

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Intuniv 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Intuniv 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Intuniv 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
Intuniv 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Intuniv 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta obsahuje guanfacinum 1 mg ve formě guanfacini hydrochloridum.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 22,41 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Intuniv 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta obsahuje guanfacinum 2 mg ve formě guanfacini hydrochloridum.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 44,82 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Intuniv 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta obsahuje guanfacinum 3 mg ve formě guanfacini hydrochloridum.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 37,81 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Intuniv 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Jedna tableta obsahuje guanfacinum 4 mg ve formě guanfacini hydrochloridum.

Pomocná látka/Pomocné látky se známým účinkem

Jedna tableta obsahuje 50,42 mg laktózy (ve formě monohydrátu).

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta s prodlouženým uvolňováním.

Intuniv 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Kulaté, bílé až téměř bílé tablety o průměru 7,14 mm, s vyraženým nápisem „1MG“ na jedné straně a „503“ na druhé straně.

Intuniv 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Podlouhlé, bílé až téměř bílé tablety o rozměru 12,34 mm x 6,10 mm, s vyraženým nápisem „2MG“ na jedné straně a „503“ na druhé straně.

Intuniv 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Kulaté, zelené tablety o průměru 7,94 mm, s vyraženým nápisem „3MG“ na jedné straně a „503“ na druhé straně.

Intuniv 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

Podlouhlé, zelené tablety o rozměru 12,34 mm x 6,10 mm, s vyraženým nápisem „4MG“ na jedné straně a „503“ na druhé straně.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek Intuniv je indikován k léčbě poruchy se zhoršenou pozorností / hyperaktivitou (*attention deficit/ hyperactivity disorder*, ADHD) u dětí a dospívajících ve věku 6-17 let, pro které léčba stimulantii není vhodná, netolerují ji nebo se ukázala jako neúčinná.

Přípravek Intuniv se musí používat jakou součást komplexního léčebného programu ADHD, obvykle zahrnujícího psychologická, edukační a sociální opatření.

4.2 Dávkování a způsob podání

Léčba musí být zahájena za dohledu příslušného specialisty na poruchy chování u dětí a/nebo dospívajících.

Screening před léčbou:

Před předepsáním přípravku je nutné provést vstupní vyšetření za účelem identifikace pacientů se zvýšeným rizikem somnolence a sedace, hypotenze a bradykardie, arytmie s prodlouženým QT intervalem a nárůstu hmotnosti/obezity. Toto vyšetření má být zaměřeno na kardiovaskulární stav pacienta včetně krevního tlaku a srdeční frekvence, má přehledně dokumentovat historii souběžné medikace, prodělané a současné zdravotní a psychiatrické komorbidní poruchy či příznaky, rodinnou anamnézu náhlých srdečních/nevysvětlených úmrtí a přesné záznamy výšky a hmotnosti před léčbou v růstovém grafu (viz bod 4.4).

Dávkování

Na začátku léčby je nutná pečlivá titrace dávky a sledování, jelikož klinické zlepšení a riziko mnoha klinicky významných nežádoucích účinků (synkopy, hypotenze, bradykardie, somnolence a sedace) jsou závislé na dávce a expozici. Pacienty je třeba upozornit, že mohou nastat somnolence a sedace, zvláště na počátku léčby nebo při navýšení dávky. Pokud jsou somnolence a sedace vyhodnoceny jako klinicky znepokojující nebo neustupující, je třeba zvážit snížení dávky nebo ukončení podávání přípravku.

Pro všechny pacienty je doporučená počáteční dávka 1 mg guanfacinu podávaná perorálně, jednou denně.

Dávku lze navýšit postupně, ne rychleji než o 1 mg za týden. Dávka má být stanovena individuálně, v závislosti na odpovědi a snášenlivosti pacienta.

V závislosti na pacientově odpovědi a snášenlivosti guanfacinu se doporučená udržovací dávka pohybuje v rozmezí 0,05-0,12 mg/kg/den. Doporučená titrace dávky u dětí a dospívajících je uvedena níže (viz tabulky 1 a 2). Po úvodní dávce lze po klinickém posouzení odpovědi a snášenlivosti dávku upravit (zvýšit nebo snížit) v jakémkoliv týdenním intervalu až na maximální tolerovanou dávku v rámci doporučeného optimálního dávkového rozmezí upraveného dle hmotnosti.

Sledování v průběhu titrace

V průběhu titrace dávky má v týdenních intervalech probíhat sledování známek a příznaků somnolence a sedace, hypotenze a bradykardie.

Průběžné sledování

V průběhu prvního roku léčby má být pacient posuzován minimálně každé 3 měsíce z hlediska výskytu:

- známek a příznaků:
 - somnolence a sedace,
 - hypotenze,
 - bradykardie,
- nárůstu hmotnosti / rizika obezity.

V tomto období se doporučuje využití klinického úsudku. Poté má následovat sledování každých 6 měsíců, s častějším sledováním po jakémkoliv úpravě dávky (viz bod 4.4).

Tabulka 1

Schéma titrace dávky pro děti ve věku 6–12 let				
Hmotnostní kategorie	1. týden	2. týden	3. týden	4. týden
25 kg a více Max. dávka= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tabulka 2

Schéma titrace dávky pro dospívající (ve věku 13–17 let)							
Hmotnostní kategorie ^a	1. týden	2. týden	3. týden	4. týden	5. týden	6. týden	7. týden
34-41,4 kg Max. dávka= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5-49,4 kg Max. dávka= 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5-58,4 kg Max. dávka= 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg a více Max. dávka= 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a Dospívající pacienti musí vážit alespoň 34 kg.

^b Dospívající pacienti vážící 58,5 kg a více mohou být titrováni až na dávku 7 mg/den poté, co pacient podstoupil minimálně 1 týden terapie s dávkou 6 mg/den a lékař provedl důkladné vyšetření pacientovy snášenlivosti a účinnosti léčby.

