

Intuniv

▼ R (F)

Shire Sweden

Depottablett 1 mg

(7,14 mm rund, vit till benvit tablett märkt med "1MG" på den ena sidan och "503" på den andra sidan.)

Antihypertensiva medel, antiadrenerga preparat med central verkan

Aktiv substans:

Guanfacin

ATC-kod:

C02AC02

Läkemedel från Shire Sweden omfattas av Läkemedelsförsäkringen.

Texten nedan gäller för:

Intuniv depottablett 1 mg, 2 mg, 3 mg och 4 mg

FASS-text: *Denna text är avsedd för vårdpersonal.*

Subventioneras endast när svar på tidigare behandling med centralstimulerande medel och atomoxetin bedöms vara kliniskt otillräckligt, eller när behandling med dessa är olämpligt.

Texten är baserad på produktresumé: 06/2019. Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

▼ Detta läkemedel är föremål för utökad övervakning. Detta kommer att göra det möjligt att snabbt identifiera ny säkerhetsinformation. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning. Se avsnitt Biverkningar om hur man rapporterar biverkningar.

Indikationer

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

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

Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges under Innehåll.

Dosering

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

Screening före behandling

Innan förskrivning är det nödvändigt att genomföra en utvärdering före behandling för att identifiera patienter med ökad risk för somnolens och sedering, hypotoni och bradykardi, QT-förlängning, arytmier och viktökning/risk för fetma. Denna utvärdering bör inriktas

på patientens kardiovaskulära status inklusive blodtryck och hjärtfrekvens, dokumentera omfattande historik av samtidiga läkemedel, tidigare och nuvarande komorbida medicinska och psykiatriska sjukdomar eller symtom, familjeanamnes för plötslig hjärtdöd/oförklarlig död och noggrann registrering av längd och vikt före behandling på ett tillväxtdiagram (se Varningar och försiktighet).

Dosering

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

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

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

Beroende på patientens behandlingssvar och tolerabilitet för Intuniv är det rekommenderade intervallet för underhållsdos 0,05-0,12 mg/kg/dag. Rekommenderad dostitrering för barn och ungdomar finns nedan (se tabell 1 och 2). Dosjusteringar (ökning eller minskning) till en högsta tolererad dos inom det

rekommenderade optimala viktjusterade dosintervall baserat på klinisk bedömning av behandlingssvar och tolerabilitet kan ske med veckovisa intervall efter den initiala dosen.

Övervakning under titrering: Under dositrering bör övervakning av tecken och symtom på somnolens och sedering, hypotoni och bradykardi ske varje vecka.

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

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

Det rekommenderas att klinisk bedömning sker under denna period. Därefter bör övervakning ske var sjätte månad med mer frekvent övervakning efter eventuella dosjusteringar (se Varningar och försiktighet).

Tabell 1

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

Tabell 2

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

^a Ungdomar måste väga minst 34 kg.

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

Läkare som väljer att använda guanfacin under längre perioder (mer än 12 månader) ska omvärdera nyttan av guanfacin var tredje månad under det första året och sedan minst en gång per år

baserat på klinisk bedömning (se Varningar och försiktighet) och överväga försöksperioder utan behandling för att bedöma hur patienten fungerar utan farmakoterapi, företrädesvis under skollov.

Nedtitrering och utsättning: Patienter/anhörigvårdare ska instrueras att inte sätta ut guanfacin utan att rådfråga läkare.

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

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

Missad dos: Om en dos missas kan dosering av Intuniv återupptas nästa dag. Om två eller flera doser i rad missas, rekommenderas förnyad titrering baserad på patientens tolerabilitet för guanfacin.

Byte från andra formuleringar av guanfacin: Guanfacintabletter med omedelbar frisättning ska inte bytas ut på mg/mg-basis på grund av olika farmakokinetiska profiler.

