

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan nye sikkerhedsoplysninger hurtigt tilvejebringes. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger. Se i pkt. 4.8, hvordan bivirkninger indberettes.

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Intuniv 1 mg depottabletter
Intuniv 2 mg depottabletter
Intuniv 3 mg depottabletter
Intuniv 4 mg depottabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Intuniv 1 mg tablet

Hver tablet indeholder guanfacinhydrochlorid svarende til 1 mg guanfacin.

Intuniv 2 mg tablet

Hver tablet indeholder guanfacinhydrochlorid svarende til 2 mg guanfacin.

Intuniv 3 mg tablet

Hver tablet indeholder guanfacinhydrochlorid svarende til 3 mg guanfacin.

Intuniv 4 mg tablet

Hver tablet indeholder guanfacinhydrochlorid svarende til 4 mg guanfacin.

Hjælpestof(fer), som behandleren skal være opmærksom på

Hver 1 mg tablet indeholder 22,41 mg lactose (som monohydrat).

Hver 2 mg tablet indeholder 44,82 mg lactose (som monohydrat).

Hver 3 mg tablet indeholder 37,81 mg lactose (som monohydrat).

Hver 4 mg tablet indeholder 50,42 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Depottablet

Intuniv 1 mg tablet

7,14 mm runde, hvide til off-white tabletter præget med '1MG' på den ene side og med '503' på den anden side.

Intuniv 2 mg tablet

12,34 mm x 6,10 mm aflange, hvide til off-white tabletter præget med '2MG' på den ene side og med '503' på den anden side.

Intuniv 3 mg tablet

7,94 mm runde, grønne tabletter præget med '3MG' på den ene side og med '503' på den anden side.

Intuniv 4 mg tablet

12,34 mm x 6,10 mm aflange, grønne tabletter præget med '4MG' på den ene side og med '503' på den anden side.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Intuniv er indiceret til behandling af attention deficit hyperactivity disorder (ADHD) hos børn og unge i alderen 6-17 år, hvor stimulantia ikke er egnede, ikke kan tolereres eller har vist sig at være ineffektive.

Intuniv skal anvendes som en del af et omfattende behandlingsprogram for ADHD, der typisk omfatter psykoterapi, pædagogisk og social behandling.

4.2 Dosering og administration

Behandlingen skal påbegyndes under overvågning af en passende specialist i adfærdssygdomme hos børn og/eller unge.

Screening før behandling:

Før ordinerer er det nødvendigt at udføre en *baseline*evaluering (evaluering af udgangspunktet) for at identificere patienter med en øget risiko for dødsghed og sedation, hypotension og bradykardi, arytmier forårsaget af QT-forlængelse og vægtøgning/risiko for fedme. Denne evaluering skal omfatte en patients kardiovaskulære status, herunder blodtryk og puls, dokumentere en omfattende anamnese over samtidige lægemidler, tidligere og aktuelle komorbide medicinske og psykiatriske lidelser eller symptomer, familiær anamnese med pludselig hjertedød/uforklaret død og akkurat registrering af højde og vægt før behandlingen på en vækstkurve (se pkt. 4.4).

Dosering

Det er nødvendigt med en nøje dosistitrering og -overvågning ved begyndelsen af behandlingen med Intuniv, da klinisk forbedring og risici for flere klinisk signifikante bivirkninger (synkope, hypotension, bradykardi, dødsghed og sedation) er dosis- og eksponeringsrelaterede. Patienter skal informeres om, at dødsghed og sedation kan forekomme, især tidligt i behandlingen eller ved dosisforhøjelser. Hvis det bedømmes, at dødsghed og sedation er klinisk bekymrende eller vedvarende, bør det overvejes at reducere eller seponere doseringen.

For alle patienter er den anbefalede startdosis 1 mg guanfacin, der tages oralt en gang dagligt.

Dosis kan justeres med trin på ikke over 1 mg om ugen. Dosis bør justeres individuelt i henhold til patientens respons og tolerabilitet.

Afhængigt af patientens respons og tolerabilitet over for Intuniv er det anbefalede interval for vedligeholdelsesdosen fra 0,05-0,12 mg/kg/dag. Den anbefalede dosistitrering for børn og unge er anført nedenfor (se tabel 1 og 2). Dosisjusteringer (forhøjelser eller reduktioner) til en maksimalt tolereret dosis inden for det anbefalede optimale vægtjusterede dosisinterval baseret på klinisk bedømmelse af respons og tolerabilitet kan forekomme ved et hvilket som helst ugentligt interval efter initialdosis.

Overvågning under titreringen

Under dosistitreringen bør der udføres en ugentlig overvågning for tegn og symptomer på dødsghed og sedation, hypotension og bradykardi.

Løbende overvågning

I løbet af det første års behandling bør patienten vurderes mindst hver 3. måned for:

- Tegn og symptomer på:
 - dødsghed og sedation
 - hypotension
 - bradykardi
- vægtøgning/risiko for fedme

Det anbefales, at en klinisk bedømmelse skal udføres i løbet af denne periode med efterfølgende overvågning hver 6. måned og hyppigere overvågning efter dosisjusteringer (se pkt. 4.4).

Tabel 1

Dosistitreringsskema for børn i alderen 6-12 år				
Vægtgruppe	Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4
25 kg og derover Maks. dosis=4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tabel 2

Dosistitreringsskema for unge (i alderen 13-17 år)							
Vægtgruppe ^a	Uge 1	Uge 2	Uge 3	Uge 4	Uge 5	Uge 6	Uge 7
34-41,4 kg Maks. dosis=4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5-49,4 kg Maks. dosis=5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5-58,4 kg Maks. dosis=6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg og derover Maks. dosis=7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a Unge skal veje mindst 34 kg.

^b Unge, der vejer 58,5 kg og derover, kan titreres til en dosis på 7 mg/dag, efter at personen har gennemført mindst 1 uges behandling med en dosis på 6 mg/dag, og efter at lægen har udført en grundig gennemgang af tolerabilitet og virkning for personen.

Lægen, som vælger at anvende guanfacin i længere perioder (over 12 måneder), bør reevaluere nytten af guanfacin hver 3. måned i løbet af det første år og derefter mindst årligt baseret på klinisk bedømmelse (se pkt. 4.4) og overveje forsøgsperioder uden medicin for at vurdere patientens funktion uden farmakoterapi, fortrinsvis i løbet af skoleferier.

Neditrering og seponering

Patienter/plejere skal instrueres i ikke at seponere guanfacin uden at kontakte lægen.

Når Intuniv seponeres, skal dosen nedtrappes med højst 1 mg hver 3.-7. dag, og blodtryk og puls skal overvåges for at minimere eventuelle abstinenssymptomer, navnlig forhøjet blodtryk og forhøjet hjertefrekvens (se pkt. 4.4).

I et vedligeholdelsesstudie med skift fra guanfacin til placebo oplevede 4,4 % af forsøgspersonerne (7/158) stigninger i blodtrykket til over 5 mmHg, hvilket også lå over 95-percentilen for alder, køn og statur (se pkt. 4.8 og 5.1).

Glemt dosis

Hvis en dosis springes over, kan doseringen med Intuniv genoptages dagen efter. Hvis der springes to eller flere på hinanden følgende doser over, anbefales det at gentage titreringen baseret på patientens tolerabilitet over for guanfacin.

Skift fra andre guanfacin-formuleringer

Guanfacin-tabletter med øjeblikkelig udløsning bør ikke substitueres mg for mg, da de farmakokinetiske profiler er forskellige.

Særlige populationer

Voksne og ældre

Guanfacins sikkerhed og virkning hos voksne og til ældre med ADHD er ikke klarlagt, og derfor bør lægemidlet ikke anvendes til denne gruppe.

Nedsat leverfunktion

Guanfacin udskilles både af lever og nyrer, og mindst 50 % af guanfacins clearance er via leveren. Det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter med forskellige grader af nedsat leverfunktion. Påvirkningen af en nedsat leverfunktion på guanfacins farmakokinetik hos pædiatriske patienter (børn og unge i alderen 6-17 år) er ikke vurderet.

Nedsat nyrefunktion

Guanfacin udskilles både af lever og nyrer, og ca. 30 % af det intakte lægemiddel udskilles via urinen. Det kan være nødvendigt at reducere dosis hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (GFR 29-15 ml/min) og en nyresygdom i slutstadiet (GFR < 15 ml/min) eller dialysekrævende. Påvirkningen af en nedsat nyrefunktion på guanfacins farmakokinetik hos pædiatriske patienter (børn og unge i alderen 6-17 år) er ikke vurderet.

Børn under 6 år

Intuniv bør ikke anvendes til børn under 6 år, da virkning og sikkerhed hos denne patientpopulation ikke er blevet undersøgt.

