallin cellulosa
Kolloidal vattenfri kiseldioxid
Laktosmonohydrat
Povidon K30 Krosopovidon (typ A)
Sampolymer av metakrylsyra och etylakrylat (Typ A)
Natriumlaurylsulfat
Polysorbat 80
Fumarsyra Glyceroldibehenat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

30 månader.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PE/PVDC / Aluminium blister

Paxneury 1 mg depottablett: Förpackningsstorlek 28 tabletter.

Paxneury 2 mg depottablett: Förpackningsstorlek 28 tabletter.

Paxneury 3 mg depottablett: Förpackningsstorlek 28 tabletter.

Paxneury 4 mg depottablett: Förpackningsstorlek 28 tabletter.

Paxneury 5 mg depottablett: Förpackningsstorlek 28 tabletter.

Paxneury 6 mg depottablett: Förpackningsstorlek 28 tabletter.

Paxneury 7 mg depottablett: Förpackningsstorlek 28 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. UMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1908/001 (1 mg x 28 depottabletter)
EU/1/24/1908/002 (2 mg x 28 depottabletter)
EU/1/24/1908/003 (3 mg x 28 depottabletter)
EU/1/24/1908/004 (4 mg x 28 depottabletter)
EU/1/24/1908/005 (5 mg x 28 depottabletter)
EU/1/24/1908/006 (6 mg x 28 depottabletter)
EU/1/24/1908/007 (7 mg x 28 depottabletter)

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet:

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

**A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR
FRISLÄPPANDEAV TILLVERKNINGSSATS**

**B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR
TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**

**C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR
GODKÄNNANDETFÖR FÖRSÄLJNING**

**D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR
AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV
ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AVTILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

neuraxpharm Arzneimittel GmbH
Elisabeth-Selbert-Strasse. 23,
40764 Langenfeld, Tyskland

eller

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

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsatts anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som är föremål för begränsad medicinsk förskrivning (se bilaga I: Bilaga I Produktresumé, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• Periodiska säkerhetsrapporter

Den som innehar godkännandet för försäljning ska lämna in periodiska säkerhetsrapporter för denna produkt enligt kraven som anges i den företeckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• Riskhanteringsplan

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in:

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

Ifall datumen för inlämningen av en PSUR samt uppdateringen av en RMP infaller samma datum, så kan de lämnas in samtidigt.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (28 tabletter)****1. LÄKEMEDELTS NAMN**

Paxneury 1 mg depottabletter
guanfacin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 1 mg guanfacin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Depottabletter
28 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.
Svälj tabletten hel. Tabletten ska inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL ET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1908/001 (1 mg x 28 depottabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Paxneury 1 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paxneury 1 mg depottabletter
guanfacin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (28 tabletter)****1. LÄKEMEDELST NAMN**

Paxneury 2 mg depottabletter
guanfacin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 2 mg guanfacin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Depottabletter
28 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.
Svälj tabletten hel. Tabletten ska inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1908/002 (2 mg x 28 depottabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Paxneury 2 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paxneury 2 mg depottabletter
guanfacin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (28 tabletter)****1. LÄKEMEDELST NAMN**

Paxneury 3 mg depottabletter
guanfacin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 3 mg guanfacin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Depottabletter
28 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.
Svälj tabletten hel. Tabletten ska inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDEL MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1908/003 (3 mg x 28 depottabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Paxneury 3 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paxneury 3 mg depottabletter
guanfacin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (28 tabletter)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Paxneury 4 mg depottabletter
guanfacin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 4 mg guanfacin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Depottabletter
28 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.
Svälj tabletten hel. Tabletten ska inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1908/004 (4 mg x 28 depottabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Paxneury 4 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paxneury 4 mg depottabletter
guanfacin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (28 tabletter)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Paxneury 5 mg depottabletter
guanfacin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 5 mg guanfacin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Depottabletter
28 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.
Svälj tabletten hel. Tabletten ska inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1908/005 (5 mg x 28 depottabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Paxneury 5 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS**BLISTER****6. LÄKEMEDLETS NAMN**

Paxneury 5 mg depottabletter
guanfacin

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

10. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (28 tabletter)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Paxneury 6 mg depottabletter
guanfacin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 6 mg guanfacin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Depottabletter
28 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.
Svälj tabletten hel. Tabletten ska inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1908/006 (6 mg x 28 depottabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Paxneury 6 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paxneury 6 mg depottabletter
guanfacin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**KARTONG (28 tabletter)****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Paxneury 7 mg depottabletter
guanfacin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 7 mg guanfacin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller även laktos. Se bipacksedel för ytterligare information.