Lékař, který zvolí používání guanfacinu na delší období (více než 12 měsíců), by měl každé 3 měsíce v prvním roce a poté alespoň jednou za rok opětovně posoudit užitečnost guanfacinu na základě klinického úsudku (viz bod 4.4) a zvážit zkušební období bez medikace za účelem posouzení fungování pacienta bez farmakoterapie, optimálně během školních prázdnin.

Sestupná titrace a ukončení podávání

Pacienti/ošetřovatelé mají být poučeni, aby bez konzultace s ošetřujícím lékařem podávání guanfacinu neukončovali.

Při ukončování léčby je nutné dávku postupně snižovat po maximálně 1 mg každých 3 až 7 dnů a je třeba monitorovat krevní tlak a puls, aby se minimalizovalo riziko účinků z vysazení, zejména zvýšení krevního tlaku a srdeční frekvence (viz bod 4.4).

Ve studii udržení účinnosti při přechodu z guanfacinu na placebo se u 7/158 (4,4 %) subjektů vyskytlo zvýšení krevního tlaku na hodnoty nad 5 mmHg a také nad 95. percentil pro věk, pohlaví a tělesnou výšku (viz body 4.8 a 5.1).

Vynechaná dávka

Je-li dávka vynechána, může podávání předepsané dávky pokračovat následující den. Pokud jsou vynechány dvě nebo více po sobě jdoucích dávek, doporučuje se retitrace v závislosti na pacientově snášenlivosti guanfacinu.

Přechod z jiných přípravků obsahujících guanfacin

Tablety guanfacinu s okamžitým uvolňováním nesmí být nahrazeny tímto přípravkem (mg/mg báze) z důvodu rozdílných farmakokinetických profilů.

Zvláštní populace

Dospělí a starší pacienti

Bezpečnost a účinnost guanfacinu u dospělých a starších pacientů s ADHD nebyly stanoveny. Guanfacin by proto neměl být u těchto skupin pacientů používán.

Porucha funkce jater

U pacientů s různými stupni poruchy funkce jater může být nutné snížení dávky (viz bod 5.2). Dopad poruchy funkce jater na farmakokinetiku guanfacinu u pediatrických pacientů (dětí a dospívajících ve věku 6–17 let) nebyl hodnocen.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (GFR 29-15 ml/min) a konečným stadiem renálního onemocnění (GFR<15 ml/min nebo vyžadující dialýzu) může být nutné snížení dávky. Dopad poruchy funkce ledvin na farmakokinetiku guanfacinu u pediatrických pacientů (dětí a dospívajících ve věku 6–17 let) nebyl hodnocen (viz bod 5.2).

Děti mladší než 6 let

Bezpečnost a účinnost guanfacinu u dětí ve věku do 6 let nebyla dosud stanovena. Údaje nejsou dostupné.

Pacienti léčení inhibitory/induktory CYP3A4 a CYP3A5

Při současném podávání prokázaly inhibitory CYP3A4/5 významný vliv na farmakokinetiku guanfacinu. Při souběžném podávání se středně silnými / silnými inhibitory CYP3A4/5 (např. ketokonazolem, grapefruitovou šťávou) nebo silnými induktory CYP3A4 (např. karbamazepinem) se doporučuje úprava dávky (viz bod 4.5).

Při souběžném podávání silných a středně silných inhibitorů CYP3A se doporučuje 50% snížení dávky guanfacinu. Kvůli proměnlivosti interakčního účinku může být zapotřebí další titrace dávky (viz výše).

Pokud se guanfacin kombinuje se silnými induktory enzymů, lze dle potřeby zvážit retitraci pro zvýšení dávky až na maximální denní dávku 7 mg. Pokud je léčba induktory ukončena, doporučuje se v průběhu dalších týdnů retitrace dávky guanfacinu (viz bod 4.5).

Způsob podání

Perorální podání.

Guanfacin se užívá jednou denně buď ráno, nebo večer. Tableta se nemá před spolknutím drtit, žvýkat ani dělit, protože by se mohla zvýšit rychlost uvolňování guanfacinu.

Léčba je doporučena pouze dětem, které jsou schopny spolknout bez problémů celou tabletu.

Guanfacin lze podávat s jídlem nebo bez jídla, ale neměl by být podáván s jídlem s vysokým obsahem tuku kvůli zvýšené expozici (viz body 4.5 a 5.2).

Guanfacin se nemá podávat společně s grapefruitovou šťávou (viz bod 4.5).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Hypotenze, bradykardie a synkopa

Guanfacin může způsobit synkopu, hypotenzi a bradykardii. Synkopa může obnášet riziko pádů nebo nehod, které mohou vést k závažným poraněním (viz body 4.8 a 4.7).

Před zahájením léčby se musí za účelem identifikace pacientů se zvýšeným rizikem hypotenze, bradykardie, prodloužení QT intervalu/rizika arytmie vyšetřit kardiovaskulární stav pacienta včetně parametrů srdeční frekvence a krevního tlaku a rodinné anamnézy náhlých srdečních úmrtí/nevysvětlených úmrtí. Sledování parametrů srdeční frekvence a krevního tlaku má pokračovat v týdenních intervalech v průběhu titrace a stabilizace dávky a alespoň každé 3 měsíce po dobu prvního roku, s využitím klinického úsudku. Poté má následovat sledování každých 6 měsíců s častějším sledováním po každé úpravě dávky.

Při léčbě guanfacinem se doporučuje postupovat s opatrností u pacientů s hypotenzí, srdeční bloádou, bradykardií nebo kardiovaskulárním onemocněním v anamnéze nebo s anamnézou synkopy nebo stavu predisponujícího k synkopě, jako jsou hypotenze, ortostatická hypotenze, bradykardie nebo dehydratace. Dále se při léčbě guanfacinem doporučuje postupovat s opatrností u pacientů, kteří jsou současně léčeni antihypertenzivy nebo jinými léčivými přípravky, které mohou snížit krevní tlak nebo srdeční frekvenci nebo zvýšit riziko synkopy (viz bod 4.5). Pacientům se doporučuje pít hodně tekutin.