Särskilda populationer

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

Nedsatt leverfunktion: Guanfacin elimineras via både lever och njurar och minst 50 % av guanfacins eliminering sker via levern. Dosreduktion kan behövas hos patienter med olika grader av nedsatt leverfunktion.

Effekten av nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken för guanfacin hos pediatrika patienter (barn och ungdomar 6-17 år) har inte utvärderats.

Nedsatt njurfunktion: Guanfacin elimineras via både lever och njurar, och ungefär 30 % intakt läkemedel utsöndras via urinen. Dosreduktion kan behövas hos patienter med gravt nedsatt njurfunktion (GFR 29-15 ml/min) och terminal njursjukdom (GFR<15 ml/min) eller patienter som behöver dialys.

Effekten av nedsatt njurfunktion på farmakokinetiken för guanfacin hos pediatrika patienter (barn och ungdomar 6-17 år) har inte utvärderats.

Barn under 6 år: Intuniv ska inte användas hos barn under 6 års ålder, eftersom effekt och säkerhet i denna patientgrupp inte har studerats.

Patienter som behandlas med CYP3A4- och CYP3A5-hämmare/inducerare: CYP3A4/5-hämmare har visat sig ha en signifikant effekt på guanfacins farmakokinetik vid samadministrering. Dosjustering rekommenderas vid samtidig användning av måttliga/starka CYP3A4/5-hämmare (t.ex. ketokonazol, grapefruktjuice) eller starka CYP3A4-inducerare (t.ex.

karbamazepin) (se Interaktioner). Vid samtidig användning av starka och måttliga CYP3A4-hämmare rekommenderas 50 % reduktion av guanfacindosen. På grund av variationer i interaktionseffekt kan ytterligare dositering behövas (se ovan). Om guanfacin kombineras med starka enzyminducerare kan en omtitrering för att öka dosen upp till en högsta daglig dos på 7 mg (se Dosering) vid behov övervägas. Om den inducerande behandlingen avslutas, rekommenderas omtitrering för att reducera guanfacindosen under de följande veckorna (se Interaktioner).

Administreringsätt

Oral användning.

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

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

Intuniv kan administreras med eller utan föda, men ska inte administreras tillsammans med fettrika måltider på grund av ökad exponering (se Farmakokinetik).

Intuniv ska inte ges tillsammans med grapefruktjuice (se Interaktioner).

Varningar och försiktighet

Hypotoni, bradykardi och synkope

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

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

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

Ökning av blodtryck och hjärtfrekvens vid utsättning

Blodtryck och puls kan öka efter utsättning av Intuniv. Enligt erfarenhet efter marknadsintroduktionen har blodtrycksutlöst encefalopati rapporterats i mycket sällsynta fall vid plötslig utsättning av Intuniv (se avsnitt Biverkningar). För att minimera

risken för ökning av blodtrycket vid utsättning ska den totala dagliga dosen av Intuniv gradvis minskas med högst 1 mg var tredje till sjunde dag (se avsnitt Dosering). Blodtryck och puls ska följas vid reducering av dosen eller utsättning av Intuniv.

QTc-intervall

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

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

Sedering och somnolens

Intuniv kan orsaka somnolens och sedering framför allt i början av behandlingen och detta kan normalt pågå i 2-3 veckor och i vissa fall längre. Det rekommenderas därför att patienter övervakas noga varje vecka under dositering och stabilisering (se Dosering) och var tredje månad under det första året, med hänsyn till klinisk bedömning. Innan Intuniv används tillsammans med andra centralt aktiva depressiva medel (såsom alkohol, sedativa, fentiaziner, barbiturater eller bensodiazepiner) ska risken för additiva sedativa effekter övervägas. Patienterna ska inte dricka alkohol när de tar Intuniv. Patienter avråds från att använda tung utrustning, framföra

fordon eller cykla tills de vet hur de reagerar på behandling med Intuniv (se Trafik).