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Depottabletter
28 depottabletter

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG(AR)

Läs bipacksedeln före användning.

Oral användning.
Svälj tabletten hel. Tabletten ska inte tuggas, delas eller krossas.

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR**10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/24/1908/007 (7 mg x 28 depottabletter)

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Paxneury 7 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ BLISTER ELLER STRIPS

BLISTER

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Paxneury 7 mg depottabletter
guanfacin

2. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Neuraxpharm Pharmaceuticals, S.L.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till patienten

Paxneury 1 mg depottabletter
Paxneury 2 mg depottabletter
Paxneury 3 mg depottabletter
Paxneury 4 mg depottabletter
Paxneury 5 mg depottabletter
Paxneury 6 mg depottabletter
Paxneury 7 mg depottabletter
guanfacin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.
- Denna information har skrivits som om den person som tar läkemedlet läser den. Om du ger detta läkemedel till ditt barn, byt ut ”du” mot ”ditt barn” i hela bipacksedeln.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Paxneury är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Paxneury
3. Hur du tar Paxneury
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Paxneury ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Paxneury är och vad det används för

Vad Paxneury är
Det innehåller den aktiva substansen guanfacin. Detta läkemedel tillhör en grupp av läkemedel som påverkar hjärnans aktivitet. Detta läkemedel kan hjälpa till att förbättra din uppmärksamhet och koncentration, och göra dig mindre impulsiv och hyperaktiv.

Vad Paxneury används för

Detta läkemedel används för att behandla ADHD (uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet) hos barn och ungdomar i åldern 6 till 17 år för vilka nuvarande stimulerande läkemedel inte är lämpligt och/eller nuvarande läkemedel inte ger tillräcklig kontroll av ADHD-symtomen.

Läkemedlet ges som en del i ett behandlingsprogram som vanligtvis består av:

- psykologisk behandling (psykoterapi)
- utbildning
- social terapi.

Om ADHD

Personer med ADHD har svårt att:

- sitta stilla
- koncentrera sig.

ADHD kan ge problem i vardagslivet. Barn och ungdomar med ADHD kan ha svårigheter med inlärning

och att göra läxor. De har svårt att uppföra sig väl hemma, i skolan eller på andra ställen.

2. Vad du behöver veta innan du tar Paxneury

Ta inte Paxneury:

- om du är allergisk mot guanfacin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Paxneury om:

- du har lågt eller högt blodtryck, hjärtproblem eller har hjärtproblem i släkten
- du nyligen har svimmat
- du har självmordstankar eller självmordskänslor
- du har andra psykiatriska tillstånd.

Tala med läkare eller apotekspersonal om du tar det här läkemedlet och

- upplever aggressiva känslor eller aggressivt beteende, eller
- har tankar eller känslor om självmord.

Paxneury kan påverka din vikt och längd om du tar det under lång tid och därför kommer din läkare att kontrollera hur du växer.

Sluta inte att ta Paxneury utan att prata med läkare. Om du plötsligt slutar att ta Paxneury kan du få utsättningssymtom i form av ökad hjärtfrekvens och högt blodtryck (se avsnitt 4).

Om något av ovanstående gäller dig (eller om du är osäker), tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel. Skälet till detta är att detta läkemedel kan förvärra dessa problem. Läkaren kommer att rutinemässigt kontrollera hur detta läkemedel påverkar dig.

Barn (under 6 år) och vuxna (18 år och äldre)

Detta läkemedel ska inte användas till barn under 6 års ålder och vuxna som är 18 år och äldre, eftersom det inte är känt om det fungerar eller är säkert.