Krevní tlak a zvýšení srdeční frekvence při ukončení

Po ukončení podávání guanfacinu může dojít ke zvýšení krevního tlaku a pulsu. Na základě zkušeností po uvedení na trh byla velmi vzácně při náhlém ukončení léčby hlášena hypertenzní encefalopatie (viz bod 4.8). Pro minimalizaci rizika zvýšení krevního tlaku při ukončení se celková denní dávka má snižovat maximálně o 1 mg každých 3 až 7 dnů (viz bod 4.2). Krevní tlak a puls je třeba sledovat při snižování dávky nebo ukončení léčby.

QTc interval

V randomizovaných, dvojitě zaslepených studiích monoterapie fáze II–III byly respektivní nárůsty prodloužení QTc intervalu převyšující změnu od výchozí hodnoty větší než 60 ms u pacientů

užívajících placebo při korekci dle Fridericia 0 (0,0 %) a při korekci dle Bazetta 2 (0,3 %) a u pacientů užívajících guanfacin 1 (0,1 %), respektive 1 (0,1 %). Klinická relevance těchto zjištění je nejistá.

Guanfacin má být předepisován s opatrností u pacientů se známou anamnézou prodloužení QT intervalu, rizikovými faktory pro *torsade de pointes* (např. srdeční blokádu, bradykardií, hypokalémií) nebo u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval (viz bod 4.5). V závislosti na klinickém úsudku mají tito pacienti podstoupit další kardiologická vyšetření (viz bod 4.8).

Sedace a somnolence

Především na počátku léčby může guanfacin způsobovat somnolenci a sedaci, které obvykle přetrvávají 2–3 týdny, v některých případech déle. Proto se doporučuje pacienty pečlivě sledovat v týdenních intervalech v průběhu titrace a stabilizace dávky (viz bod 4.2) a každé 3 měsíce po dobu prvního roku, s využitím klinického úsudku. Před použitím guanfacinu s jakýmkoliv dalšími centrálně působícími tlumícími látkami (jako jsou alkohol, sedativa, fenothiaziny, barbituráty nebo benzodiazepiny) je zapotřebí zvážit možnost aditivních sedativních účinků (viz bod 4.5). V průběhu léčby guanfacinem pacienti nesmějí pít alkohol.

Dokud nejsou pacienti obeznámeni se svou reakcí na léčbu guanfacinem, nemají manipulovat s těžkými předměty, řídit motorové vozidlo ani kolo (viz bod 4.7).

Sebevražedné představy

Pacienti, u nichž v průběhu léčby ADHD vyvstanou sebevražedné představy nebo chování, musí být okamžitě vyšetřeni lékařem. Může být nezbytná léčba základního psychiatrického onemocnění, zároveň je třeba zvážit možnou změnu léčebného programu.

Účinky na výšku, hmotnost a Body Mass Index (BMI)

U dětí a dospívajících léčených guanfacinem může dojít k nárůstu BMI. Z toho důvodu se doporučuje sledovat jejich výšku, hmotnost a BMI před zahájením léčby a poté každé 3 měsíce po dobu prvního roku, dle klinického úsudku. Poté má následovat sledování každých 6 měsíců, s častějším sledováním po jakémkoliv úpravě dávky.

Pomocné látky

Přípravek Intuniv obsahuje laktózu. Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktózy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukózy a galaktózy nemají tento přípravek užívat.

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Při užití guanfacinu současně s inhibitory nebo induktory CYP3A4/5 se mohou plazmatické koncentrace guanfacinu zvýšit nebo snížit, s možným vlivem na účinnost a bezpečnost guanfacinu. Guanfacin může zvýšit plazmatické koncentrace současně podávaných léčivých přípravků, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4/5 (viz body 4.2, 4.4 a 5.2).

Guanfacin je *in vitro* inhibitor MATE1 a není možné vyloučit klinickou relevanci inhibice MATE1. Souběžné podávání guanfacinu se substráty MATE1 může vést ke zvýšení plazmatických koncentrací těchto léčivých přípravků. Dále, na základě studií *in vitro*, může být guanfacin inhibitor OCT1 při maximálních koncentracích v portální žíle. Souběžné podávání guanfacinu se substráty OCT1 s podobným T_{max} (např. metformin) může vést ke zvýšení C_{max} těchto léčivých přípravků.

Farmakodynamický účinek guanfacinu může být aditivní při užívání s jinými přípravky, o kterých je známo, že způsobují sedaci, hypotenzi a prodloužení QT intervalu (viz bod 4.4).

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých. Lze však očekávat, že výsledky budou podobné u pediatrických pacientů v indikovaném věkovém rozmezí.

Léčivé přípravky prodlužující QT interval

Guanfacin způsobuje pokles srdeční frekvence. Vzhledem k účinku guanfacinu na srdeční frekvenci se souběžné užití guanfacinu s léčivými přípravky prodlužujícími QT interval obecně nedoporučuje (viz bod 4.4).

Inhibitory CYP3A4 a CYP3A5

Při podávání guanfacinu pacientům, kteří užívají ketokonazol a jiné středně silné a silné inhibitory CYP3A4/5, se doporučuje postupovat s opatrností a snížit dávku guanfacinu v rámci doporučeného dávkového rozmezí (viz bod 4.2). Současné podávání guanfacinu se středně silnými a silnými inhibitory CYP3A4/5 zvyšuje plazmatické koncentrace guanfacinu a zvyšuje riziko nežádoucích účinků, jako jsou hypotenze, bradykardie a sedace. Při podání guanfacinu s ketokonazolem došlo k výraznému nárůstu rychlosti a míry expozice guanfacinu. Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) a expozice (AUC) guanfacinu se zvýšily 2krát, respektive 3krát. Další inhibitory CYP3A4/5 mohou mít srovnatelné účinky. V tabulce 3 jsou uvedeny příklady středně silných a silných inhibitorů CYP3A4/5; tento seznam není konečný.