Själv mordstankar

Patienter som utvecklar själv mordstankar eller självmordsbeteende under behandling för ADHD ska omedelbart utvärderas av sin läkare. Behandling av bakomliggande psykisk sjukdom kan vara nödvändig och en eventuell förändring av behandlingsprogrammet för ADHD bör övervägas.

Effekter på längd, vikt och kroppsmasseindex (BMI)

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

Hjälpämnen

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

Interaktioner

När Intuniv används samtidigt med hämmare eller inducerare av CYP3A4/5 kan plasmakoncentrationerna av guanfacin öka eller minska, vilket kan påverka effekt och säkerhet för Intuniv. Intuniv kan öka plasmakoncentrationerna av samtidigt administrerade läkemedel som metaboliseras via CYP3A4/5 (se Dosering, Varningar och försiktighet samt Farmakokinetik).

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

Den farmakodynamiska effekten av Intuniv kan ha en additiv effekt när det tas tillsammans med andra läkemedel som är kända för att orsaka sedering, hypotoni eller QT-förlängning (se Varningar och försiktighet).

Alla studier av läkemedelsinteraktioner har utförts på vuxna, men utfallet förväntas vara likartat i det indicerade pediatrika åldersintervallet.

QT-förlängande läkemedel

Intuniv orsakar en minskning av hjärtfrekvensen. Med tanke på effekten av Intuniv på hjärtfrekvensen, rekommenderas i allmänhet inte samtidig användning av Intuniv och QT-förlängande läkemedel (se Varningar och försiktighet).

CYP3A4- och CYP3A5-hämmare

Försiktighet ska iakttas när Intuniv administreras till patienter som tar ketokonazol och andra måttliga och starka CYP3A4/5-hämmare. En minskning av dosen av Intuniv inom det rekommenderade dosområdet föreslås (se Dosering). Samadministrering av Intuniv

med måttliga och starka CYP3A4/5-hämmare höjer plasmakoncentrationerna av guanfacin och ökar risken för biverkningar såsom hypotoni, bradykardi och sedering. Det skedde en avsevärd ökning av hastigheten och omfattningen av guanfacins exponering när det administrerades tillsammans med ketokonazol; de maximala plasmakoncentrationerna (C_{max}) och exponeringen (AUC) ökade två- respektive trefaldigt. Andra CYP3A4/5-hämmare kan ha jämförbar effekt, se tabell 3 för en förteckning över exempel på måttliga och starka CYP3A4/5-hämmare. Denna förteckning är inte slutgiltig.

CYP3A4-inducerare

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

Tabell 3

Måttliga CYP3A4/5-hämmare	Starka CYP3A4/5-hämmare	CYP3A4-inducerare
Aprepitant	Boceprevir	Bosentan
Atazanavir	Kloramfenikol	Karbamazepin
Ciprofloxacin	Klaritromycin	Efavirenz
Crizotinib	Indinavir	Etravirin

Måttliga CYP3A4/5-hämmare	Starka CYP3A4/5-hämmare	CYP3A4-inducerare
Diltiazem	Itrakonazol	Modafinil
Erytromycin	Ketokonazol	Nevirapin
Flukonazol	Posakonazol	Oxkarbazepin
Fosamprenavir	Ritonavir	Fenobarbital
Imatinib	Saquinavir	Fenytoin
Verapamil	Suboxon	Primidon
Grapefruktjuice	Telaprevir	Rifabutin
	Telitromycin	Rifampicin
		Johannesört
<i>Ytterligare doseringsrekommendationer finns under Dosering</i>		

Valproinsyra

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

Blodtryckssänkande läkemedel

Försiktighet ska iakttas när Intuniv administreras tillsammans med blodtryckssänkande läkemedel på grund av risken för additiva farmakodynamiska effekter såsom hypotoni och synkope.

CNS-depressiva läkemedel

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

Oralt metylfenidat

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

Lisdexamfetamindimesylat

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

Födointeraktioner

Intuniv ska inte ges tillsammans med fettrika måltider på grund av ökad exponering, eftersom fettrika måltider har visat sig ha en signifikant effekt på absorptionen av guanfacin.

