SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Intuniv 1 mg tabletten met verlengde afgifte
Intuniv 2 mg tabletten met verlengde afgifte
Intuniv 3 mg tabletten met verlengde afgifte
Intuniv 4 mg tabletten met verlengde afgifte

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Intuniv 1 mg tablet met verlengde afgifte

Elke tablet bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 1 mg guanfacine.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 22,41 mg lactose (als monohydraat).

Intuniv 2 mg tablet met verlengde afgifte

Elke tablet bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 2 mg guanfacine.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 44,82 mg lactose (als monohydraat).

Intuniv 3 mg tablet met verlengde afgifte

Elke tablet bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 3 mg guanfacine.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet bevat 37,81 mg lactose (als monohydraat).

Intuniv 4 mg tablet met verlengde afgifte

Elke tablet bevat guanfacinehydrochloride, overeenkomend met 4 mg guanfacine.

Hulpstof met bekend effect
Elke tablet van 4 mg bevat 50,42 mg lactose (als monohydraat).

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet met verlengde afgifte

Intuniv 1 mg tablet met verlengde afgifte

7,14 mm ronde, witte tot gebroken witte tabletten met aan de ene zijde ‘1MG’ gegraveerd en aan de andere zijde ‘503’.

Intuniv 2 mg tablet met verlengde afgifte

12,34 mm x 6,10 mm langwerpige, witte tot gebroken witte tabletten met aan de ene zijde ‘2MG’ gegraveerd en aan de andere zijde ‘503’.

Intuniv 3 mg tablet met verlengde afgifte

7,94 mm ronde, groene tabletten met aan de ene zijde ‘3MG’ gegraveerd en aan de andere zijde ‘503’.

Intuniv 4 mg tablet met verlengde afgifte

12,34 mm x 6,10 mm langwerpige, groene tabletten met aan de ene zijde ‘4MG’ gegraveerd en aan de andere zijde ‘503’.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Intuniv is geïndiceerd voor de behandeling van aandachtstekortstoornis met hyperactiviteit (ADHD) bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud voor wie stimulerende middelen niet geschikt zijn, niet goed verdragen worden of waarvan is aangetoond dat zij niet effectief zijn.

Intuniv moet worden gebruikt als onderdeel van een uitgebreid behandelprogramma voor ADHD, dat gewoonlijk psychologische, educatieve en sociale maatregelen omvat.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Behandeling moet worden ingesteld onder het toezicht van een geschikte specialist in gedragsstoornissen tijdens de kindertijd en/of adolescentie.

Screening voorafgaand aan behandeling

Voordat het wordt voorgeschreven, is het noodzakelijk een aanvangsevaluatie uit te voeren om patiënten te identificeren die een verhoogd risico lopen op somnolentie en sedatie, hypotensie en bradycardie, aritmie met QT-verlenging en gewichtstoename/risico op obesitas. Deze evaluatie moet rekening houden met de cardiovasculaire status van de patiënt, met inbegrip van bloeddruk en hartslag, het documenteren van een uitgebreide voorgeschiedenis van gelijktijdige geneesmiddelen, vroegere en huidige comorbide medische en psychische stoornissen of symptomen, familiale voorgeschiedenis van plots overlijden als gevolg van het hart / plots onverklaard overlijden, en nauwkeurige registratie van lengte en gewicht op een groeikaart voorafgaand aan behandeling (zie rubriek 4.4).

Dosering
Zorgvuldige dosistitratie en monitoring zijn noodzakelijk bij aanvang van behandeling, aangezien klinische verbetering en risico's voor diverse klinisch significante bijwerkingen (syncope, hypotensie, bradycardie, somnolentie en sedatie) verband houden met dosis en blootstelling. Patiënten moeten worden geadviseerd dat somnolentie en sedatie kunnen voorkomen, met name in het begin van de behandeling of bij dosisverhogingen. Indien somnolentie en sedatie klinisch gezien als zorgwekkend of persisterend worden beschouwd, moet een verlaging van de dosis of stopzetting worden overwogen.