Induktory CYP3A4

Pokud pacienti užívají guanfacin současně s induktorem CYP3A4, doporučuje se zvýšit dávku guanfacinu v rámci doporučeného dávkového rozmezí (viz bod 4.2). Při podání guanfacinu současně s rifampicinem, induktorem CYP3A4, došlo k významnému snížení rychlosti a míry expozice guanfacinu. Maximální plazmatické koncentrace (C_{max}) a expozice (AUC) guanfacinu se snížily o 54 %, respektive 70 %. Další induktory CYP3A4 mohou mít srovnatelné účinky. V tabulce 3 jsou uvedeny příklady induktorů CYP3A4/5; tento seznam není konečný.

Tabulka 3

Středně silné inhibitory CYP3A4/5	Silné inhibitory CYP3A4/5	Induktory CYP3A4
Aprepitant	Boceprevir	Bosentan
Atazanavir	Chloramfenikol	Karbamazepin
Ciprofloxacín	Klarithromycin	Efavirenz
Krizotinib	Indinavir	Etravirin
Diltiazem	Itrakonazol	Modafinil
Erythromycin	Ketokonazol	Nevirapin
Flukonazol	Posakonazol	Oxkarbazepin
Fosamprenavir	Ritonavir	Fenobarbital
Imatinib	Sachinavir	Fenytoin
Verapamil	Suboxon	Primidon
Grapefruitová šťáva	Telaprevir	Rifabutin
	Telithromycin	Rifampicin
		Třezalka tečkovaná
<i>Další doporučení pro dávkování viz bod 4.2.</i>		

Kyselina valproová

Současné podání guanfacinu a kyseliny valproové může mít za následek zvýšení koncentrace kyseliny valproové. Mechanismus této interakce není znám, ačkoliv obě látky, guanfacin a valproová kyselina,

jsou metabolizovány glukuronidací, jejímž možným výsledkem je tedy kompetitivní inhibice. Při současném podávání guanfacinu s kyselinou valproovou je třeba pacienty sledovat kvůli potenciálním aditivním účinkům na centrální nervovou soustavu (CNS) a mělo by se zvážit sledování koncentrace kyseliny valproové v séru. Při současném podávání kyseliny valproové a guanfacinu může být indikována úprava dávky.

Antihypertenziva

Při podávání guanfacinu společně s antihypertenzivy je třeba dbát opatrnosti kvůli potenciálním aditivním farmakodynamickým účinkům, jako jsou hypotenze a synkopa (viz bod 4.4).

Látky tlumící CNS

Při podávání guanfacinu současně s látkami tlumícími CNS (např. alkoholem, sedativy, hypnotiky, benzodiazepiny, barbituráty a antipsychotiky) je třeba dbát opatrnosti kvůli potenciálním aditivním farmakodynamickým účinkům, jako jsou sedace a somnolence (viz bod 4.4).

Perorální methylfenidát

Ve studii interakcí neprokázal guanfacin ani OROS (*Osmotic Release Oral System*) methylfenidát HCl s prodlouženým uvolňováním vliv na farmakokinetiku jiných léčivých přípravků při podání v kombinaci.

Lisdexamfetamin-mesilát

Ve studii lékových interakcí indukovalo podání guanfacinu v kombinaci s lisdexamfetamin-mesilátem 19% nárůst maximální plazmatické koncentrace guanfacinu, zatímco expozice (AUC) se zvýšila o 7 %. Neočekává se, že by tyto malé změny byly klinicky významné. V této studii nebyl pozorován žádný účinek na expozici d-amfetaminu po kombinaci guanfacinu a lisdexamfetamin-mesilátu.

Interakce s jídlem

Guanfacin nemá být podáván s jídlem obsahujícím větší množství tuku kvůli zvýšené expozici, jelikož bylo prokázáno, že jídla s vysokým obsahem tuku mají významný vliv na absorpci guanfacinu (viz bod 4.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání guanfacinu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Podávání guanfacinu se v těhotenství a u žen v reprodukčním věku, které nepoužívají antikoncepci, nedoporučuje.

Kojení

Není známo, zda se guanfacin a jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka.

Dostupné farmakodynamické a toxikologické údaje u zvířat prokázaly vylučování guanfacinu a jeho metabolitů do mléka (viz bod 5.3). Riziko pro kojené děti proto nelze vyloučit.

Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání guanfacinu.

Fertilita

Údaje o vlivu použití guanfacinu u člověka na fertilitu jsou omezené nebo nejsou k dispozici.

Studie na zvířatech prokázaly vliv na fertilitu samců (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Guanfacin může mít mírný nebo výrazný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

Guanfacin může způsobit závratě a somnolenci. Tyto účinky se vyskytují převážně na počátku léčby a méně často se mohou vyskytovat v průběhu pokračování léčby. Byly též pozorovány případy synkopy.

Pacienty je třeba upozornit na tyto možné účinky a poučit je, že při jejich výskytu se musejí uvedených činností vyvarovat (viz bod 4.4).

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Nejčastěji hlášené nežádoucí účinky zahrnovaly somnolenci (40,6 %), bolest hlavy (27,4 %), únavu (18,1 %), bolest horní části břicha (12,0 %) a sedaci (10,2 %). Často hlášené nejzávažnější nežádoucí účinky zahrnují hypotenzi (3,2 %), nárůst hmotnosti (2,9 %), bradykardii (1,5 %) a synkopy (0,7 %). Nežádoucí účinky somnolence a sedace se vyskytovaly převážně na počátku léčby a obvykle trvaly 2-3 týdny, v některých případech déle.

Seznam nežádoucích účinků v tabulce

V následující tabulce jsou uvedeny všechny nežádoucí účinky zjištěné v klinických hodnoceních a ze spontánních hlášení. Všechny nežádoucí účinky zaznamenané po uvedení přípravku na trh jsou uvedeny *kurzivou*.