Graviditet

Kategori B:3.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av guanfacin hos gravida kvinnor.

Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se Prekliniska uppgifter).

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

Amning

Grupp IVa.

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

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

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

Fertilitet

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

Djurstudier visar en effekt på manlig fertilitet (se Prekliniska uppgifter).

Trafik

Intuniv kan orsaka yrsel och somnolens. Dessa effekter förekommer huvudsakligen vid behandlingsstart och kan förekomma mindre ofta när behandlingen fortsätter. Synkope har

också observerats. Det kan ha måttlig till kraftig inverkan på förmågan att framföra fordon, använda maskiner eller cykla. Patienterna ska varnas för dessa möjliga biverkningar och om de påverkas ska de rådas att undvika dessa aktiviteter (se Varningar och försiktighet).

Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

I dataserien från kontrollerade, dubbelblinda och öppna kliniska studier med Intuniv omfattar de oftast rapporterade biverkningarna (mycket vanliga) somnolens (40,6 %), huvudvärk (27,4 %), trötthet (18,1 %), smärta i övre delen av buken (12,0 %) och sedering (10,2 %). Allvarliga biverkningar som ofta rapporteras omfattar hypotoni (3,2 %), viktökning (2,9 %), bradykardi (1,5 %) och synkope (mindre vanliga) (0,7 %). Biverkningarna somnolens och sedering förekom framför allt i början av behandlingen och detta kan normalt pågå i 2-3 veckor och i vissa fall längre.

Tabell över biverkningar

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

Följande definitioner gäller för den frekvensterminologi som används nedan:

mycket vanliga ($\geq 1/10$)

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

mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$)

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

Tabell 4. Biverkningar som rapporterats med Intuniv	
Organsystem	Frekvenskategori
Läkemedelsbiverkning	
Immunsystemet	
Överkänslighet	Mindre vanliga
Metabolism och nutrition	
Minskad aptit	Vanliga
Psykiska störningar	
Depression	Vanliga
Ångest	Vanliga
Affektlabilitet	Vanliga
Sömnlöshet	Vanliga
Insomni mitt i natten	Vanliga
Mardrömmar	Vanliga
Agitation	Mindre vanliga
Hallucinationer	Mindre vanliga
Centrala och perifera nervsystemet	
Somnolens	Mycket vanliga
Huvudvärk	Mycket vanliga
Sedering	Vanliga
Yrsel	Vanliga
Letargi	Vanliga
Krampanfall	Mindre vanliga
Synkope/medvetandeförlust	Mindre vanliga
Postural yrsel	Mindre vanliga
Hypersomni	Sällsynta

Tabell 4. Biverkningar som rapporterats med Intuniv

Organsystem	Frekvenskategori
Läkemedelsbiverkning	
Hjärtat	
Bradykardi	Vanliga
Atrioventrikulärblock av första graden	Mindre vanliga
<i>Takykardi</i>	<i>Mindre vanliga</i>
Sinusarytmi	Mindre vanliga
Blodkärl	
Hypotoni	Vanliga
Ortostatisk hypotoni	Vanliga
Blekhet	Mindre vanliga
Hypertoni	Sällsynta
<i>Blodtrycksutlöst encefalopati</i>	<i>Mycket sällsynta</i>
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Astma	Mindre vanliga
Magtarmkanalen	
Buksmärta	Mycket vanliga
Kräkningar	Vanliga
Diarré	Vanliga
Illamående	Vanliga
Förstoppning	Vanliga
Buk-/magobehag	Vanliga
Muntorrhet	Vanliga
Dyspepsi	Mindre vanliga
Hud och subkutan vävnad	
<i>Utslag</i>	<i>Vanliga</i>
<i>Klåda</i>	<i>Mindre vanliga</i>