Patienter i behandling med CYP3A4- og CYP3A5-hæmmere/-inducere

CYP3A4/5-hæmmere har vist sig at have en signifikant virkning på guanfacins farmakokinetik ved samtidig administration. Der anbefales dosisreduktion ved samtidig anvendelse af moderate/kraftige CYP3A4/5-hæmmere (f.eks. ketoconazol, grapefrugtjuice) eller kraftige CYP3A4-inducere (f.eks. carbamazepin) (se pkt. 4.5). Ved samtidig anvendelse af kraftige og moderate CYP3A-hæmmere anbefales en 50 % reduktion af guanfacindosis. Grundet variabiliteten i virkningen hvad angår interaktion, kan det være nødvendigt med yderligere dosistitrering (se ovenfor). Hvis guanfacin kombineres med kraftige enzyminducere kan det overvejes at gentage titreringen for at øge dosis til den maksimale daglige dosis på 7 mg (se pkt. 4.2), hvis det er nødvendigt. Hvis induktionsbehandlingen er gennemført, anbefales en gentagen titrering for at reducere guanfacindosis i løbet af de følgende uger (se pkt. 4.5).

Administration

Oral anvendelse.

Intuniv tages en gang dagligt enten om morgenen eller om aftenen. Intuniv må ikke knuses, tygges eller knækkes, før den sluges, da dette øger hastigheden af guanfacinfrigørelsen.

Behandlingen anbefales kun for børn, der er i stand til at sluge tabletten hel uden problemer.

Intuniv kan administreres sammen med eller uden mad, men må ikke administreres sammen med måltider med højt fedtindhold på grund af en øget eksponering (se pkt. 5.2).

Intuniv må ikke administreres sammen med grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Hypotension, bradykardi og synkope

Intuniv kan forårsage synkope, hypotension og bradykardi. Synkope kan omfatte risikoen for fald eller uheld, hvilket kunne føre til alvorlig skade (se pkt. 4.8 og 4.7).

Før behandlingen påbegyndes, skal patientens kardiovaskulære status vurderes, herunder puls og blodtryksparametre, familiær anamnese med pludselig hjertedød/uforklaret dødsfald, for at identificere patienter med en øget risiko for hypotension, bradykardi og QT-forlængelse/risiko for arytmi. Overvågning af puls og blodtryksparametre bør fortsætte ugentligt i løbet af dosistitrering og stabilisering samt mindst hver 3. måned i løbet af det første år efter klinisk bedømmelse tages i betragtning. Derefter skal overvågningen udføres hver 6. måned med hyppigere overvågning efter dosisjusteringer.

Der bør udvises forsigtighed ved behandling af patienter med tidligere hypotension, hjerteblok, bradykardi eller kardiovaskulær sygdom, eller som tidligere har haft synkope eller en tilstand, der kan disponere dem for synkope, såsom hypotension, ortostatisk hypotension, bradykardi eller dehydrering. Der rådes også til forsigtighed ved behandling af patienter med Intuniv, hvis de samtidigt behandles med antihypertensiva eller andre lægemidler, der kan reducere blodtrykket eller pulsen eller øge risikoen for synkope. Patienterne skal rådes til at drikke rigeligt med væske.

Forhøjet blodtryk og forhøjet hjertefrekvens efter seponering

Efter seponering af Intuniv kan blodtrykket og pulsen stige. Efter markedsføringen er der rapporteret om meget sjældne tilfælde af hypertensiv encefalopati efter brat seponering af Intuniv (se pkt. 4.8). For at minimere risikoen for forhøjet blodtryk ved seponering skal den samlede daglige Intuniv-dosis nedtrappes med højst 1 mg hver 3.-7. dag (se pkt. 4.2). Blodtryk og puls skal overvåges ved dosisreduktion eller seponering af Intuniv.

QTc-interval

I fase II-III randomiserede, dobbeltblinde monoterapistudier var forhøjelser i QT_c-intervalforlængelse, der overskred ændringer fra *baseline* med over >60 ms Fridericia-korrektion og Bazett-korrektion hhv. 0 (0,0 %) og 2 (0,3 %) hos placebopatienter og hhv. 1 (0,1 %) og 1 (0,1 %) hos Intuniv-patienter. Den kliniske relevans af dette fund er uvis.

Guanfacin skal ordineres med forsigtighed til patienter med kendt tidligere QT-forlængelse, risikofaktorer for torsade de pointes (f.eks. hjerteblok, bradykardi, hypokaliæmi) eller patienter, der tager lægemidler, som vides at forlænge QT-intervallet. Disse patienter bør gennemgå yderligere hjerteevaluering baseret på klinisk bedømmelse (se pkt. 4.8).

Sedation og døsigthed

Intuniv kan forårsage døsigthed og sedation, hovedsageligt ved behandlingsstart, og det kan typisk vare i 2-3 uger og længere i nogle tilfælde. Det anbefales derfor, at patienterne overvåges nøje ugentligt i løbet af dosistitrering og -stabilisering (se pkt. 4.2) og hver 3. måned i løbet af det første år efter klinisk bedømmelse tages i betragtning. Før Intuniv anvendes sammen med andre centralt virkende undertrykkende midler (såsom alkohol, sedativa, phenothiaziner, barbiturater eller benzodiazepiner), skal muligheden for additive sederende virkninger overvejes. Patienter må ikke drikke alkohol, mens de tager Intuniv. Patienter rådes fra at betjene tungt udstyr, føre motorkøretøj eller cykle, indtil de ved, hvordan de responderer på behandlingen med Intuniv (se pkt. 4.7).

Selvmodstanker

Patienter, der får selvmodstanker eller oplever selvmordsadfærd under behandlingen af ADHD, bør straks evalueres af deres læge. Behandling af en underliggende psykisk sygdom kan være nødvendig, og en mulig ændring i behandlingsprogrammet for ADHD bør overvejes.

Virkning på højde, vægt og BMI (Body Mass Index)

Børn og unge i behandling med Intuniv kan vise en forhøjelse i deres BMI. Derfor skal højde, vægt og BMI sted overvåges, før behandlingen påbegyndes, og dernæst hver 3. måned i løbet af det første år efter klinisk bedømmelse tages i betragtning. Derefter skal overvågningen udføres hver 6. måned med hyppigere overvågning efter dosisjusteringer.

Hjælpestoffer

Intuniv indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med arvelig galactoseintolerans, en særlig form af hereditær lactasemangel (Lapp Lactase deficiency) eller glucose/galactosemalabsorption.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Når Intuniv anvendes sammen med CYP3A4/5-hæmmere eller -inducere, kan plasmakoncentrationerne af guanfacin være forhøjet eller nedsat, hvilket muligvis kan påvirke Intunivs virkning og sikkerhed. Intuniv kan øge plasmakoncentrationerne af samtidigt administrerede lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4/5 (se pkt. 4.2, 4.4 og 5.2).

Guanfacin er et *in vitro*-substrat for OCT1. Potentielle interaktioner med lægemidler, der hæmmer OCT1, kan ikke udelukkes.

Guanfacin er en *in vitro*-hæmmer af MATE1, og den kliniske relevans af MATE1-hæmning kan ikke udelukkes. Samtidig administration af guanfacin og MATE1-substrater kan medføre øget plasmakoncentration af disse lægemidler. I henhold til *in vitro*-studier tyder det desuden på, at guanfacin kan være en hæmmer af OCT1 ved maksimal portåre-koncentration. Samtidig administration af guanfacin og OCT1-substrater med en lignende T_{max} (f.eks. metformin) kan medføre øget C_{max} af disse lægemidler.

Intunivs farmakodynamiske virkning kan have en additiv virkning, når lægemidlet tages sammen med andre præparater, der vides at forårsage sedation, hypotension eller QT-forlængelse (se pkt. 4.4).

Alle lægemiddelinteraktionsstudier er blevet udført hos voksne, men udfaldet forventes at svare til i det indicerede pædiatriske aldersinterval.

Lægemidler, der forårsager QT-forlængelse

Intuniv sænker pulsen. Når virkningen af Intuniv på pulsen tages i betragtning, anbefales anvendelse af Intuniv sammen med lægemidler, der forårsager QT-forlængelse, normalt ikke (se pkt. 4.4).

CYP3A4- og CYP3A5-hæmmere

Der bør udvises forsigtighed, når Intuniv administreres til patienter, der tager ketoconazol og andre moderate og kraftige CYP3A4/5-hæmmere. En reduktion af Intuniv-dosis inden for det anbefalede dosisinterval anbefales (se pkt. 4.2). Administration af Intuniv sammen med moderate og kraftige CYP3A4/5-hæmmere øger plasmakoncentrationen af guanfacin og øger risikoen for bivirkninger, såsom hypotension, bradykardi og sedation. Der var en betydeligt forhøjelse af hyppigheden og omfanget af guanfacineksponeringen ved administration sammen med ketoconazol. Den maksimale koncentration af guanfacin (C_{max}) og eksponeringen (AUC) var hhv. 2 og 3 gange forhøjet. Andre CYP3A4/5-hæmmere kan have en sammenlignelig virkning. Se tabel 3 for en liste med eksempler på moderate og kraftige CYP3A4/5-hæmmere. Denne liste er ikke udtømmende.