Následující definice se vztahují na terminologii frekvencí použitou dále v textu:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 4. Nežádoucí účinky	
Třída orgánových systémů	Kategorie výskytu
Nežádoucí účinek	
Poruchy imunitního systému	
Hypersenzitivita	méně časté
Poruchy metabolismu a výživy	
Snížená chuť k jídlu	časté
Psychiatrické poruchy	
Deprese	časté
Úzkost	časté
Afektivní labilita	časté
Insomnie	časté
Střední insomnie	časté
Noční můry	časté
Agitovanost	méně časté
Halucinace	méně časté
Poruchy nervového systému	
Somnolence	velmi časté

Tabulka 4. Nežádoucí účinky	
Třída orgánových systémů	Kategorie výskytu
Nežádoucí účinek	
Bolest hlavy	velmi časté
Sedace	časté
Závratě	časté
Letargie	časté
Konvulze	méně časté
Synkopa/ztráta vědomí	méně časté
Posturální závratě	méně časté
Hypersomie	vzácné
Srdeční poruchy	
Bradykardie	časté
Atrioventrikulární blokáda prvního stupně	méně časté
<i>Tachykardie</i>	<i>méně časté</i>
Sinusová arytmie	méně časté
Cévní poruchy	
Hypotenze	časté
Ortostatická hypotenze	časté
Bledost	méně časté
Hypertenze	vzácné
<i>Hypertenzní encefalopatie</i>	<i>velmi vzácné</i>
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Astma	méně časté
Gastrointestinální poruchy	
Bolest břicha	velmi časté
Zvracení	časté
Průjem	časté
Nauzea	časté
Zácpa	časté
Nepříjemný pocit v břiše/žaludku	časté
Suchá ústa	časté
Dyspepsie	méně časté
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
<i>Vyrážka</i>	<i>časté</i>
<i>Pruritus</i>	<i>méně časté</i>
Poruchy ledvin a močových cest	
Enuréze	časté
Polakisurie	méně časté
Poruchy reprodukčního systému a prsu	
<i>Erektivní dysfunkce</i>	<i>není známo</i>
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Únava	velmi časté
Podrážděnost	časté
Astenie	méně časté

Tabulka 4. Nežádoucí účinky	
Třída orgánových systémů	Kategorie výskytu
Nežádoucí účinek	
Bolest na hrudi	méně časté
Malátnost	vzácné
Vyšetření	
Snížený krevní tlak	časté
Zvýšená hmotnost	časté
Zvýšený krevní tlak	méně časté
Snížená srdeční frekvence	méně časté
Zvýšená hladina alaninaminotransferázy	méně časté

Popis vybraných nežádoucích účinků

Somnolence/sedace, hypotenze, bradykardie a synkopa

V sdružené skupině všech pacientů léčených guanfacinem se u 40,6 % pacientů léčených guanfacinem vyskytla somnolence a u 10,2 % sedace. Bradykardie se vyskytla u 1,5 %, hypotenze u 3,2 % a synkopa u 0,7 % všech pacientů léčených guanfacinem. Výskyt somnolence/sedace a hypotenze byl nejvýraznější v prvních pár týdnech léčby a v průběhu času postupně vymizel.

Účinek na výšku, tělesná hmotnost a BMI

Pečlivé sledování hmotnosti naznačuje u dětí a dospívajících, kteří užívali guanfacin ve studii (tj. při léčbě po dobu 7 dní v týdnu v průběhu celého roku), střední změnu v percentilech BMI od výchozí hodnoty normalizovanou dle věku a pohlaví 4,3 za 1 rok (průměrné percentily na počátku a po 12 měsících byly 68,3, respektive 73,1). Z toho důvodu mají být jako součást rutinního monitoringu sledovány výška, hmotnost a BMI na počátku léčby a každé 3 měsíce po dobu prvního roku, poté vždy po 6 měsících, s využitím klinického úsudku a udržováním růstového grafu.

Důkladná studie QT/QTc intervalu

V dvojité zaslepené, randomizované, placebem a aktivně kontrolované, zkřížené studii se zdravými dospělými byl hodnocen účinek 2 úrovní dávky guanfacinu s okamžitým uvolňováním (4 mg a 8 mg) na QT interval. U obou dávek byl pozorován zdánlivý nárůst středního QTc intervalu. Toto zjištění nemá žádnou známou klinickou relevanci.

V randomizovaných, dvojité zaslepených studiích monoterapie fáze II–III byly respektivní nárůsty prodloužení QTc intervalu převyšující změnu od výchozí hodnoty vyšší než 60 ms u pacientů užívajících placebo při korekci dle Fridericia 0 (0,0 %) a při korekci dle Bazetta 2 (0,3 %) a u pacientů užívajících guanfacin 1 (0,1 %), respektive 1 (0,1 %). Klinická relevance těchto zjištění je nejistá.

Krevní tlak a zvýšení srdeční frekvence při ukončení léčby guanfacinem

Po ukončení podávání guanfacinu může dojít ke zvýšení krevního tlaku a pulsu. Na základě zkušeností po uvedení na trh byla velmi vzácně při náhlém ukončení podávání guanfacinu hlášena hypertenzní encefalopatie (viz bod 4.4).

Ve studii udržení účinnosti provedené u dětí a dospívajících bylo při ukončení podávání guanfacinu pozorováno zvýšení středního systolického a diastolického krevního tlaku přibližně o 3 mm Hg, resp. 1 mm Hg nad původní výchozí hodnotu. Jedinci však mohou mít větší zvýšení, než se odráží ve středních změnách. Zvýšení krevního tlaku bylo pozorováno u některých jedinců na konci období sledování, které trvalo od 3 do 26 týdnů po poslední dávce (viz body 4.2 a 5.1).