Tabell 4. Biverkningar som rapporterats med Intuniv	
Organsystem	Frekvenskategori
Läkemedelsbiverkning	
Njurar och urinvägar	
Enures	Vanliga
Pollakisuri	Mindre vanliga
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	
<i>Erekttil dysfunktion</i>	<i>Ingen känd frekvens</i>
Allmänna symtom	
Trötthet	Mycket vanliga
Irritabilitet	Vanliga
Asteni	Mindre vanliga
Bröstsmärta	Mindre vanliga
Sjukdomskänsla	Sällsynta
Undersökningar	
Minskat blodtryck	Vanliga
Viktökning	Vanliga
Förhöjt blodtryck	Mindre vanliga
Minskad hjärtfrekvens	Mindre vanliga
Förhöjt alaninaminotransferas	Mindre vanliga

Beskrivning av utvalda biverkningar

Somnolens/sedering, hypotoni, bradykardi och synkope: I den totala poolen av guanfacinbehandlade patienter förekom somnolens hos 40,6 % och sedering hos 10,2 % av de guanfacinbehandlade patienterna. Bradykardi förekom hos 1,5 %, hypotoni hos 3,2 % och synkope hos 0,7 % av alla guanfacinbehandlade patienter. Förekomsten av

somnolens/sedering och hypotoni var mest framträdande under de första behandlingsveckorna och minskade därefter gradvis.

Effekter på längd, vikt och kroppsmasseindex (BMI): Noggrann uppföljning av vikt tyder på att barn och ungdomar som tog Intuniv i studien (dvs. behandling i 7 dagar per vecka hela året) har visat en ålders- och könsnormaliserad genomsnittlig förändring från studiestart av BMI-percentil med 4,3 under 1 år (genomsnittliga percentiler vid studiestart och 12 månader var 68,3 respektive 73,1). Som en del av en rutinmässig övervakning bör därför längd, vikt och BMI kontrolleras vid behandlingsstart och var tredje månad under det första året och därefter var sjätte månad med hänsyn till klinisk bedömning med hjälp av ett tillväxtdiagram.

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

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

Ökning av blodtryck och hjärtfrekvens vid utsättning av Intuniv: Blodtryck och puls kan öka efter utsättning av Intuniv. Enligt erfarenhet efter marknadsintroduktionen har blodtrycksutlöst

encefalopati rapporterats i mycket sällsynta fall vid plötslig utsättning av Intuniv (se avsnitt Varningar och försiktighet).

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

Vuxna patienter

Intuniv har inte studerats hos vuxna med ADHD.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning till Läkemedelsverket, www.lakemedelsverket.se. Postadress

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Överdoser

Tecken och symtom på överdosering kan omfatta hypotoni, initial hypertoni, bradykardi, letargi och andningsdepression.

Hemodynamisk instabilitet har också varit förknippad med en överdos av guanfacin som var 3 gånger högre än den

rekommenderade dagliga dosen. Behandling av överdosering av Intuniv ska inkludera övervakning och behandling av dessa tecken och symtom.

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

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

Farmakodynamik

Verkningsmekanism

Guanfacin är en selektiv alfa_{2A}-adrenerg receptoragonist, eftersom den har 15-20 gånger högre affinitet för denna receptorsubtyp än för alfa_{2B}- eller alfa_{2C}-subtyperna. Guanfacin är ett icke-stimulerande medel. Verkningsmekanismen för guanfacin vid ADHD är inte helt fastställd. Preklinisk forskning tyder på att guanfacin modulerar signalering i prefrontala cortex och basala ganglier genom direkt modifiering av synaptisk noradrenalintransmission vid alfa₂-adrenerga receptorer.

Farmakodynamisk effekt

Guanfacin är ett känt blodtryckssänkande medel. Genom att stimulera alfa_{2A}-adrenerga receptorer reducerar guanfacin sympatiska nervimpulser från det vasomotoriska centret till hjärtat

och blodkärlen. Detta resulterar i en minskning av perifert kärlmotstånd och blodtryck, samt en reduktion av hjärtfrekvensen.