Voor alle patiënten is de aanbevolen startdosis 1 mg guanfacine, eenmaal daags oraal ingenomen.

De dosis kan worden aangepast met stapsgewijze verhogingen van niet meer dan 1 mg per week. De dosis moet individueel worden bepaald volgens de respons en verdraagbaarheid van de patiënt.

Afhankelijk van de respons en verdraagbaarheid van de patiënt met betrekking tot guanfacine varieert de aanbevolen onderhoudsdosis van 0,05 tot 0,12 mg/kg/dag. De aanbevolen dosistitratie voor kinderen en adolescenten wordt hieronder gegeven (zie tabel 1 en 2). Dosisaanpassingen (verhogingen of verlagingen) tot een maximaal verdraagbare dosis binnen de aanbevolen optimale dosisspreiding, aangepast volgens gewicht en gebaseerd op het klinische oordeel van respons en verdraagbaarheid, kunnen na de initiële dosis met wekelijkse tussenperiodes plaatsvinden.

Monitoring tijdens titratie

Tijdens dosistitratie moet wekelijks worden gemonitord voor klachten en verschijnselen van somnolentie en sedatie, hypotensie en bradycardie.

Continue monitoring

Gedurende het eerste jaar van behandeling moet de patiënt minstens om de 3 maanden worden geëvalueerd voor:

- klachten en verschijnselen van:
  - somnolentie en sedatie
  - hypotensie
  - bradycardie
- gewichtstoename/risico op obesitas

Het wordt aanbevolen om tijdens deze periode een klinisch oordeel te vormen. Daarna moet om de 6 maanden worden gemonitord; na elke dosisaanpassing moet frequenter worden gemonitord (zie rubriek 4.4).

Tabel 1

Schema voor dosistitratie voor kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar				
Gewichtsgroep	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4
25 kg en meer Max. dosis = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tabel 2

Schema voor dosistitratie voor adolescenten (in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar)							
Gewichtsgroep[a]	Week 1	Week 2	Week 3	Week 4	Week 5	Week 6	Week 7
34-41,4 kg Max. dosis = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5-49,4 kg Max. dosis = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5-58,4 kg Max. dosis = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg en meer Max. dosis = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg[b]

[a] Adolescente proefpersonen moeten minstens 34 kg wegen.
[b] Adolescenten die 58,5 kg en meer wegen, kunnen worden getitreerd tot een dosis van 7 mg/dag nadat de proefpersoon gedurende minstens 1 week een therapie met een dosis van 6 mg/dag heeft voltooid en de arts de verdraagbaarheid van en werkzaamheid bij de proefpersoon grondig heeft geëvalueerd.

De arts die ervoor opteert om guanfacine langere periodes (langer dan 12 maanden) te gebruiken, moet het nut van guanfacine om de 3 maanden gedurende het eerste jaar opnieuw evalueren en daarna minstens jaarlijks op basis van een klinisch oordeel (zie rubriek 4.4) en moet proefperiodes zonder

medicatie in overweging nemen om het functioneren van de patiënt zonder farmacotherapie te evalueren, bij voorkeur tijdens schoolvakanties.

Neerwaartse titratie en stopzetting

Patiënten/zorgverleners moeten de instructie krijgen dat guanfacine niet mag worden stopgezet zonder hun arts te raadplegen.

Wanneer de behandeling wordt stopgezet, moet de dosis geleidelijk worden verlaagd in stappen van niet meer dan 1 mg om de 3 tot 7 dagen, en moeten de bloeddruk en de polsslag worden gemonitord om eventuele ontwenningsverschijnselen, met name stijging van bloeddruk en hartslag, te minimaliseren (zie rubriek 4.4).

In een onderzoek naar aanhoudende werkzaamheid ervaarden 7/158 (4,4%) proefpersonen bij het switchen van guanfacine naar placebo stijgingen in bloeddruk tot waarden boven de 5 mmHg en ook boven het 95e percentiel voor leeftijd, geslacht en lengte (zie rubriek 4.8 en 5.1).