Kontroller som läkaren kommer att göra när du tar Paxneury

Innan du börjar ta detta läkemedel kommer läkaren att kontrollera om detta läkemedel är säkert för dig och att det kommer att hjälpa dig. När du tar detta läkemedel kommer läkaren att upprepa dessa kontroller varje vecka under den inledande behandlingen, efter dosjusteringar, minst var tredje månad under det första året och därefter minst två gånger per år. Dessa kontroller omfattar:

- ditt blodtryck och din hjärtfrekvens och vid behov andra kontroller av ditt hjärta
- ditt svar på behandling, särskilt om den gör dig sömnig eller dåsig
- din längd och vikt.

Du måste tala med läkare om du inte mår bättre eller om du mår sämre och känner dig mycket sömnig eller dåsig efter att ha tagit detta läkemedel i cirka 6 veckor. Din läkare kan vilja se över din behandling.

Andra läkemedel och Paxneury

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andraläkemedel. Orsaken till detta är att Paxneury och vissa andra läkemedel kan påverka varandra.

Tala i synnerhet om för läkare eller apotekspersonal om du tar något av följande typer av läkemedel:

- läkemedel som sänker blodtrycket (blodtryckssänkande medel)
- läkemedel mot epilepsi såsom valproinsyra
- läkemedel som gör dig sömnig (lugnande medel)

- läkemedel mot psykiska hälsoproblem (bensodiazepiner, barbiturater och antipsykotika)
- läkemedel som kan påverka hur Paxneury bryts ner av levern (se tabellen nedan).

Läkemedel	Används för att behandla
Aprepitant	illamående och yrsel
Atazanavir, efavirenz, etravirin, fosamprenavir, indinavir, nevirapin, ritonavir, sakvinavir	HIV-infektion
Ciprofloxacin, kloramfenikol, klaritromycin, erytromycin, rifabutin, rifampicin, telitromycin	bakterieinfektioner
Flukonazol, itrakonazol, posakonazol, ketokonazol	svampinfektioner
Crizotinib, imatinib	cancer
Diltiazem, verapamil	hjärtkärlsjukdomar
Boceprevir, telaprevir	virushepatit
Suboxon	drogberoende
Bosentan	hjärtkärlsjukdomar (t.ex. förträngning av blodkärl i lungorna)
Karbamazepin, oxkarbazepin, fenobarbital, fenytoin, primidon	epilepsi
Modafinil	är ett läkemedel som främjar vakenhet och används för att behandla sömnstörningar
Johannesört	är ett örtpreparat som används för att behandla lätt nedstämdhet och lindrig oro

Om något av ovanstående gäller dig eller om du är osäker, tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar detta läkemedel.

Paxneury med mat, dryck och alkohol

- Ta inte detta läkemedel tillsammans med fettrik mat (t.ex. fettrik frukost), eftersom det kan påverka funktionen hos detta läkemedel.
- Drink inte grapefruktjuice tillsammans med detta läkemedel, eftersom det kan påverka funktionen hos detta läkemedel.
- Drink inte alkohol när du tar detta läkemedel, eftersom det kan göra dig sömning eller dåsig.

Graviditet och amning

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

- Ta inte detta läkemedel om du är gravid eller inte använder preventivmedel. Det är inte känt om Paxneury kommer att påverka ditt ofödda barn.
- Amma inte under tiden du tar Paxneury om inte läkaren har sagt att du ska göra det.

Körförmåga och användning av maskiner

Du kan känna dig yr och dåsig när du tar detta läkemedel, särskilt i början av behandlingen, och det kan pågå i två till tre veckor eller längre. Om detta inträffar ska du inte köra bil, cykla, använda verktyg eller maskiner eller delta i aktiviteter som kan orsaka skada förrän du vet hur detta läkemedel påverkar dig. Svimning har också rapporterats, men är inte en vanlig effekt.

Paxneury innehåller laktos

Laktos är en typ av socker. Om läkaren har talat om för dig att du är intolerant mot vissa sockerarter, bör du kontakta läkaren innan du tar detta läkemedel.

Paxneury innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

3. Hur du tar Paxneury

Behandlingen kommer att påbörjas under överinseende av lämplig specialist på beteendestörningar hos barn och/eller ungdomar.

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens eller apotekspersonalens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker.