Dospělí pacienti

Guanfacin nebyl hodnocen u dospělých s ADHD.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Známky a příznaky předávkování mohou zahrnovat hypotenzi, počáteční hypertenzi, bradykardii, letargii a respirační depresi. S předávkováním guanfacinem rovnajícím se 3násobku doporučené denní dávky je rovněž spojena hemodynamická nestabilita. Opatření při předávkování guanfacinem má zahrnovat sledování a léčbu těchto známek a příznaků.

Pediatrickí pacienti (děti a dospívající ve věku 6-17 let včetně), u kterých se rozvine letargie, mají být pozorováni po dobu až 24 hod z hlediska rozvoje závažnějších toxicit včetně kómatu, bradykardie a hypotenze, kvůli možnému zpoždění nástupu těchto příznaků.

Léčba předávkování může zahrnovat výplach žaludku, pokud je proveden záhy po požití. Pro snížení absorpce může být užitečné aktivní uhlí. Guanfacin nelze v klinicky významném množství eliminovat dialýzou (2,4 %).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antihypertenziva, antiadrenergní látky, centrálně působící, ATC kód: C02AC02.

Mechanismus účinku

Guanfacin je selektivní agonista alfa_{2A}-adrenergního receptoru z toho důvodu, že má 15-20krát vyšší afinitu k tomuto podtypu receptoru než k podtypům alfa_{2B} nebo alfa_{2C}. Guanfacin nemá stimulační účinky. Mechanismus účinku guanfacinu u pacientů s ADHD není zcela objasněn. Preklinický výzkum naznačuje, že guanfacin moduluje signály v prefrontálním kortexu a v bazálních gangliích přímou modifikací transmise synaptického noradrenalinu na alfa_{2A}-adrenergních receptorech.

Farmakodynamické účinky

Guanfacin je známé antihypertenzivum. Guanfacin snižuje impulsy sympatického nervu z vazomotorického centra k srdci a krevním cévám díky stimulaci alfa_{2A}-adrenergních receptorů. To má za následek pokles periferní cévní rezistence a krevního tlaku a pokles srdeční frekvence.

Klinická účinnost a bezpečnost

Účinek guanfacinu v léčbě ADHD byl hodnocen v 5 kontrolovaných studiích u dětí a dospívajících (6 až 17 let), 3 krátkodobých kontrolovaných hodnoceních u dětí a dospívajících ve věku 6 až 17 let, 1 krátkodobé kontrolované studii u dospívajících ve věku 13 až 17 let a 1 randomizovaném hodnocení s vysazením léčby u dětí a dospívajících ve věku 6 až 17 let, přičemž všichni účastníci splňovali kritéria DSM-IV-TR pro ADHD. U většiny pacientů bylo dosaženo optimalizované dávky 0,05-0,12 mg/kg/den.

Tři sta třicet sedm pacientů ve věku 6 až 17 let bylo hodnoceno v pivotní studii SPD 503-316 fáze III s cílem vyhodnotit bezpečnost a účinnost dávkování jednou denně (děti: 1–4 mg/den, dospívající: 1–7 mg/den). V této 12týdenní (6–12 let) nebo 15týdenní (13–17 let) randomizované, dvojité zaslepené studii s paralelními skupinami, s placebem a aktivním referenčním přípravkem (atomoxetinem) a s titrací dávky vykazoval guanfacin významně vyšší účinnost než placebo z hlediska příznaků ADHD dle hodnocení zkoušejícího podle hodnotící stupnice ADHD (*ADHD Rating Scale – ADHD-RS*). ADHD-RS je měřítkem hlavních příznaků ADHD. Výsledky s ohledem na primární cílové parametry této studie jsou shrnuty v tabulce 5.

Tabulka 5. Přehled primárních cílových parametrů účinnosti ve studii SPD503-316: ADHD-RS-IV

Léčebné skupiny	Počet (n)	Výchozí hodnota ADHD-RS-IV (směrodatná odchylka [SD])	Změna od výchozí hodnoty (SD)	Rozdíl oproti placebu (95% interval spolehlivosti [CI]) <i>Míra účinku</i>	Pacienti s odpovědí	Rozdíl oproti placebu (95% CI)
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)	Není známo	42,3%	Není známo

Výsledky sekundárních cílových parametrů byly konzistentní s výsledky primárních cílových parametrů. Procento pacientů, kteří splnili kritéria odpovědi ($\geq 30\%$ snížení celkového skóre ADHD-RS-IV oproti výchozí hodnotě a hodnota klinického celkového dojmu zlepšení [*Clinical Global Impression of Improvement, CGI-I*] 1 nebo 2), bylo u guanfacinu 64,3 %, u atomoxetinu 55,4 % a u placeba 42,3 %. U guanfacinu bylo rovněž prokázáno významné zlepšení při učení a fungování ve škole i v rodině (měřeno pomocí skóre WFIRS-P, *Weiss Functional Impairment Rating Scale—Parent Report*).

U dospívajících ve věku 13–17 let (n = 314) byla navíc provedena 15týdenní, dvojité zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie zaměřená na optimalizaci dávky (SPD503-312) za účelem potvrzení účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti guanfacinu (1–7 mg/den) v léčbě ADHD. Guanfacin vykazoval významně vyšší zlepšení celkového skóre ADHD-RS-IV v porovnání s pacienty užívajícími placebo. Pacienti léčení guanfacinem byli v konečném bodu statisticky ve významně lepší kondici z hlediska funkčních parametrů, měřených pomocí stupnice dlouhodobého klinického dojmu závažnosti (*Clinical Global Impression of Severity, CGI-S*) ve srovnání s pacienty léčenými placebem. Superiorita (statistická významnost) v porovnání s placebem v doménách zaměřených na školu, rodinu a učení v rámci skóre WFIRS-P nebyla v této studii stanovena.