CYP3A4-inducere

Når patienterne tager Intuniv samtidigt med en CYP3A4-inducer, foreslås en forhøjelse af Intuniv-dosis inden for det anbefalede dosisinterval (se pkt. 4.2). Der var en signifikant reduktion i hyppigheden og omfanget af guanfacineksponering, når det blev administreret sammen med rifampin, en CYP3A4-inducer. De maksimale plasmakoncentrationer (C_{max}) og eksponeringen (AUC) for guanfacin faldt med hhv. 54 % og 70 %. Andre CYP3A4-hæmmere kan have en sammenlignelig virkning. Se tabel 3 for en liste med eksempler på CYP3A4/5-inducere. Denne liste er ikke udtømmende.

Tabel 3

Moderate CYP3A4/5-hæmmere	Kraftige CYP3A4/5-hæmmere	CYP3A4-inducere
Aprepitant	Boceprevir	Bosentan
Atazanavir	Chloramphenicol	Carbamazepin
Ciprofloxacin	Clarithromycin	Efavirenz
Crizotinib	Indinavir	Etravirin
Diltiazem	Itraconazol	Modafinil
Erythromycin	Ketoconazol	Nevirapin
Fluconazol	Posaconazol	Oxcarbazepin
Fosamprenavir	Ritonavir	Phenobarbital
Imatinib	Saquinavir	Phenytoin
Verapamil	Suboxon	Primidon
Grapefrugtjuice	Telaprevir	Rifabutin
	Telithromycin	Rifampicin
		Perikon
<i>Se pkt. 4.2 for yderligere doseringsvejledning</i>		

Valproinsyre

Administration af Intuniv sammen med valproinsyre kan føre til forhøjede koncentrationer af valproinsyre. Mekanismen for denne interaktion er ukendt, selvom både guanfacin og valproinsyre metaboliseres ved glucuronidation, hvilket muligvis fører til kompetitiv hæmning. Når Intuniv administreres sammen med valproinsyre, skal patienterne overvåges for mulige additive virkninger på centralnervesystemet (CNS), og det bør overvejes at overvåge valproinsyrekoncentrationen i serum. Justering af dosis af valproinsyre og Intuniv kan være indiceret ved samtidig administration.

Antihypertensiva

Der bør udvises forsigtighed, når Intuniv administreres sammen med antihypertensiva, da der er mulighed for additive farmakodynamiske virkninger, såsom hypotension og synkope.

CNS-undertrykkende lægemidler

Der bør udvises forsigtighed, når Intuniv administreres sammen med CNS-undertrykkende lægemidler (f.eks. alkohol, sedativa, hypnotika, benzodiazepiner, barbiturater og antipsykotika), da der er mulighed for additive farmakodynamiske virkninger, såsom sedation og dødsighed.

Oral methylphenidat

I et lægemiddelinteraktionsstudie blev det fundet, at hverken Intuniv eller Osmotic Release Oral System (OROS)-methylphenidat HCl påvirkede farmakokinetikken af andre lægemidler, når de blev taget i kombination.

Lisdexamfetamindimesylat

I et lægemiddelinteraktionsstudie inducerede administration af Intuniv i kombination med lisdexamfetamindimesylat en 19 % forhøjelse i den maksimale plasmakoncentration af guanfacin, hvorimod eksponering (arealet under kurven, AUC) var forhøjet med 7 %. Disse små ændringer forventes ikke at have klinisk betydning. I dette studie blev der ikke observeret nogen virkning af dexamfetamin-eksponering efter kombination af Intuniv og lisdexamfetamindimesylat.

Fødevareinteraktion

Intuniv må ikke administreres sammen med måltider med et højt fedtindhold på grund af den øgede eksponering, da det er blevet vist, at måltider med højt fedtindhold har en signifikant virkning på absorptionen af guanfacin.

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Graviditet

Der er ingen eller utilstrækkelige data fra anvendelse af guanfacin til gravide kvinder.

Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

Intuniv bør ikke anvendes under graviditeten og til kvinder i den fertile alder, som ikke anvender sikker kontraception.

Amning

Det er ukendt, om guanfacin og dets metabolitter udskilles i human mælk.

Tilgængelige farmakodynamiske og toksikologiske data fra dyr har vist udskillelse af guanfacin og dets metabolitter i mælk (se pkt. 5.3). Derfor kan en risiko for det ammede spædbarn ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning skal ophøre og/eller behandling med Intuniv seponeres, idet der tages højde for fordelene ved amning for barnet i forhold til de terapeutiske fordele for moderen.

Fertilitet

Der er ingen eller utilstrækkelige data om virkningen på fertilitet fra anvendelse af guanfacin til mennesker.

Dyrestudier indikerer en virkning på fertiliteten hos hanner (se pkt. 5.3).

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

Intuniv kan forårsage svimmelhed og dødsighed. Disse virkninger opstår primært ved behandlingsstart, og kan forekomme mindre hyppigt, når behandlingen fortsættes. Der er også blevet observeret synkope. Det kan også påvirke evnen til at føre motorkøretøj, betjene maskiner eller cykle i moderat til svær grad. Patienterne bør advares om disse mulige virkninger og rådes til at undgå disse aktiviteter, hvis de er påvirket (se pkt. 4.4).

4.8 Bivirkninger

Oversigt af sikkerhedsprofilen

I datasættet fra kontrollerede, dobbeltblindede og åbne kliniske studier med Intuniv omfatter de hyppigst rapporterede bivirkninger (meget almindelig) dødsighed (40,6 %), hovedpine (27,4 %), træthed (18,1 %), øvre abdominalsmerter (12,0 %), og sedation (10,2 %). Alvorlige, hyppigt rapporterede bivirkninger omfatter hypotension (3,2 %), vægtøgning (2,9 %), bradykardi (1,5 %) og synkope (ikke almindelig) (0,7 %). Intuniv kan forårsage dødsighed og sedation, hovedsageligt ved behandlingsstart, og det kan typisk vare i 2-3 uger og længere i nogle tilfælde.

Skema over bivirkninger

Den følgende tabel opstiller alle bivirkninger på basis af kliniske studier og spontane rapporter. Alle bivirkninger fra erfaring efter markedsføring er *skrevet med kursiv*.

Følgende definitioner gælder for den herefter anvendte terminologi for hyppighed:

Meget almindelig ($\geq 1/10$)

Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$)

Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$)

Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Meget sjælden ($< 1/10.000$)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data).

Tabel 4. Bivirkninger rapporteret med Intuniv	
Systemorganklasse Bivirkning	Hyppighedskategori
Immunsystemet	
Overfølsomhed	Ikke almindelig
Metabolisme og ernæring	
Nedsat appetit	Almindelig
Psykiske forstyrrelser	
Depression	Almindelig
Angst	Almindelig
Affektlabilitet	Almindelig
Insomni	Almindelig
Insomni midt om natten	Almindelig
Mareridt	Almindelig
Agitation	Ikke almindelig
Hallucination	Ikke almindelig
Nervesystemet	
Døsighed	Meget almindelig
Hovedpine	Meget almindelig
Sedation	Almindelig
Svimmelhed	Almindelig
Letargi	Almindelig
Kramper	Ikke almindelig
Synkope/bevidstløshed	Ikke almindelig
Postural svimmelhed	Ikke almindelig
Hypersomni	Sjælden
Hjerte	
Bradykardi	Almindelig
1. grads atrioventrikulært blok	Ikke almindelig
<i>Takykardi</i>	<i>Ikke almindelig</i>
Sinus arytmi	Ikke almindelig
Vaskulære sygdomme	
Hypotension	Almindelig
Ortostatisk hypotension	Almindelig
Blegthed	Ikke almindelig
Hypertension	Sjælden
<i>Hypertensiv encefalopati</i>	<i>Meget sjælden</i>
Luftveje, thorax og mediastinum	
Astma	Ikke almindelig
Mave-tarm-kanalen	
Abdominalsmerter	Meget almindelig
Opkastning	Almindelig
Diarré	Almindelig
Kvalme	Almindelig
Forstoppelse	Almindelig
Abdominal/mavebesvær	Almindelig
Mundtørhed	Almindelig
Dyspepsi	Ikke almindelig

Tabel 4. Bivirkninger rapporteret med Intuniv	
Systemorganklasse Bivirkning	Hyppighedskategori
Hud og subkutane væv	
<i>Udslæt</i>	<i>Almindelig</i>
<i>Pruritus</i>	<i>Ikke almindelig</i>
Nyrer og urinveje	
Enurese	Almindelig
Pollakisuri	Ikke almindelig
Det reproduktive system og mammae	
<i>Erektile dysfunktion</i>	<i>Ikke kendt</i>
Almene symptomer	
Træthed	Meget almindelig
Irritabilitet	Almindelig
Asteni	Ikke almindelig
Brystsmerter	Ikke almindelig
Utilpashed	Sjælden
Undersøgelser	
Nedsat blodtryk	Almindelig
Vægtøgning	Almindelig
Forhøjet blodtryk	Ikke almindelig
Nedsat puls	Ikke almindelig
Forhøjet ALAT (alaninaminotransferase)	Ikke almindelig

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Døsighed/sedation, hypotension, bradykardi og synkope

I den samlede pulje af guanfacinbehandlede patienter opstod døsighed hos 40,6 % og sedation hos 10,2 % af de guanfacinbehandlede patienter. Bradykardi opstod hos 1,5 %, hypotension hos 3,2 % og synkope hos 0,7 % af alle guanfacinbehandlede patienter. Forekomsten af døsighed/sedation og hypotension var mest hyppig i løbet af de første få uger efter behandlingen og faldt gradvist derefter.