Klinisk effekt och säkerhet

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

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

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

Behandlings-grupper	n	ADHD-RS-IV (SD)	Förändring (SD)	Skillnad från placebo (95 % KI)	Responders	Skillnad från placebo (95 % KI)
---------------------	---	-----------------	-----------------	---------------------------------	------------	---------------------------------

		vid studiestarta rt	från studiestarta rt	<i>Effektstorlek</i>		
Guanfacin	114	43,1 (5,5)	-23,9 (12,4)	-8,9 (-11,9; -5,8) 0,8	64,3 %	21,9 % (9,2; 34,7)
Atomoxetin	112	43,7 (5,9)	-18,6 (11,9)	-3,8 (-6,8; -0,7) 0,3	55,4 %	13,0 % (0,0; 26,0)
Placebo	111	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	Ej relevant	42,3 %	Ej relevant

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

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

jämfört med placebobehandlade patienter. Överlägsenhet (statistisk signifikans) jämfört med placebo för WFIRS-P-poäng i domänerna för familj och skola, samt inlärning fastställdes inte i denna studie.

Studien (SPD503-315) var en 41-veckors långtidsstudie av effekt vid underhållsbehandling som omfattade en öppen fas (upp till 13 veckor) följt av en dubbelblind, placebokontrollerad, randomiserad utsättningsfas (upp till 26 veckor) och genomfördes på pediatrika patienter (barn och ungdomar i åldern 6 till och med 17 år) (n=526 i den öppna fasen och n=315 i den dubbelblinda, randomiserade utsättningsfasen) för att bedöma effekt, säkerhet och tolerabilitet för guanfacin som gavs en gång dagligen (barn: 1-4 mg/dag, ungdomar 1-7 mg/dag) vid behandling av ADHD. Guanfacin var överlägset placebo vid lång tids underhållsbehandling av barn och ungdomar med ADHD mätt med kumulativ behandlingssvikt (49,3 % för Intuniv och 64,9 % för placebo, p=0,006). Behandlingssvikt definierades som ≥ 50 % ökning av total ADHD-RS-IV-poäng och en ökning med ≥ 2 poäng på CGI-S-skalan jämfört med respektive poäng vid besöket innan den dubbelblinda fasen påbörjades. Vid slutet av den dubbelblinda behandlingen var en signifikant större andel av försökspersonerna i guanfacingruppen normala eller marginellt psykiskt sjuka jämfört med placebogruppen vid mätning med CGI-S (Clinical Global Impression of Severity) som inkluderar bedömning av funktion. Överlägsenhet (statistisk signifikans) jämfört med placebo för WFIRS-P-poäng i domänerna för familj och skola, samt inlärning fastställdes inte genomgående i denna studie.

Liknande resultat för effekten av guanfacin vid behandling av ADHD fastställdes i två randomiserade, dubbelblinda, placebokontrollerade monoterapistudier med fast dos (intervallet

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

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

Samadministrering med psykostimulantia: Effekten av samadministrering med psykostimulantia undersöktes i en tilläggsstudie på partiella responders på psykostimulantia. Studien var en dubbelblind, randomiserad, placebokontrollerad, 9-veckors multicenterstudie med dosoptimering. Den var utformad för att utvärdera effekt och säkerhet för guanfacin (1, 2, 3 och 4 mg/dag) vid samadministrering med långverkande psykostimulantia (amfetamin, lisdexamfetamin, metylfenidat, dexmetylfenidat) hos

barn och ungdomar i åldern 6-17 år med diagnosen ADHD och suboptimalt, partiellt svar på psykostimulantia. Suboptimalt svar definierades som en total ADHD-RS-IV-poäng på ≥ 24 och en CGI-S-poäng på ≥ 3 vid screening och studiestart. Den primära effektutvärderingen var den totala ADHD-RS-IV-poängen.