Studie (SPD503-315) byla 41týdenní studie zaměřená na dlouhodobé udržení účinnosti a zahrnovala otevřenou fázi (až do 13 týdnů), po níž následovala dvojité zaslepená, placebem kontrolovaná, randomizovaná fáze s vysazením léčby (až 26 týdnů). Studie byla provedena u pediatrických pacientů (dětí a dospívajících ve věku 6–17 let včetně) (n = 526 v otevřené fázi a n = 315 v dvojité zaslepené, randomizované fázi s vysazením léčby) za účelem vyhodnocení účinnosti, bezpečnosti a snášenlivosti dávkování guanfacinu jednou denně (děti: 1–4 mg/den, dospívající: 1–7 mg/den) v léčbě ADHD. Guanfacin byl superiorní v porovnání s placebem v dlouhodobé udržitelnosti léčby u dětí a dospívajících s ADHD, měřeno dle kumulativních nezdarů léčby (49,3 % u guanfacinu a 64,9 % u placeba, p = 0,006). Nezdár léčby byl definován jako $\geq 50\%$ zvýšení celkového skóre ADHD-RS-IV a nárůst o ≥ 2 body ve skóre CGI-S v porovnání s obdobnými skóre při dvojité zaslepené úvodní návštěvě. Na konci dvojité zaslepené léčby byl u guanfacinu v porovnání s placebem významně vyšší podíl pacientů normálních nebo na hranici duševního onemocnění, měřeno pomocí stupnice CGI-S, která zahrnuje hodnocení fungování. Superiorita (statistická významnost) v porovnání s placebem v doménách zaměřených na školu, rodinu a učení v rámci skóre WFIRS-P nebyla v této studii konzistentně stanovena.

Podobné výsledky účinnosti guanfacinu v léčbě ADHD byly stanoveny ve 2 randomizovaných, dvojitě zaslepených, placebem kontrolovaných hodnoceníh monoterapie s fixní dávkou (rozsah 1–4 mg/den) u pediatrických pacientů (dětí a dospívajících ve věku 6–17 let včetně). Studie SPD503-301 a SPD503-304 trvaly 8, respektive 9 týdnů a obě probíhaly ve Spojených státech amerických. Z hlediska změny skóre dle hodnotící stupnice ADHD (ADHD-RS-IV) v obou studiích (placebem zajištěné snížení střední hodnoty vypočtené metodou nejmenších čtverců (*least squares*, LS) byly v rozsahu od 5,4 do 10,0, $p < 0,02$) od výchozí hodnoty po konečné vyhodnocení léčby guanfacin vykazoval významně větší zlepšení v porovnání s placebem.

Studie SPD503-314 byla provedena u dětí ve věku 6–12 let za účelem vyhodnocení účinnosti dávkování guanfacinu jednou denně (1–4 mg) podávané buď ráno, nebo večer. Tato dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie byla zaměřená na optimalizaci dávky, trvala 9 týdnů a probíhala ve Spojených státech amerických a v Kanadě. Příznaky ADHD byly hodnoceny jako změna celkových skóre ADHD-RS-IV od výchozí hodnoty do 8. týdne (konečné hodnocení léčby). Guanfacin vykazoval významně vyšší zlepšení v porovnání s placebem, nezávisle na době podání (dopoledne nebo odpoledne) (placebem zajištěný střední rozdíl vypočtený metodou LS byl -9,4 dopoledne a -9,8 odpoledne, $p < 0,001$).

Současné podávání s psychostimulancii

Ve studii přidatné terapie u parciálních respondérů na psychostimulanciích byl sledován účinek současného podání guanfacinu s psychostimulancii. Tato 9týdenní, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná, multicentrická studie byla zaměřená na optimalizaci dávky. Byla vytvořena za účelem vyhodnocení účinnosti a bezpečnosti guanfacinu (1, 2, 3, a 4 mg/den) při současném podávání s psychostimulancii s dlouhodobým účinkem (amfetaminem, lisdexamfetaminem, methylfenidátem, dexmethylfenidátem) u dětí a dospívajících ve věku 6–17 let s diagnózou ADHD a suboptimální, parciální odpovědí na psychostimulancia. Suboptimální odpověď byla definována jako celkové skóre ADHD-RS-IV ≥ 24 a skóre CGI-S ≥ 3 při screeningu a na počátku léčby. Primárním parametrem účinnosti bylo celkové skóre ADHD-RS-IV.

Výsledky ukázaly, že pacienti s přidatnou léčbou guanfacinem zaznamenali zlepšení ve skóre ADHD-RS-IV v porovnání s pacienty s přidatnou léčbou placebem (20,7 (12,6) bodů vs. 15,9 (11,8); rozdíl: 4,9 (95% CI 2,6; 7,2). Co se týče odpovědi dle skóre ADHD-RS-IV, nebyly pozorovány žádné rozdíly v závislosti na věku.

Studie ADHD s opozičními příznaky

Study SPD503-307 byla 9týdenní, dvojitě zaslepená, randomizovaná, placebem kontrolovaná studie zaměřená na optimalizaci dávky guanfacinu (1–4 mg/den) u dětí ve věku 6–12 let s ADHD a opozičními příznaky ($n = 217$). Opoziční příznaky byly hodnoceny jako změna skóre od výchozí hodnoty po konečný bod dle Connersovy dílčí škály opozičních příznaků (*Oppositional Subscale of the Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form*, CPRS-R:L). Výsledky ukazují statisticky významně ($p \leq 0,05$) vyšší střední snížení skóre v cílovém bodu od výchozí hodnoty (značící zlepšení) dle opoziční dílčí škály CPRS-R:L ve skupině s guanfacinem ve srovnání s placebem (10,9 bodů pro guanfacin vs. 6,8 bodů pro placebo) a míra účinku byla 0,6 ($p < 0,001$). Tato snížení byla 56 % u guanfacinu a 33 % u placeba.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Guanfacin se okamžitě absorbuje, maximální plazmatické koncentrace dosahuje přibližně 5 hodin po perorálním podání u pediatrických pacientů (dětí a dospívajících ve věku 6-17 let včetně).

U dospělých se v porovnání s užitím nalačno zvýšila střední expozice guanfacinu ($C_{\max} \sim 75\%$ a $AUC \sim 40\%$) při užití guanfacinu společně s jídlem s vysokým obsahem tuku (viz bod 4.2).