Virkning på højde, vægt og BMI (Body Mass Index)

Omhyggelig opfølgning af vægten tyder på, at børn og unge, der tog Intuniv i studiet (dvs. behandling i 7 dage ugentligt i løbet af året), har udvist en gennemsnitlig alders- og kønsnormaliseret ændring fra *baseline* i BMI-procentil på 4,3 i løbet af 1 år (gennemsnitlige procentiler ved *baseline* og efter 12 måneder var hhv. 68,3 og 73,1). Som følge heraf bør højde, vægt og BMI overvåges ved behandlingsstart og hver 3. måned i løbet af det første år som en del af en rutinemæssig overvågning, og dernæst hver 6. måned efter klinisk bedømmelse tages i betragtning med registrering på en vækstkurve.

Grundigt QT/QTc-studie

Virningen af 2 dosisniveauer på guanfacin med øjeblikkelig udløsning (4 mg og 8 mg) på QT-intervallet blev evalueret i et dobbeltblindet, randomiseret overkrydsningsstudie med placebo og aktiv kontrol hos raske voksne. En tilsyneladende forhøjelse i gennemsnitlig QTc blev observeret for begge doser. Dette fund har ingen klinisk relevans.

I randomiserede, dobbeltblinde fase II-III-studier med monoterapi var der henholdsvis forhøjelser i QTc-intervalforlængelse, der overskred ændringer fra *baseline* over 60 ms Fridericia-korrektion og Bazett-korrektion 0 (0,0 %) og 2 (0,3 %) hos placebopatienter og 1 (0,1 %) og 1 (0,1 %) hos Intuniv-patienter. Den kliniske relevans af dette fund er uvis.

Forhøjet blodtryk og forhøjet hjerterefrekvens efter seponering af Intuniv

Efter seponering af Intuniv kan blodtrykket og pulsen stige. Efter markedsføringen er der rapporteret om meget sjældne tilfælde af hypertensiv encefalopati efter brat seponering af Intuniv (se pkt. 4.4).

I et vedligeholdelsesstudie af børn og unge sås stigninger i det gennemsnitlige systoliske og diastoliske blodtryk på hhv. ca. 3 mmHg og 1 mmHg i forhold til *baseline* efter seponering af Intuniv. Den enkelte patient kan imidlertid opleve en større stigning end det, som de gennemsnitlige ændringer viser. Der sås blodtrykstigninger hos nogle patienter ved udgangen af opfølgingsperioden, der varede fra 3 til 26 uger efter den sidste dosis (se pkt. 4.2 og 5.1).

Voksne patienter

Intuniv er ikke blevet undersøgt hos voksne med ADHD.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Læger og sundhedspersonale anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Tegn og symptomer på overdosering kan omfatte hypotension, indledende hypertension, bradykardi, letargi og respirationsundertrykkelse. Hæmodynamisk ustabilitet er også blevet forbundet med en overdosering af guanfacin på 3 gange den anbefalede daglige dosis. Behandling af en overdosering med Intuniv bør omfatte overvågning for og behandling af disse tegn og symptomer.

Pædiatriske patienter (børn og unge i alderen 6 til og med 17 år), som udvikler letargi, bør observeres for udvikling af mere alvorlig toksicitet, herunder koma, bradykardi og hypotension i op til 24 timer, grundet muligheden for en forsinket start af disse symptomer.

Behandling af overdosering kan omfatte maveskylning, hvis det udføres umiddelbart efter indtagelse. Aktivt kul kan være nyttigt til at begrænse absorptionen. Guanfacin kan ikke dialyseres i klinisk signifikante mængder (2,4 %).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antihypertensiva, antiadrenerge stoffer, centralt virkende ATC-kode: C02AC02.

Virkningsmekanisme

Guanfacin er en selektiv alfa_{2A}-adrenerg receptoragonist, da den har 15-20 gange større affinitet for denne receptorundertype end for alfa_{2B}-r eller alfa_{2C}-undertyperne. Guanfacin er ikke et stimulerende middel. Virkningsmekanismen for guanfacin for ADHD er ikke helt klarlagt. Præklinisk forskning tyder på, at guanfacin modulerer signaleringen i den præfrontale cortex og basale ganglier via direkte modifikation af synaptisk noradrenalintransmission ved alfa-2-adrenerge receptorer.

Farmakodynamisk virkning

Guanfacin er et kendt antihypertensivt stof. Ved at stimulere alfa_{2A}-adrenerge receptorer reducerer guanfacin sympatiske nerveimpulser fra det vasomotoriske center til hjertet og blodkarrene. Dette fører til en reduktion i perifer vaskulær modstand og blodtryk samt en nedsat puls.

Klinisk virkning og sikkerhed

Virningen af guanfacin ved behandling af ADHD er blevet undersøgt i 5 kontrollerede studier af børn og unge (i alderen 6-17 år), 3 kortvarige kontrollerede studier af børn og unge i alderen 6-17 år,

1 kortvarigt kontrolleret studie hos unge i alderen 13-17 år, og 1 randomiseret tilbagetrækningsstudie hos børn og unge i alderen 6-17 år, som alle opfyldte DSM-IV-TR-kriterierne for ADHD. Størstedelen af patienterne opnåede en optimeret dosis fra 0,05-0,12 mg/kg/dag.

337 patienter i alderen 6-17 år blev evalueret i det pivotale fase III-studie SPD 503-316 for at vurdere sikkerhed og virkning af dosering en gang dagligt (børn: 1-4 mg/dag, unge: 1-7 mg/dag). I dette 12-ugers (6 til 12 år) eller 15-ugers (13 til 17 år) randomiserede, dobbeltblinde dosistitreringsstudie med parallelle grupper med placebo og aktivt referencestof (atomoxetin) viste guanfacin signifikant større virkning end placebo på symptomer af ADHD, baseret på investigatorernes klassifikation på ADHD klassifikationsskalaen (ADHD-RS). ADHD klassifikationsskalaen er et mål for de grundlæggende symptomer på ADHD. Resultaterne med hensyn til studiet af det primære endepunkt vises i tabel 5.

Tabel 5. Oversigt over primær virkning for studie SPD503-316: ADHD-RS-IV

Behandlings-grupper	N	Baseline ADHD-RS-IV (SD)	Ændring fra baseline	Forskel fra placebo (95 % CI) Størrelse af virkning	Respon-denter	Forskel fra placebo (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)	Ikke relevant	42,3 %	Ikke relevant

Resultaterne for de sekundære endepunkter var i overensstemmelse med resultaterne for det primære endepunkt. Procentdelen af personer, som opfyldte responskriterierne (≥ 30 % reduktion fra baseline i ADHD-RS-IV total score og en CGI-I-værdi på 1 eller 2), var 64,3 % for guanfacin, 55,4 % for atomoxetin og 42,3 % for placebo. Guanfacin viste signifikant forbedring i funktion ved indlæring, i skolen og familien, målt ved hjælp af (WFIRS-P-score).

Desuden blev der udført et 15-ugers, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret dosisoptimeringsstudie (SPD503-312) hos unge i alderen 13-17 år (n=314) for at bekræfte guanfacins virkning, sikkerhed og tolerabilitet (1-7 mg/dag) til behandling af ADHD. Guanfacin viste en signifikant større forbedring i ADHD-RS-IV total score sammenlignet med personer, der fik placebo. Guanfacinbehandlede patienter var i statistisk signifikant bedre form, hvad angår funktionelt udfald, målt ved klinisk globalt indtryk af sværhedsgrad (CGI-S) ved endepunktet, sammenlignet med placebobehandlede patienter. Superioritet (statistisk signifikans) i forhold til placebo, hvad angår familie og skole og indlæringsdomæner for WFIRS-P-score, blev ikke klarlagt i dette studie.

Studie (SPD503-315) var et 41 ugers-studie af virkningen af vedligeholdelsebehandling, der inkluderede en open-label-fase (op til 13 uger) efterfulgt af en dobbeltblindet, placebokontrolleret, randomiseret tilbagetrækningsfase (op til 26 uger) udført hos pædiatriske patienter (børn og unge i alderen 6 til og med 17 år) (n=526 i open-label-fasen og n=315 i den dobbeltblinde, randomiserede tilbagetrækningsfase) for at vurdere guanfacins virkning, sikkerhed og tolerabilitet ved dosering en gang dagligt (børn: 1-4 mg/dag, voksne: 1-7 mg/dag) ved behandling af ADHD. Guanfacin var bedre end placebo ved den langvarige vedligeholdelse af behandlingen hos børn og unge med ADHD, målt ved kumulative behandlingssvigt (49,3 % for Intuniv og 64,9 % for placebo, p=0,006). Behandlingssvigt blev defineret som en ≥ 50 % stigning i ADHD-RS-IV total score og en ≥ 2 points forøgelse i CGI-S-score sammenlignet med de tilhørende scores ved det dobbeltblindede baselinebesøg. Ved slutningen af deres dobbeltblindede behandling var en signifikant større andel af personerne i gruppen med guanfacin normale eller med borderline psykisk sygdom sammenlignet med placebogruppen, målt ved CGI-S (clinical global impression of severity), der omfattede vurdering af funktion. Superioritet (statistisk signifikans) i forhold til placebo for familie og skole samt indlæringsdomæner for WFIRS-P-score var ikke konsekvent klarlagt i dette studie.