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

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

Farmakokinetik

Absorption

Guanfacin absorberas snabbt och maximala plasmakoncentrationer uppnås cirka 5 timmar efter oral administrering hos pediatrika

patienter (barn och ungdomar i åldern 6 till och med 17 år). Hos vuxna ökade den genomsnittliga exponeringen av guanfacin (C_{\max} ca 75 % och AUC ca 40 %) när Intuniv togs tillsammans med en fettrik måltid jämfört med intag i fastande tillstånd (se Dosering).

Distribution

Guanfacin binds i måttlig grad till plasmaproteiner (cirka 70 %) oberoende av läkemedelskoncentration.

Metabolism

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

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

Transportörer

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

Eliminering

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

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

Särskilda populationer

Det har inte utförts några studier med Intuniv på barn med ADHD som varit yngre än 6 år.

Systemisk exponering för guanfacin är likartad för män och kvinnor som får samma dos i mg/kg.

Formella farmakokinetiska studier avseende etnicitet har inte utförts. Det finns inga bevis för någon effekt av etniskt ursprung på farmakokinetiken för Intuniv.

Prekliniska uppgifter

Ingen karcinogen effekt av guanfacin observerades i studier på 78 veckor på mus i doser upp till 10 mg/kg/dag. En signifikant ökning av incidensen av adenom i de Langerhanska cellöarna

observerades hos hanråttor som behandlades med guanfacin 5 mg/kg/dag i 102 veckor, men inte hos honråttor. Den kliniska relevansen är inte känd.

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

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

Inga biverkningar observerades i en fertilitetsstudie på honråttor i doser upp till 22 gånger den högsta rekommenderade humana dosen baserat på mg/m^2 .

Hanars fertilitet påverkades vid 8 mg/kg/dag, den lägsta testade dosen, motsvarande 10,8 gånger den högsta rekommenderade humana dosen på 0,12 mg/kg baserat på mg/m^2 . På grund av avsaknad av lämpliga toxikokinetiska data var jämförelse med human klinisk exponering inte möjlig.

Guanfacin visade embryofetal utvecklingstoxicitet hos mus och råtta (NOAEL 0,5 mg/kg/dag) och kanin (NOAEL 3,0 mg/kg/dag) vid

maternell toxicitet. På grund av avsaknad av lämpliga toxikokinetiska data var jämförelse med human klinisk exponering inte möjlig.

Innehåll

Varje tablett innehåller 1 mg, 2 mg, 3 mg eller 4 mg guanfacinhydroklorid, 22,41 mg, 44,82 mg, 37,81 mg, eller 50,42 mg laktosmonohydrat, hypromellos 2208, sampolymer av metakrylsyra och etylakrylat, povidon, krosypovidon typ A, mikrokristallin cellulosa, kolloidal vattenfri kiseldioxid, natriumlaurylsulfat, polysorbat 80, fumarsyra och glyceroldibehenat. 3 mg och 4 mg tabletter innehåller även: indigokarmin-aluminiumlack E 132 och gul järnoxid E 172.

Hållbarhet, förvaring och hantering

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

Förpackningsinformation

Depottablett 1 mg 7,14 mm rund, vit till benvit tablett märkt med "1MG" på den ena sidan och "503" på den andra sidan.

28 tablett(er) blister, 706:–, (F)

Depottablett 2 mg 12,34 mm x 6,10 mm avlång, vit till benvit tablett märkt med "2MG" på den ena sidan och "503" på den andra sidan.

28 tablett(er) blister, 734:69, (F)

Depottablett 3 mg 7,94 mm rund, grön tablett märkt med "3MG" på den ena sidan och "503" på den andra sidan.

28 tablett(er) blister, 817:17, (F)

Depottablett 4 mg 12,34 mm x 6,10 mm avlång, grön tablett märkt med "4MG" på den ena sidan och "503" på den andra sidan.

28 tablett(er) blister, 942:66, (F)