Som en del av din behandling kommer din läkare att noga kontrollera hur Paxneury påverkar dig under den inledande behandlingen och/eller vid dosjusteringar.

Hur mycket du ska ta

- Läkaren kommer att starta din behandling med 1 mg per dag. Läkaren kan öka dosen baserat på din kroppsvikt och hur Paxneury fungerar för dig, men inte med mer än 1 mg per vecka. Beroende på hur du svarar på behandling kan läkaren öka dosen långsammare. Rekommenderad underhållsdos är från 0,05 upp till 0,12 mg per kg kroppsvikt per dag.
- Du kanske inte märker någon omedelbar effekt när du börjar behandlingen. Vissa patienter kan märka en förbättring efter den första veckan, men det kan ta längre tid.
- Din dagliga dos kommer att ligga mellan 1 och 7 mg beroende på din ålder och hur du svarar på Paxneury, men inte mer än 7 mg.

Hur du tar Paxneury

- Detta läkemedel ska tas en gång per dag, antingen på morgonen eller kvällen.
- Det kan tas med eller utan mat, men ta det inte tillsammans med fettrik mat (t.ex. fettrikfrukost).
- Svälj tabletten hel med ett glas vatten eller annan vätska (men inte grapefruktjuice).
- Tabletten får inte brytas, krossas eller tuggas, eftersom detta påverkar hur tabletten verkar. Tala om för läkaren om du inte kan svälja tabletten hel.

Behandlingstid

Om du behöver ta Paxneury i mer än ett år kommer läkaren att kontrollera hur du svarar på behandlingen, och läkaren kan avbryta behandlingen under en kort tid. Detta kan göras under ettskollov. Detta kommer att visa om du fortfarande behöver ta läkemedlet.

Om du har tagit för stor mängd av Paxneury

Om du har tagit för stor mängd av Paxneury ska du omedelbart tala med en läkare eller uppsöka ettsjukhus. Ta med dig läkemedelsförpackningen och tala om hur mycket du har tagit.

Följande effekter kan uppstå: lågt eller högt blodtryck, långsam hjärtfrekvens, långsam andning, trötthet eller utmattning.

Om du har glömt att ta Paxneury

Om du glömmet en dos, vänta till nästa dag och ta din vanliga dos.

- Om du har missat två eller fler doser, tala med läkaren. Du kan behöva återuppta behandlingen med Paxneury i en längre dos.
- Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Paxneury

Sluta inte att ta detta läkemedel utan att först tala med läkaren.

- Om du slutar att ta detta läkemedel kan ditt blodtryck och din hjärtfrekvens öka (se avsnitt 4 nedan).
- För att sluta med läkemedlet kommer läkaren att sakta minska din Paxneury-dos för att minimera eventuella biverkningar.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Om du är orolig, tala med läkare.

Om du mår dåligt på något sätt när du tar detta läkemedel ska du genast berätta det för någon vuxen.

Allvarliga biverkningar

Följande allvarliga biverkningar har rapporterats: dåsighet (sederig), yrsel (lågt blodtryck), långsamma hjärtslag (bradykardi), svimningskänsla eller förlust av medvetandet (synkope), en allvarlig utsättningseffekt på grund av högt blodtryck om man slutar plötsligt med Paxneury. Symtomen kan omfatta huvudvärk, förvirringskänsla, nervositet, rastlöshet och skakningar (blodtrycksutlöst encefalopati).

Det är troligare att vissa av dessa biverkningar uppstår i början av behandlingen och kan försvinna när du fortsätter med din behandling. Om du får några av dessa biverkningar ska du genast kontakta läkare.

Andra biverkningar

Följande biverkningar har rapporterats.

Mycket vanliga (kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer)

- sömnhet (somnolens)
- trötthet
- huvudvärk
- magsmärta (buksmärta).

Vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer)

- låg hjärtfrekvens
- sänkt blodtryck
- rastlöshet eller irritation
- sömnlöshet (insomni) eller avbruten sömn (insomni mitt i natten) eller mardrömmar
- depression, oro (ångest) eller humörsvägningar (affektlabilitet)
- bristande energi (letargi)
- viktökning
- aptitlöshet
- muntorrhet
- kissa på sig (enures)
- illamående eller kräkningar
- diarré, obehag i magen eller förstoppning
- lågt blodtryck när man reser sig upp (ortostatisk hypotoni)
- utslag.