Vergeten dosis

Als een dosis is vergeten, kan de volgende dag worden doorgegaan met de voorgeschreven dosis. Indien twee of meer opeenvolgende doses zijn vergeten, wordt hertitratie aanbevolen op basis van de verdraagbaarheid van de patiënt voor guanfacine.

Overschakelen van andere formuleringen van guanfacine

Guanfacinetabletten met onmiddellijke afgifte mogen niet op een mg/mg-basis worden vervangen, vanwege de verschillende farmacokinetische profielen.

Speciale populaties

Volwassenen en ouderen
De veiligheid en werkzaamheid van guanfacine bij volwassenen en ouderen met ADHD zijn niet vastgesteld. Daarom mag guanfacine niet worden gebruikt bij deze groep.

Leverfunctiestoornis
Bij patiënten met verschillende graden van leverfunctiestoornis kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn (zie rubriek 5.2).
De impact van een leverfunctiestoornis op de farmacokinetiek van guanfacine bij pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud) is niet geëvalueerd.

Nierfunctiestoornis
Bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis (GFR 29-15 ml/min) en een nierziekte in de eindfase (GFR < 15 ml/min) of die gedialyseerd moeten worden, kan een dosisverlaging noodzakelijk zijn. De impact van een nierfunctiestoornis op de farmacokinetiek van guanfacine bij pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud) is niet geëvalueerd (zie rubriek 5.2).

Kinderen jonger dan 6 jaar
De veiligheid en werkzaamheid van guanfacine bij kinderen jonger dan 6 jaar zijn nog niet vastgesteld.
Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Patiënten behandeld met CYP3A4- en CYP3A5-remmers/-inductoren
Het is gebleken dat CYP3A4/5-remmers een significant effect hebben op de farmacokinetiek van guanfacine bij gelijktijdige toediening. Dosisaanpassing wordt aanbevolen bij gelijktijdig gebruik met matig krachtige/krachtige CYP3A4/5-remmers (bijvoorbeeld ketoconazol, grapefruitsap) of krachtige CYP3A4-inductoren (bijvoorbeeld carbamazepine) (zie rubriek 4.5).

In geval van gelijktijdig gebruik met krachtige en matig krachtige CYP3A-remmers wordt een verlaging van de dosis guanfacine met 50% aanbevolen. Vanwege de variabiliteit in het effect van interactie kan een verdere dosistitratie noodzakelijk zijn (zie hierboven).

Indien guanfacine wordt gecombineerd met krachtige enzyminductoren, kan zo nodig een hertitratie voor verhoging van de dosis tot een dagelijkse maximumdosis van 7 mg overwogen worden. Als de inducerende behandeling wordt beëindigd, wordt hertitratie voor verlaging van de dosis guanfacine aanbevolen in de daaropvolgende weken (zie rubriek 4.5).

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Guanfacine wordt eenmaal daags ingenomen, ofwel 's morgens of 's avonds. Tabletten mogen niet worden verkruimeld of gebroken en er mag niet op gekauwd worden voordat ze worden doorgeslikt, omdat dit de snelheid van afgifte van guanfacine verhoogt.

Behandeling is uitsluitend aanbevolen voor kinderen die de tablet zonder problemen in zijn geheel kunnen doorslikken.

Guanfacine kan met of zonder voedsel worden toegediend, maar mag niet met een vetrijke maaltijd worden toegediend vanwege verhoogde blootstelling (zie rubrieken 4.5 en 5.2).

Guanfacine mag niet samen met grapefruitsap worden toegediend (zie rubriek 4.5).

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Hypotensie, bradycardie en syncope

Guanfacine kan leiden tot syncope, hypotensie en bradycardie. Syncope kan risico's inhouden voor een val of ongeval, wat kan leiden tot ernstig letsel (zie rubriek 4.8 en 4.7).