Lignende resultater for virkningen af guanfacin til behandling af ADHD blev klarlagt i 2 randomiserede, dobbeltblindede, placebokontrollerede studier med fastdosis monoterapi (interval fra 1-4 mg/dag) hos pædiatriske patienter (børn og unge i alderen 6 til og med 17 år). Studierne SPD503-301 og SPD503-304 var af hhv. 8 og 9 ugers varighed, begge udført i USA. Guanfacin viste signifikant større forbedring sammenlignet med placebo på ændringen fra *baseline* til den sidste dosis under behandling i score på ADHD klassifikationsskala (ADHD-RS-IV) i begge studier (placebojusteret reduktion i mindste kvadraters gennemsnitlige interval fra 5,4 til 10,0, $p < 0,02$).

Studie SPD503-314 blev udført hos børn i alderen 6-12 år for at vurdere virkningen af dosering en gang dagligt med guanfacin (1-4 mg) administreret enten om morgenen eller om aftenen. Dette var et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, dosisoptimeringsstudie af 9 ugers varighed, udført i USA og Canada. Symptomer på ADHD blev udført som ændringen fra *baseline* til uge 8 (sidste dosis under behandlingen) på ADHD klassifikationsskalaen (ADHD-RS-IV) totale scores. Guanfacin viste signifikant større forbedring sammenlignet med placebo uanset administrationstidspunktet (før eller efter kl. 12) (placebojusteret mindste kvadraters gennemsnitlige forskel på -9,4 og -9,8 for dosering hhv. før eller efter kl. 12, $p < 0,001$).

Administration sammen med psykostimulantia

Virkningen af administration sammen med psykostimulantia blev undersøgt i et tillægsstudie af patienter med delvist respons på psykostimulantia. Studiet var et dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret, 9-ugers multicenterstudie med henblik på dosisoptimering. Det var designet til at evaluere guanfacins virkning og sikkerhed (1, 2, 3 og 4 mg/dag) ved administration sammen med langtidsvirkende psykostimulantia (amfetamin, lisdexamfetamin, methylphenidat, dexmethylphenidat) hos børn og unge i alderen 6-17 år med en diagnose på ADHD og et suboptimalt, delvist respons på psykostimulantia. Et suboptimalt respons var defineret som en ADHD-RS-IV total score på ≥ 24 og en CGI-S-score på ≥ 3 ved screening og *baseline*. Den primære virkningsvurdering var ADHD-RS-IV total score.

Resultaterne viste, at patienter i behandling med guanfacin som tillæg viste en større forbedring i ADHD-RS-IV sammenlignet med patienter i behandling med placebo som tillæg (20,7 (12,6) points vs. 15,9 (11,8), forskel: 4,9 95 % CI 2,6; 7,2). Der blev ikke observeret nogen aldersforskel med hensyn til responset på ADHD-RS-IV.

Studie af ADHD med oppositionssymptomer

Studie SPD503-307 var et 9-ugers, dobbeltblindet, randomiseret, placebokontrolleret studie med henblik på dosisoptimering med guanfacin (1-4 mg/dag), udført hos børn i alderen 6-12 år med ADHD og oppositionssymptomer ($n=217$). Oppositionssymptomerne blev evalueret som ændringen fra *baseline* til endepunkt i oppositionsdelskalaen af Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form (CPRS-R:L)-score. Resultaterne viser statistisk signifikant ($p \leq 0,05$) større gennemsnitlige reduktioner ved endepunktet fra *baseline* (hvilket indikerer forbedring) i oppositionsdelskalaen af CPRS-R:L-scores i guanfacingruppen, sammenlignet med placebo (10,9 points vs. 6,8 for hhv. guanfacin vs. placebo), og virkningsstørrelsen var 0,6 ($p < 0,001$). Disse reduktioner udgør en procentvis reduktion på 56 % vs. 33 % for hhv. guanfacin vs. placebo.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Absorption

Guanfacin absorberes let, og de maksimale plasmakoncentrationer nås ca. 5 timer efter oral administration til pædiatriske patienter (børn og unge i alderen 6 til og med 17 år). Hos voksne var den gennemsnitlige eksponering af guanfacin forhøjet ($C_{max} \sim 75$ % og $AUC \sim 40$ %), når Intuniv blev taget sammen med et måltid med højt fedtindhold sammenlignet med indtagelsen i fastende tilstand (se pkt. 4.2).

Fordeling

Guanfacin bindes moderat til plasmaproteiner (ca. 70 %), uafhængigt af lægemiddelkoncentrationer.

Biotransformation

Guanfacin metaboliseres via CYP3A4/5-medieret oxidation, med efterfølgende fase II-reaktioner som sulfation og glucuronidation. Den primære cirkulerende metabolit er 3-OH-guanfacinsulfat, der ikke er farmakologisk aktivt.

Guanfacin er et substrat for CYP3A4 og CYP3A5, og eksponeringen påvirkes af CYP3A4- og CYP3A5-inducere og -hæmmere. Guanfacin hæmmede ikke aktiviteten af de andre primære cytokrom P450-isoenzymer (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 eller CYP3A5) i humane hepatiske mikrosomer; guanfacin forventes heller ikke at være en inducer af CYP3A, CYP1A2 og CYP2B6.

Transportere

I henhold til *in vitro*-studier er guanfacin et substrat for OCT1 og OCT2, men ikke for BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 og MATE2. Guanfacin er ikke en hæmmer af BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 og MATE2K, men er en hæmmer af MATE1 og kan være en hæmmer af OCT1 ved den maksimale portåre-koncentration.

Elimination

Guanfacin udskilles af nyrerne via filtrering og aktiv secernering og via leveren. Den aktive nyresecernering medieres via OCT2-transporteren. Nyreudskillelse er den primære eliminationsvej (80 %), hvor udgangsstoffet udgør 30 % af radioaktiviteten i urinen. De primære metabolitter i urinen var 3-hydroxyguanfacinglucuronid, guanfacindihydrodiol, 3-hydroxyguanfacinsulfat. Eliminationshalveringstiden for guanfacin er ca. 18 timer.

Farmakokinetikken af guanfacin er tilsvarende for børn (i alderen 6-12 år) og unge (i alderen 13-17 år) hos ADHD-patienter og raske voksne frivillige.

Specielle populationer

Der er ikke udført studier med Intuniv hos børn med ADHD under 6 år.

Systemisk eksponering over for guanfacin er tilsvarende for mænd og kvinder, der får den samme mg/kg dosis.

Formelle farmakokinetik-studier af race er ikke blevet udført. Der er ikke evidens for nogen påvirkning af etnicitet på Intunivs farmakokinetik.

5.3 Prækliniske sikkerhedsdata

Der blev ikke observeret nogen karcinogen virkning af guanfacin i 78-ugers studier med mus ved doser op til 10 mg/kg/dag. Der blev observeret en signifikant forekomst af adenomer på de Langerhanske øer i pankreas hos hanrotter i behandling med 5 mg/kg/dag guanfacin i 102 uger, men ikke hos hunrotter. Den kliniske relevans er ukendt.

Guanfacin var ikke genotoksisk i flere forskellige testmodeller, herunder Ames-test og en *in vitro* kromosomaberrationstest.

Generel toksicitet observeret hos dyr (rotter, hunde) under behandling med guanfacin omfattede forlængelse af ukorrigeret QT-interval (hjerter), atrofisk milt og nedsat antal leukocytter, leverpåvirkning – herunder forhøjede bilirubin- og ALAT-niveauer, irriteret og betændt tarm, forhøjet kreatinin- og blod-urinstof-nitrogenniveauer (nyrer), uklarerheder på hornhinden (øjet) kun hos rotter og mus, alveolær makrofaginfiltration og pneumonitis samt reduceret spermatogenese.

Der blev ikke observeret nogen bivirkninger i et fertilitetsstudie med hunrotter ved doser op til 22 gange den maksimalt anbefalede dosis til mennesker baseret på mg/m².

Fertiliteten hos hanner blev påvirket ved 8 mg/kg/dag, den mindste testede dosis, hvilket svarer til 10,8 gange den maksimalt anbefalede dosis til mennesker på 0,12 mg/kg baseret på mg/m². Da der

ikke foreligger egnede toksikokinetiske data, var en sammenligning med human klinisk eksponering ikke mulig.