Mindre vanliga (kan förekomma hos upp till 1 av 100 personer)

- allergisk reaktion (överkänslighet)
- bröstsmärta
- magbesvär (dyspepsi)
- andningssvårigheter (astma)
- svaghetskänsla (asteni)

- blekhet
- krampanfall eller konvulsioner
- behov av att kissa ofta (pollakiuri)
- upprördhet
- aggression
- förändringar i blodprovresultat på leverfunktion (ökat alaninaminotransferas)
- höjt blodtryck
- onormal hjärtrytm (sinusarytmi och atrioventrikulärblock av första graden)
- snabba hjärtslag (takykardi)
- minskad hjärtfrekvens
- yrsel när man reser sig upp (postural yrsel)
- kliande hud (klåda)
- se eller höra sådant som inte finns (hallucinationer).

Sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 1 000 personer)

- sova mer än normalt (hypersomni)
- högt blodtryck (hypertoni)
- sjukdomskänsla.

Mycket sällsynta (kan förekomma hos upp till 1 av 10 000 personer)

- en allvarlig utsättningseffekt i form av högt blodtryck om man slutar plötsligt med Paxneury. Symtomen kan omfatta huvudvärk, förvirringskänsla, nervositet, rastlöshet och skakningar (blodtrycksutlöst encefalopati).

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

- svårighet att få eller behålla en erektion (erektil dysfunktion).

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [detnationella rapporteringssystemet](#) listat i [bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Paxneury ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på kartongen och blisterförpackningen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Inga särskilda förvaringsanvisningar.

Använd inte detta läkemedel om tabletterna eller blisterförpackningen ser skadade ut.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar **Innehållsdeklaration**

- Varje 1 mg tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 1 mg guanfacin.
- Varje 2 mg tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 2 mg guanfacin.
- Varje 3 mg tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 3 mg guanfacin.
- Varje 4 mg tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 4 mg guanfacin.
- Varje 5 mg tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 5 mg guanfacin.
- Varje 6 mg tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 6 mg guanfacin.

- Varje 7 mg tablett innehåller guanfacinhydroklorid motsvarande 7 mg guanfacin.

Övriga innehållsämnen är Hypromellos 2208, sampolymer av metakrylsyra och etylakrylat (typ A), laktosmonohydrat, povidon K-30, krospovidon (typ A), mikrokristallin cellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid, natriumlaurylsulfat, polysorbat 80, fumarsyra, glyceroldibehenat.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Paxneury är en depottablett, vilket innebär att den aktiva substansen frisätts från tablettens under en tidsperiod. Tabletterna finns i förpackningsstorlekar om 28.

- 1 mg depottabletter är vita, 8 mm i diameter runda, bikonvexa tabletter märkta med "I" på den ena sidan.
- 2 mg depottabletter är vita, 14 x 6 mm avlånga, bikonvexa tabletter märkta med "II" på den ena sidan.
- 3 mg depottabletter är vita, 6 mm i diameter runda, bikonvexa tabletter märkta med "3" på den ena sidan.
- 4 mg depottabletter är vita, 7 mm i diameter runda, bikonvexa tabletter märkta med "IV" på den ena sidan.
- 5 mg depottabletter är vita, 8 mm i diameter runda, bikonvexa tabletter märkta med "V" på den ena sidan.
- 6 mg depottabletter är vita, 9 mm i diameter runda, bikonvexa tabletter märkta med "VI" på den ena sidan.
- 7 mg depottabletter är vita, 12,5 x 6,5 mm avlånga, bikonvexa tabletter märkta med "7" på den ena sidan.

Innehavare av godkännande för försäljning och tillverkare

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

eller

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Neuraxpharm Belgium
Тél/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

Malta

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

Danmark

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

Nederland

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

Deutschland

neuraxpharm Arzneimittel
GmbH
Tel: +49 2173 1060 0

Norge

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

Eesti

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

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Brain Therapeutics PC
Τηλ: +302109931458

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.