Voordat een behandeling wordt ingesteld, moet de cardiovasculaire status van de patiënt worden geëvalueerd, met inbegrip van de parameters hartslag en bloeddruk, familiale voorgeschiedenis van plots overlijden als gevolg van het hart / plots onverklaard overlijden, om die patiënten te identificeren die een verhoogd risico lopen op hypotensie, bradycardie en aritmie met QT-verlenging/risico op aritmie. Een controle van de parameters hartslag en bloeddruk moet wekelijks worden voortgezet tijdens dosistitratie en -stabilisatie, en ten minste om de 3 maanden gedurende het eerste jaar, waarbij rekening dient te worden gehouden met het klinische oordeel. Daarna moet om de 6 maanden worden gemonitord; na elke dosisaanpassing moet frequenter worden gemonitord.

Voorzichtigheid is geboden wanneer patiënten worden behandeld met guanfacine die een voorgeschiedenis hebben van hypotensie, hartblok, bradycardie of cardiovasculaire aandoening, of die een voorgeschiedenis hebben van syncope of een aandoening waardoor ze vatbaarder zijn voor syncope, zoals hypotensie, orthostatische hypotensie, bradycardie of dehydratie. Voorzichtigheid is ook geboden wanneer patiënten worden behandeld die tegelijkertijd worden behandeld met antihypertensiva of andere geneesmiddelen die de bloeddruk of hartslag kunnen verlagen of het risico op syncope verhogen (zie rubriek 4.5). Patiënten moet worden geadviseerd om veel te drinken.

Bloeddruk en hartslag stijgen na stopzetting

Bloeddruk en polsslag kunnen stijgen na stopzetting van guanfacine. In postmarketing-ervaring is hypertensieve encefalopathie zeer zelden gemeld na abrupte stopzetting van de behandeling (zie

rubriek 4.8). Om het risico van verhoging van de bloeddruk na stopzetting te minimaliseren, moet de totale dagelijkse dosis geleidelijk worden verlaagd in stappen van niet meer dan 1 mg om de 3 tot 7 dagen (zie rubriek 4.2). Bloeddruk en polsslag moeten worden gemonitord wanneer de dosis wordt verlaagd of de behandeling wordt stopgezet.

QTc-interval

In gerandomiseerde, dubbelblinde fase II/III-onderzoeken met monotherapie waren de respectieve stijgingen van verlenging van het QT_c-interval, die de aanvangswaarde overschreden met meer dan 60 ms met Fridericia-correctie en Bazett-correctie, 0 (0,0%) en 2 (0,3%) voor placebo en 1 (0,1%) en 1 (0,1%) voor patiënten behandeld met guanfacine.

Na het in de handel brengen is verlenging van het QT/QTc-interval gerapporteerd (zie rubriek 4.8). In geval van QT-verlenging op een elektrocardiogram kan op basis van klinisch oordeel worden overwogen om de dosis te verlagen of de behandeling stop te zetten (zie rubriek 4.2).

Guanfacine moet met de nodige voorzichtigheid worden voorgeschreven aan patiënten met een bekende voorgeschiedenis van QT-verlenging, risicofactoren voor torsade de pointes (bijvoorbeeld hartblok, bradycardie, hypokaliëmie) of patiënten die geneesmiddelen innemen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5). Deze patiënten moeten op basis van een klinisch oordeel verdere evaluatie van het hart ondergaan (zie rubriek 4.8).

Sedatie en somnolentie

Guanfacine kan somnolentie en sedatie veroorzaken, voornamelijk bij het begin van de behandeling, die doorgaans 2-3 weken duren en in sommige gevallen nog langer. Daarom wordt aanbevolen dat patiënten nauwlettend worden opgevolgd, wekelijks tijdens dosistitratie en -stabilisatie (zie rubriek 4.2), en om de 3 maanden tijdens het eerste jaar, waarbij rekening dient te worden gehouden met het klinische oordeel. Voordat guanfacine wordt gebruikt in combinatie met een ander centraal werkzaam depressivum (zoals alcohol, sedativa, fenothiazines, barbituraten of benzodiazepines) moet rekening worden gehouden met de mogelijke bijkomende sedatieve effecten (zie rubriek 4.5). Patiënten mogen geen alcohol drinken tijdens behandeling met guanfacine.

Patiënten moeten geadviseerd worden geen zware apparatuur te bedienen, een voertuig te besturen of te fietsen totdat ze weten hoe ze reageren op een behandeling met guanfacine (zie rubriek 4.7).