Guanfacin viste embryoføtal udviklingstoksicitet hos mus og rotter (NOAEL 0,5 mg/kg/dag) og hos kaniner (NOAEL 3,0 mg/kg/dag) ved tilstedeværelse af toksicitet hos moderdyret. Da der ikke foreligger egnede toksikokinetiske data, var en sammenligning med human klinisk eksponering ikke mulig.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Hypromellose 2208
Methacrylsyre-ethylacrylat copolymer
Lactosemonohydrat
Povidon
Crospovidon Type A
Mikrokrystallinsk cellulose
Silica, kolloid vandfri
Natriumlaurylsulfat
Polysorbat 80
Fumarsyre
Glyceroldibehentat

Desuden indeholder tabletter med 3 mg og 4 mg

Indigocarmin aluminium lake E 132
Jernoxid gul E 172

6.2 Uforlideligheder

Ikke relevant.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Blisterstrips består af 2 lag, en klar, stiv film, som kan formes termisk og er lamineret med PCTFE til en PVC-bagside, hvor en gennembrudsfolie af aluminium er påsat. Disse blistre er sat ind i kartonæsker.

Intuniv 1 mg pakningsstørrelser: 7 eller 28 tabletter.

Intuniv 2 mg pakningsstørrelser: 7, 28 eller 84 tabletter.

Intuniv 3 mg pakningsstørrelser: 28 eller 84 tabletter.

Intuniv 4 mg pakningsstørrelser: 28 eller 84 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

6.6 Regler for bortskaffelse

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk,
Citywest Business Campus,
Dublin 24
IRLAND

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

Intuniv 1 mg tablet
EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg tablet
EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg tablet
EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg tablet
EU/1/15/1040/008-009

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 17. september 2015

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

BILAG II

- A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER
VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR
MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED
HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF
LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLER ANSVARLIG FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på den fremstiller, der er ansvarlig for batchfrigivelse

SHIRE PHARMACEUTICALS LIMITED
Hampshire International Business Park
Chineham
Basingstoke
Hampshire
RG24 8EP
STORBRITANNIEN

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på den europæiske webportal for lægemidler.

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal fremsende den første PSUR for dette præparat inden for 6 måneder efter godkendelsen.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- på anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur
- når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

• Yderligere risikominimeringsforanstaltninger

1. Før Intuniv markedsføres i hvert medlemsland skal indehaveren af markedsføringstilladelsen nå til enighed med den nationale kompetente myndighed om indholdet og formatet af uddannelsesprogrammet, herunder kommunikationsmedier, udleveringskanaler samt alle andre aspekter af programmet.

2. Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal sikre, efter diskussion og aftale med de nationale kompetente myndigheder i hver medlemsstat, hvor Intuniv markedsføres, at alle læger og

sundhedspersonale, som forventes at ordinere Intuniv, informeres via et informationsbrev om at have adgang til/blive forsynet med de følgende ting:

- Produktresumé og indlægsseddel
- Uddannelsesmateriale (herunder tjekliste for ordinerende person) for sundhedspersonale

Uddannelsesmateriale og tjeklisten for ordinerende person skal indeholde de følgende nøglebeskeder:

- Information om risici forbundet med Intuniv: Bradykardi, synkope, hypotension/nedsat blodtryk, blodtryksstigning efter seponering, sederende hændelser og vægtøgning
 - Tjekliste før behandlingen med Intuniv påbegyndes for at identificere patienter med risiko for alvorlige bivirkninger
 - Tjekliste for løbende overvågning og sikkerhedshåndtering af patienter, herunder titreringsfasen i løbet af behandlingen med Intuniv
 - Skema til løbende overvågning (vitale tegn, højde, vægt) for patienter i løbet af behandlingen med Intuniv.
 - Tjekliste ved seponering af guanfacin; omfatter overvågning af patienternes blodtryk og puls i forbindelse med nedtitreringen.
- **Forpligtelse til at gennemføre foranstaltninger efter udstedelse af markedsføringstilladelse**

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal inden for den fastsatte tidsramme gennemføre følgende foranstaltninger:

Beskrivelse	Tidsfrist
SHP503-401: For at undersøge sikkerheden på langt sigt (især virkningerne på neurokognitiv funktion) af Intuniv hos børn og unge i alderen 6-17 år med ADHD skal indehaveren af markedsføringstilladelsen udføre og indsende resultaterne af et sammenlignende sikkerhedsstudie i henhold til en aftalt protokol.	Indsendelse af endelig studierapport: 31. januar 2022

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Intuniv 1 mg depottabletter
Guanfacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder guanfacinhydrochlorid svarende til 1 mg guanfacin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 depottabletter
28 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.
Slug tabletten hel. Må ikke tygges, deles eller knuses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 24
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1040/001 7 depottabletter
EU/1/15/1040/002 28 depottabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Intuniv 1 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTRE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Intuniv 1 mg depottabletter

Guanfacin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (som logoet fra indehaveren af markedsføringstilladelsen)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Intuniv 2 mg depottabletter
Guanfacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder guanfacinhydrochlorid svarende til 2 mg guanfacin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

7 depottabletter
28 depottabletter
84 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.
Slug tabletten hel. Må ikke tygges, deles eller knuses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 24
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1040/003 7 depottabletter
EU/1/15/1040/004 28 depottabletter
EU/1/15/1040/005 84 depottabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Intuniv 2 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTRE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Intuniv 2 mg depottabletter

Guanfacin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (som logoet fra indehaveren af markedsføringstilladelsen)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Intuniv 3 mg depottabletter
Guanfacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder guanfacinhydrochlorid svarende til 3 mg guanfacin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose. Læs indlægssedlen for yderligere information

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter
84 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.
Slug tableten hel. Må ikke tygges, deles eller knuses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 24
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1040/006 28 depottabletter
EU/1/15/1040/007 84 depottabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Intuniv 3 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTRE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Intuniv 3 mg depottabletter

Guanfacin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (som logoet fra indehaveren af markedsføringstilladelsen)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE

KARTON

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Intuniv 4 mg depottabletter
Guanfacin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hver tablet indeholder guanfacinhydrochlorid svarende til 4 mg guanfacin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Indeholder også lactose. Se indlægssedlen for yderligere oplysninger

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

28 depottabletter
84 depottabletter

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Læs indlægssedlen inden brug.

Oral anvendelse.
Slug tabletten hel. Må ikke tygges, deles eller knuses.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER

8. UDLØBSDATO

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 24
Irland

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/15/1040/008 28 depottabletter
EU/1/15/1040/009 84 depottabletter

13. FREMSTILLERENS BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Lægemidlet er receptpligtigt.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN

16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT

Intuniv 4 mg

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC:
SN:
NN:

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ BLISTER ELLER STRIP

BLISTRE

1. LÆGEMIDLETS NAVN

Intuniv 4 mg depottabletter

Guanfacin

2. NAVN PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (som logoet fra indehaveren af markedsføringstilladelsen)

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Intuniv 1 mg depottabletter

Intuniv 2 mg depottabletter

Intuniv 3 mg depottabletter

Intuniv 4 mg depottabletter

Guanfacin

▼ Dette lægemiddel er underlagt supplerende overvågning. Dermed kan der hurtigt tilvejebringes nye oplysninger om sikkerheden. Du kan hjælpe ved at indberette alle de bivirkninger, du får. Se sidst i punkt 4, hvordan du indberetter bivirkninger.

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at tage dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger.

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, apotekspersonalet eller sundhedspersonalet, hvis der er mere, du vil vide.
- Lægen har ordineret dette lægemiddel til dig personligt. Lad derfor være med at give medicinen til andre. Det kan være skadeligt for andre, selvom de har de samme symptomer, som du har.
- Kontakt lægen eller apotekspersonalet, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt her. Se punkt 4.
- Denne indlægsseddel er blevet skrevet, som om personen, der tager lægemidlet, læser den. Hvis du giver lægemidlet til dit barn, skal du erstatte ”du” med ”dit barn” i hele indlægssedlen.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at tage Intuniv
3. Sådan skal du tage Intuniv
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Virkning

Intuniv indeholder det aktive stof guanfacin. Dette lægemiddel tilhører en gruppe lægemidler, som påvirker hjerneaktiviteten. Dette lægemiddel kan hjælpe dig med at forbedre din opmærksomhed og gøre dig mindre impulsiv og hyperaktiv.

Anvendelse

Dette lægemiddel anvendes til at behandle ’attention deficit hyperactivity disorder’ (ADHD) hos børn og unge i alderen 6-17 år, hvor aktuelt stimulerende medicin ikke er passende, og/eller hvor aktuell medicin ikke kontrollerer ADHD-symptomerne i tilstrækkelig grad.

Medicinen gives som en del af et behandlingsprogram, der normalt omfatter:

- psykoterapi
- pædagogisk behandling
- social behandling

Kontakt lægen, hvis du får det værre, eller hvis du ikke får det bedre og føler dig meget søvrig eller døsig, efter du har taget lægemidlet i omtrent 6 uger. Det kan være, at lægen gerne vil justere din behandling.