Distribuce

Guanfacin vykazuje středně silnou vazbu na plazmatické proteiny (přibližně 70 %), nezávisle na koncentraci léčivé látky.

Biotransformace

Guanfacin je metabolizován oxidací prostřednictvím CYP3A4/5 s následnými reakcemi sulfonace a glukuronidace ve fázi II. Hlavním cirkulujícím metabolitem je 3-OH-guanfacinsulfát, který postrádá farmakologickou aktivitu.

Guanfacin je substrátem CYP3A4 a CYP3A5 a jeho expozici ovlivňují induktory a inhibitory CYP3A4 a CYP3A5. V lidských jaterních mikrozomech guanfacin neinhiboval aktivitu dalších hlavních izoenzymů cytochromu P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 nebo CYP3A5). U guanfacinu se také neočekává, že by byl hlavní induktor CYP3A, CYP1A2 a CYP2B6.

Transportéry

Na základě studií *in vitro* je guanfacin substrát OCT1 a OCT2, ale nikoliv BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 nebo MATE2. Guanfacin není inhibitor BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ani MATE2K, ale je inhibitor MATE1 a může být inhibitorem OCT1 při maximálních koncentracích v portální žíle.

Eliminace

Guanfacin je vylučován filtrací ledvinami a aktivní sekrecí játry. Aktivní sekrece ledvinami je zprostředkována transportérem OCT2. Minimálně 50 % clearance guanfacinu probíhá játry. Exkrece ledvinami je hlavní eliminační cestou (80 %), kdy původní léčivá látka dosahuje 30 % radioaktivity v moči. Hlavními metabolity v moči byly 3-hydroxyguanfacinglukuronid, guanfacin dihydrodiol a 3-hydroxyguanfacinsulfát. Eliminační poločas guanfacinu je přibližně 18 hodin.

Farmakokinetika guanfacinu u dětských (ve věku 6 až 12 let) a dospívajících (ve věku 13 až 17 let) pacientů s ADHD a zdravých dospělých dobrovolníků je podobná.

Zvláštní populace

U dětí s ADHD mladších než 6 let nebyly provedeny žádné studie s guanfacinem.

Systémová expozice guanfacinu u mužů a žen při stejné dávce mg/kg je podobná.

Formální farmakokinetické studie týkající se rasy nebyly provedeny. Neexistují žádné důkazy vlivu etnické příslušnosti na farmakokinetiku guanfacinu.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Ve studiích u myši s dávkami až 10 mg/kg/den, trvajících 78 týdnů, nebyly pozorovány žádné kancerogenní účinky guanfacinu. U samců potkanů, kterým byly podávány dávky 5 mg/kg/den guanfacinu po dobu 102 týdnů, byl pozorován významně zvýšený výskyt adenomu pankreatických ostrůvků, nikoliv však u samic potkanů. Klinická relevance není známa.

Guanfacin nebyl genotoxický v několika testovacích modelech, včetně Amesova testu a chromosomálního aberačního testu *in vitro*.

Všeobecná toxicita pozorovaná u zvířat (potkanů, psů) při léčbě guanfacinem zahrnovala prodloužení nekorigovaného QT intervalu (srdce), atrofovanou slezinu a snížený počet bílých krvinek, nález na játrech – včetně zvýšených hladin bilirubinu a ALT, podrážděná a zanícená střeva, zvýšené hladiny

kreatininu a močovinného dusíku v krvi (ledviny), zákal duhovky (oko) pouze u potkanů a myši, infiltraci alveolárních makrofágů a pneumonitidu a sníženou spermatogenezi.

Ve studii fertility u samic potkanů s dávkami dosahujícími až 22násobku maximální doporučené dávky pro člověka na bázi mg/m² nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky.

Fertilita samců byla ovlivněna při nejnižší testované dávce 8 mg/kg/den, ekvivalentu 10,8násobku maximální doporučené dávky pro člověka 0,12 mg/kg na bázi mg/m². Kvůli nedostatku řádných toxikokinetických údajů nebylo možné provést porovnání s klinickou expozicí u člověka.

Byla prokázána embryofetální vývojová toxicita guanfacinu u myši a potkanů (maximální dávka bez pozorovaného nežádoucího účinku [*No Observed Adverse Effect Level*, NOAEL] 0,5 mg/kg/den) a u králíků (NOAEL 3,0 mg/kg/den) za přítomnosti maternální toxicity. Kvůli nedostatku řádných toxikokinetických údajů nebylo možné provést porovnání s klinickou expozicí u člověka.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Hypromelosa 2208
Kopolymer kyseliny methakrylové a ethyl-akrylátu 1:1
Monohydrát laktosy
Povidon
Krospovidon typ A
Mikrokrystalická celulóza
Koloidní bezvodý oxid křemičitý
Natrium-lauryl-sulfát
Polysorbát 80
Kyselina fumarová
Glycerol-dibehenát

3mg a 4mg tablety s prodlouženým uvolňováním rovněž obsahují

Hlinitý lak indigokarmínu (E132)
Žlutý oxid železitý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Tento léčivý přípravek nevyžaduje žádné zvláštní podmínky uchovávání.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Blistr sestává ze 2 vrstev, průhledné, tepelně tvarovatelné pevné fólie laminované PCTFE k PVC vrstvě, ke které přiléhá protlačovací hliníková fólie. Blistry jsou umístěny v kartónových krabičkách.

Intuniv 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním
velikost balení: 7 nebo 28 tablet.

Intuniv 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

velikost balení: 7, 28 nebo 84 tablet.

Intuniv 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

velikost balení: 28 nebo 84 tablet.

Intuniv 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

velikost balení: 28 nebo 84 tablet.

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Irsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Intuniv 1 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg tablety s prodlouženým uvolňováním

EU/1/15/1040/008-009

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 17. září 2015

Datum posledního prodloužení registrace: 25. června 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

09/2021

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.