Suïcidale gedachten

Er zijn, na het in de handel brengen, meldingen gemaakt van zelfmoord-gerelateerde gebeurtenissen (waaronder suïcidale gedachten, -pogingen en gevallen van daadwerkelijke suïcide) bij patiënten die behandeld zijn met guanfacine. In de meeste gevallen leden patiënten aan onderliggende psychische aandoeningen. Het wordt zorgverleners en artsen daarom aanbevolen patiënten te monitoren op tekenen van suïcide-gerelateerde gebeurtenissen, waaronder bij de initiële dosering of optimalisatie van de dosering en beëindiging van de behandeling met het geneesmiddel. Patiënten en zorgverleners moeten worden aangemoedigd om enigerlei verontrustende gedachten of gevoelens op elk moment te melden bij hun zorgprofessional.

Agressie

Er is tijdens klinische onderzoeken en nadat guanfacine in de handel was gebracht agressief gedrag of vijandigheid gemeld. Patiënten die worden behandeld met guanfacine moeten worden gemonitord op agressief gedrag of vijandigheid.

Effecten op lengte, gewicht en *Body Mass Index* (BMI)

Kinderen en adolescenten die met guanfacine worden behandeld, kunnen een toename in hun BMI vertonen. Daarom moet de lengte, het gewicht en de BMI worden gecontroleerd voordat therapie

wordt ingesteld en daarna om de 3 maanden gedurende het eerste jaar, waarbij rekening dient te worden gehouden met het klinische oordeel. Daarna moet om de 6 maanden worden gemonitord; na elke dosisaanpassing moet frequenter worden gemonitord.

Hulpstoffen

Intuniv bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie, dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Wanneer guanfacine tegelijkertijd wordt gebruikt met CYP3A4/5-remmers of -inductoren, kunnen plasmaconcentraties van guanfacine verhoogd of verlaagd zijn, wat mogelijk invloed heeft op de werkzaamheid en veiligheid van guanfacine. Guanfacine kan de plasmaconcentraties verhogen van gelijktijdig toegediende geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden via CYP3A4/5 (zie rubriek 4.2, 4.4 en 5.2).

Guanfacine is een *in-vitro*-remmer van MATE1 en de klinische relevantie van MATE1-remming kan niet worden uitgesloten. Gelijktijdige toediening van guanfacine met MATE1-substraten kan leiden tot verhogingen in de plasmaconcentraties van deze geneesmiddelen. Bovendien is guanfacine op basis van *in-vitro*-onderzoek mogelijk een remmer van OCT1 bij maximale concentraties in de vena portae. Gelijktijdige toediening van guanfacine met OCT1-substraten met een vergelijkbare T_{max} (bijv. metformine) kan leiden tot verhogingen in de C_{max} van deze geneesmiddelen.

Het farmacodynamische effect van guanfacine kan een bijkomend effect hebben wanneer het wordt ingenomen met andere producten waarvan bekend is dat ze leiden tot sedatie, hypotensie of QT-verlenging (zie rubriek 4.4).

Onderzoek naar interacties is alleen bij volwassenen uitgevoerd. Er wordt echter verwacht dat de uitkomst vergelijkbaar is voor de geïndiceerde leeftijdsspreiding bij kinderen.

Geneesmiddelen die het QT-interval verlengen

Guanfacine veroorzaakt een lagere hartslag. Vanwege het effect van guanfacine op de hartslag wordt het gelijktijdige gebruik van guanfacine met geneesmiddelen die het QT-interval verlengen doorgaans niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