Om ADHD

Personer med ADHD har besvær med at:

- sidde stille
- koncentrere sig.

ADHD kan give problemer i hverdagen. Børn og unge personer med ADHD kan have problemer med indlæring og med at lave lektier. De kan have svært med at opføre sig ordentligt hjemme, i skolen og andre steder.

ADHD påvirker ikke intelligensen hos et barn eller en ung person.

2. Det skal du vide, før du begynder at tage Intuniv

Tag ikke Intuniv:

- hvis du er allergisk over for guanfacin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Intuniv (angivet i punkt 6).

Advarsler og forsigtighedsregler

Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel, hvis:

- du har et lavt eller højt blodtryk, hjerteproblemer, eller der er hjerteproblemer i familien
- du for nylig er besvimet
- du har tanker eller følelser om selvmord
- du lider af andre psykiske sygdomme

Intuniv kan påvirke din vægt og højde, hvis du tager det i lange perioder. Derfor vil din læge overvåge din vækst.

Du må ikke holde op med at tage Intuniv uden først at have talt med din læge. Hvis du pludselig holder op med at tage Intuniv, kan du få abstinenssymptomer som forhøjet hjertefrekvens og forhøjet blodtryk (se pkt. 4).

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller du ikke er sikker), skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel. Dette lægemiddel kan nemlig forværre disse problemer. Din læge vil overvåge dig rutinemæssigt for at se, hvordan lægemidlet påvirker dig.

Børn (under 6 år) og voksne (18 år og derover)

Dette lægemiddel må ikke anvendes af børn under 6 år og af voksne på 18 år og derover, da det er ukendt, om det virker eller er sikkert.

Kontroller, din læge vil udføre, mens du tager Intuniv

Før du begynder at tage dette lægemiddel vil din læge kontrollere, at dette lægemiddel er sikkert for dig, og at det vil hjælpe dig. Mens du tager dette lægemiddel, vil din læge gentage disse kontroller ugentligt i løbet af den indledende dosering, efter dosisjustering, mindst hver 3. måned i løbet af det første år, og dernæst mindst to gange årligt. Disse kontroller kan omfatte:

- dit blodtryk og din puls samt andre kontroller af dit hjerte, hvis det er relevant
- din reaktion på behandlingen, især hvis den gør dig søvnig eller døsig
- din højde og vægt

Brug af anden medicin sammen med Intuniv

Fortæl altid lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager anden medicin eller har gjort det for nylig. Intuniv og nogle andre lægemidler kan nemlig påvirke hinanden.

Du skal især fortælle det til lægen eller apotekspersonalet, hvis du tager nogle af de følgende typer lægemidler:

- lægemidler, der sænker dit blodtryk (antihypertensiva)
- lægemidler mod epilepsi, såsom valproinsyre
- lægemidler, der gør dig søvnig (sedativa)
- lægemidler mod psykiske problemer (benzodiazepiner, barbiturater og antipsykotika)
- lægemidler, der kan påvirke den måde, Intuniv udskilles af leveren på (se tabellen nedenfor)

Lægemidler	Bruges til at behandle
Aprepitant	Kvalme og svimmelhed (vertigo).
Atazanavir, efavirenz, etravirine, fosamprenavir, indinavir, nevirapin, ritonavir, saquinavir	Hiv-infektion.
Ciprofloxacin, chloramphenicol, clarithromycin, erythromycin, rifabutin, rifampicin, telithromycin	Bakterieinfektioner.
Fluconazol, itraconazol, posaconazol	Svampeinfektioner.
Crizotinib, imatinib	Kræft.
Diltiazem, verapamil	Hjerte-kar-sygdomme.
Boceprevir, telaprevir	Viral hepatitis.
Suboxon	Stofmisbrug.
Bosentan	Hjerte-kar-sygdomme (f.eks. sammentrækning af blodkar i lungerne).
Carbamazepin, oxcarbazepin, phenobarbital, phenytoin, primidon	Bruges til at kontrollere epilepsi.
Modafinil	Er et lægemiddel, der fremmer opmærksomhed og bruges til at behandle søvnforstyrrelser.
Perikon	Er et naturlægemiddel, der bruges til at behandle depression.

Hvis noget af det ovenstående gælder for dig (eller du ikke er sikker), skal du kontakte din læge eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel.

Brug af Intuniv sammen med mad, drikke og alkohol

- Tag ikke lægemidlet sammen med mad med et højt fedtindhold (f.eks. morgenmad med et højt fedtindhold), da det kan påvirke den måde, lægemidlet virker på.
- Tag ikke grapefrugtjuice sammen med lægemidlet, da det kan påvirke den måde, lægemidlet virker på.
- Du må ikke drikke alkohol, mens du tager lægemidlet, da det kan gøre dig søvnig eller døsig.

Graviditet og amning

Hvis du er gravid eller ammer, har mistanke om, at du er gravid, eller planlægger at blive gravid, skal du spørge din læge eller apotekspersonalet til råds, før du tager dette lægemiddel.

- Tag ikke lægemidlet, hvis du er gravid, eller hvis du ikke bruger prævention. Det er ukendt, om Intuniv kan påvirke dit ufødte barn.
- Du må ikke amme, mens du tager Intuniv, medmindre lægen har bedt dig om det.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Du kan føle dig svimmel og døsig, når du tager lægemidlet, især i begyndelsen af behandlingen, og det kan vare i 2 til 3 uger, muligvis længere. Hvis dette forekommer, må du ikke føre motorkøretøj, cykle, betjene værktøj eller maskiner eller deltage i aktiviteter, der kan forårsage personskade, indtil du ved, hvordan lægemidlet påvirker dig. Besvimelse er også blevet rapporteret, men det er ikke en almindelig virkning.

Intuniv indeholder lactose:

Lactose er en type sukker. Kontakt lægen eller apotekspersonalet, før du tager dette lægemiddel, hvis lægen har fortalt dig, at du ikke kan tåle eller fordøje visse sukkerarter.

3. Sådan skal du tage Intuniv

Din behandling vil blive påbegyndt under overvågning af en passende specialist i adfærdssygdomme hos børn og/eller unge.

Tag altid lægemidlet nøjagtigt efter lægens eller apotekspersonalets anvisning. Er du i tvivl, så spørg lægen eller apotekspersonalet.

Som en del af din behandling vil din læge nøje overvåge, hvordan Intuniv påvirker dig i løbet af den indledende dosering og/eller dosisjusteringer.

Hvor meget skal du tage?

- Din læge vil starte dig på 1 mg dagligt. Din læge kan øge din dosis baseret på din legemsvægt, og hvordan Intuniv virker på dig, men ikke med mere end 1 mg ugentligt. Afhængigt af, hvordan du reagerer på behandlingen, kan din læge øge dosis mere langsomt. Den anbefalede dosis er fra 0,05 op til 0,12 mg pr. kg legemsvægt dagligt.
- Du bemærker måske ikke nogen umiddelbar virkning, når behandlingen startes. Nogle patienter kan mærke en forbedring efter den første uge, men det kan tage længere.
- Din daglige dosis vil være fra 1 til 7 mg afhængigt af din alder, og hvordan du reagerer på Intuniv, men den vil ikke være over 7 mg.

Sådan skal du tage Intuniv

- Dette lægemiddel bør tages en gang dagligt, enten om morgenen eller aftenen.
- Det kan tages sammen med eller uden mad, men det må ikke tages sammen med fedtholdigt mad (f.eks. morgenmad med et højt fedtindhold).
- Slug tabletten hel sammen med vand eller anden væske (men ikke grapefrugtjuice).
- Tabletten må ikke knækkes, knuses eller tygges. Det vil påvirke virkningen af tabletten. Fortæl det til lægen, hvis du ikke kan sluge tabletten hel.

Behandlingsvarighed

Hvis det er nødvendigt, at du tager Intuniv i over et år, vil lægen overvåge din behandlingsreaktion, og din læge kan afbryde lægemidlet i en kort periode, dette kan finde sted i løbet af skoleferien. Dette vil vise, om du stadig har behov for at tage medicinen.

Hvis du har taget for meget Intuniv

Hvis du har taget for meget Intuniv, bør du straks kontakte en læge eller tage på hospitalet. Tag medicinpakningen med dig, og fortæl dem, hvor meget du har taget.

Der kan evt. opstå de følgende virkninger: lavt eller højt blodtryk, langsom puls, langsom vejtrækning, træthedsfølelse eller udmattelse.

Hvis du har glemt at tage Intuniv

Hvis du har glemt en dosis, skal du vente til næste dag og tage din sædvanlige dosis.

- Hvis du har sprunget to eller flere doser over, skal du kontakte lægen, da det kan være, at du skal påbegynde Intuniv-behandlingen igen med en lavere dosis.
- Du må ikke tage en dobbeltdosis som erstatning for den glemte dosis.

Hvis du holder op med at tage Intuniv

Du må ikke holde op med at tage dette lægemiddel uden først at kontakte lægen.

- Hvis du holder op med at tage dette lægemiddel, kan dit blodtryk og din puls måske stige (se pkt. 4 nedenfor).
- For at stoppe lægemidlet vil din læge vil langsomt nedtrappe din dosis af Intuniv for at mindske bivirkningerne.

Spørg lægen eller apotekspersonalet, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som al anden medicin give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger. Kontakt lægen, hvis du er bekymret.

Hvis du på en eller anden måde føler dig utilpas, mens du tager din medicin, bedes du straks fortælle det til en voksen.

Alvorlige bivirkninger

De følgende alvorlige bivirkninger er blevet rapporteret. Almindelig: søvnighed (sedation), svimmelhedsfølelse (hypotension), langsom puls (bradykardi). Ikke almindelig: følelse af at besvime eller bevidstløshed (synkope). Meget sjælden: en alvorlig ophørsbivirkning i form af forhøjet blodtryk ved pludseligt ophør med Intuniv; symptomerne kan være hovedpine, forvirring, nervøsitet, uro og rystelser (hypertensiv encefalopati).

Nogle af disse bivirkninger opstår hyppigere i starten af behandlingen og kan forsvinde, når du fortsætter behandlingen. Hvis du oplever nogle af disse bivirkninger, skal du straks kontakte lægen.

Meget almindelig: kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer

- følelse af at være søvrig (døsighed)
- træthedsfølelse
- hovedpine
- mavepine (abdominalsmerter).

Almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer

- rastløshed eller irritabilitet
- søvnproblemer (insomni) eller afbrudt søvn (søvnløshed midt om natten) eller mareridt
- depression, bekymringer (angst) eller humørsvingninger (affektlabilitet)
- mangel på energi (letargi)
- vægtøgning
- appetitløshed
- mundtørhed
- ufrivillig vandladning (enurese)
- kvalme eller opkastning

- diarré, mave- eller fordøjelsesbesvær
- lavt blodtryk, når man rejser sig op (ortostatisk hypotension)
- udslæt.

Ikke almindelig: kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer

- allergiske reaktioner (overfølsomhed)
- brystmerter
- fordøjelsesbesvær (dyspepsi)
- vejrtrækningsproblemer (astma)
- svaghedsfølelse (asteni)
- bleghed
- krampeanfald
- hyppig vandladningstrang (pollakisuri)
- en følelse af at være ophidset (agitation)
- ændrede resultater af leverblodprøver (øget ALAT (alaninaminotransferase))
- blodtrykstigning
- unormal puls (sinusarytmi og 1. grads atrioventrikulært blok)
- hurtigt hjerteslag (takykardi)
- nedsat puls
- svimmelhedsfølelse, når man rejser sig op (postural svimmelhed)
- hudkløe (pruritus)
- se eller høre ting, som ikke eksisterer (hallucinationer).

Sjælden: kan forekomme hos op til 1 ud af 1.000 personer

- sover mere end normalt (hypersomni)
- højt blodtryk (hypertension)
- utilpashed.

Meget sjælden (kan forekomme hos op til 1 ud af 10.000 personer):

- en alvorlig ophørsbivirkning i form af forhøjet blodtryk ved pludseligt ophør med Intuniv; symptomerne kan være hovedpine, forvirring, nervøsitet, uro og rystelser (hypertensiv encefalopati).

Ikke kendt: kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data

- problemer med at få eller holde en rejsning (erektil dysfunktion).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge eller apoteket. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på kartonen og blisterpakningen efter EXP.

Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Dette lægemiddel kræver ingen særlige forholdsregler vedrørende opbevaringen.

Brug ikke lægemidlet, hvis tabletterne eller blisterpakningen ser beskadiget ud.

Spørg på apoteket, hvordan du skal bortskaffe medicinrester. Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toilettet eller skraldespanden.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Intuniv indeholder:

- Hver 1 mg tablet indeholder guanfacinhydrochlorid svarende til 1 mg guanfacin
- Hver 2 mg tablet indeholder guanfacinhydrochlorid svarende til 2 mg guanfacin
- Hver 3 mg tablet indeholder guanfacinhydrochlorid svarende til 3 mg guanfacin
- Hver 4 mg tablet indeholder guanfacinhydrochlorid svarende til 4 mg guanfacin
- Øvrige indholdsstoffer: hypromellose, methacrylsyre-ethylacrylat copolymer, lactosemonohydrat, povidon, crospovidon (Type A), mikrokrySTALLINSK cellulose, silica, kolloid vandfri, natriumlaurylsulfat, polysorbat 80, fumarsyre, glyceroldibehentat.
- Tabletterne med 3 mg og 4 mg indeholder også indigocarmin E132 og gul jernoxid E 172

Udseende og pakningsstørrelser

Intuniv er en depottablet, hvilket betyder, at det aktive stof frigives fra tableten over en tidsperiode. Tabletterne fås i pakningsstørrelser med 7, 28 eller 84 tabletter, men ikke alle pakningsstørrelser kan nødvendigvis fås.

- 1 mg depottabletter er runde og hvide, hårde tabletter, præget med 1MG på den ene side og med 503 på den anden side.
- 2 mg depottabletter er ovale og hvide, hårde tabletter, præget med 2MG på den ene side og med 503 på den anden side.
- 3 mg depottabletter er runde og grønne, hårde tabletter, præget med 3MG på den ene side og med 503 på den anden side.
- 4 mg depottabletter er ovale og grønne, hårde tabletter, præget med 4MG på den ene side og med 503 på den anden side.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
5 Riverwalk
Citywest Business Campus
Dublin 24
Irland
Tlf. + 44 (0) 800 055 6614
e-mail medinfouk@shire.com

Fremstiller

Shire Pharmaceuticals Limited
Hampshire International Business Park
Basingstoke
Hampshire RG24 8EP
Storbritannien
Tlf. +44 (0)800-055 6614
e-mail medinfouk@shire.com

Denne indlægsseddel blev senest ændret

Andre informationskilder

Du kan finde yderligere oplysninger om dette lægemiddel på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu/>.

BILAG IV

VIDENSKABELIGE KONKLUSIONER OG BEGRUNDELSER FOR ÆNDRING AF BETINGELSERNE FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN/-TILLADELSERNE

Videnskabelige konklusioner

Under hensyntagen til PRAC's vurderingsrapport om PSUR'en/PSUR'erne for guanfacin er CHMP nået frem til følgende videnskabelige konklusioner:

I den periode, der er omfattet af denne opdaterede sikkerhedsindberetning (PSUR), er der rapporteret om ét alvorligt tilfælde af erektil dysfunktion i forbindelse med dosisoptitrering, hvilket tyder på, at der er tale om en biologisk gradient eller dosis/respons-forhold. Der er en positiv tidsmæssig sammenhæng mellem dosisøgning og udvikling af bivirkningen "erektil dysfunktion" og forværring af pruritus og kløende udslæt med kort tid til frembrud (1 dag efter dosisøgning), idet disse bivirkninger fortog sig efter seponering, hvilket tyder på positiv *dechallenge* (bivirkningerne forsvandt ved seponering). Den samtidige brug af melatonin kan ifølge mærkningen give udslæt og kløende udslæt, men ikke erektil dysfunktion. Der er ikke beskrevet andre potentielle konfoundere. Oplysningerne fra dette ene tilfælde tyder på en positiv relation mellem guanfacin og udvikling af erektil dysfunktion, hvilket også understøttes af den biologiske plausibilitet: Noradrenalin spiller en vigtig rolle for mandens seksuelle funktioner, idet dette hormon stimulerer de områder i centralnervesystemet, der styrer erektion. Hanrotters seksuelle adfærd blev undertrykt ved direkte injektion af alfa-2-adrenoceptor-agonisten clonidin i det mediale præoptiske område.

Der er også evidens for en direkte adrenerg regulering af venerne i penis; den væsentligste effekt sker via alfa-1-adrenoceptorer, idet der dog stadig kan være tale om potentiel inddragelse af alfa-2-adrenoceptorer. Man ved, at stimulering af alfa-2-adrenoceptorer i svulmelegemernes glatte muskulatur er involveret i erektil dysfunktion.

Ud fra den tilgængelige evidens har PRAC konkluderet, at erektil dysfunktion skal tilføjes til pkt. 4.8 i produktresuméet under systemorganklassen "Det reproduktive system og mammae" med hyppigheden "ikke kendt", og at indlægssedlens pkt. 4 skal opdateres tilsvarende.

Med udgangspunkt i de data, der er fremlagt i de gennemgåede PSUR'er, vurderer PRAC således, at de foreslåede ændringer i produktinformationen for lægemidler, der indeholder guanfacin, er velbegrundede.

CHMP tilslutter sig PRAC's videnskabelige konklusioner.

Begrundelser for ændring af betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne

På baggrund af de videnskabelige konklusioner for guanfacin er CHMP af den opfattelse, at benefit/risk-forholdet for det lægemiddel/de lægemidler, der indeholder guanfacin, forbliver uændret under forudsætning af, at de foreslåede ændringer indføres i produktinformationen. CHMP anbefaler, at betingelserne for markedsføringstilladelsen/-tilladelserne ændres.