CYP3A4- en CYP3A5-remmers

Voorzichtigheid is geboden wanneer guanfacine wordt toegediend bij patiënten die ketoconazol en andere matig krachtige en krachtige CYP3A4/5-remmers nemen. Een daling van de dosis van guanfacine binnen de aanbevolen dosisspreiding wordt voorgesteld (zie rubriek 4.2). Gelijktijdige toediening van guanfacine met matig krachtige en krachtige CYP3A4/5-remmers verhoogt de plasmaconcentraties van guanfacine en verhoogt het risico op bijwerkingen, zoals hypotensie, bradycardie en sedatie. Er was een aanzienlijke stijging in de snelheid en mate van blootstelling aan guanfacine wanneer het werd toegediend met ketoconazol; de piekplasmaconcentraties (C_{max}) en blootstelling (AUC) van guanfacine stegen respectievelijk met een factor 2 en 3. Andere CYP3A4/5-remmers kunnen een vergelijkbaar effect hebben. Zie tabel 3 voor een lijst met voorbeelden van matig krachtige en krachtige CYP3A4/5-remmers; dit is geen definitieve lijst.

CYP3A4-inductoren

Wanneer patiënten guanfacine tegelijkertijd innemen met een CYP3A4-inductor wordt een verhoging van de dosis van guanfacine binnen de aanbevolen dosisspreiding voorgesteld (zie rubriek 4.2). Er was een significante daling in de snelheid en mate van blootstelling aan guanfacine bij gelijktijdige toediening met rifampicine, een CYP3A4-inductor. De piekplasmaconcentraties (C_{max}) en blootstelling (AUC) van guanfacine daalden met respectievelijk 54% en 70%. Andere CYP3A4-inductoren kunnen een vergelijkbaar effect hebben. Zie tabel 3 voor een lijst met voorbeelden van CYP3A4/5-inductoren; dit is geen definitieve lijst.

Tabel 3

Matig krachtige CYP3A4/5-remmers	**Krachtige CYP3A4/5-remmers**	**CYP3A4-inductoren**
Aprepitant	Boceprevir	Bosentan
Atazanavir	Chlooramfenicol	Carbamazepine
Ciprofloxacine	Claritromycine	Efavirenz
Crizotinib	Indinavir	Etravirine
Diltiazem	Itraconazol	Modafinil
Erytromycine	Ketoconazol	Nevirapine
Fluconazol	Posaconazol	Oxcarbazepine
Fosamprenavir	Ritonavir	Fenobarbital
Imatinib	Saquinavir	Fenytoïne
Verapamil	Suboxone	Primidon
Grapefruitsap	Telaprevir	Rifabutine
	Telitromycine	Rifampicine
		Sint-janskruid
Zie rubriek 4.2 voor verdere doseringsaanbevelingen.		

Valproïnezuur

Gelijktijdige toediening van guanfacine en valproïnezuur kan leiden tot verhoogde concentraties van valproïnezuur. Het mechanisme van deze interactie is niet bekend, hoewel zowel guanfacine als valproïnezuur wordt gemetaboliseerd door glucuronidatie, hetgeen mogelijk leidt tot een concurrerend remmend effect. Wanneer guanfacine tegelijkertijd wordt toegediend met valproïnezuur, moeten patiënten worden gemonitord voor mogelijke additieve effecten van het centrale zenuwstelsel (czs) en moet monitoring van serumconcentraties van valproïnezuur worden overwogen. Aanpassingen van de dosis van valproïnezuur en guanfacine kunnen geïndiceerd zijn bij gelijktijdige toediening.

Antihypertensiva

Voorzichtigheid is geboden wanneer guanfacine tegelijkertijd wordt toegediend met antihypertensiva, vanwege de mogelijke additieve farmacodynamische effecten, zoals hypotensie en syncope (zie rubriek 4.4).

Geneesmiddelen die het czs onderdrukken

Voorzichtigheid is geboden wanneer guanfacine tegelijkertijd wordt toegediend met geneesmiddelen die het czs onderdrukken (bijvoorbeeld alcohol, sedativa, hypnotica, benzodiazepines, barbituraten en antipsychotica), vanwege de mogelijke additieve farmacodynamische effecten, zoals sedatie en somnolentie (zie rubriek 4.4).

Oraal methylfenidaat

In een onderzoek naar interacties bleek dat noch guanfacine noch *Osmotic Release Oral System* (OROS)-methylfenidaat HCl met verlengde afgifte invloed had op de farmacokinetiek van de andere geneesmiddelen wanneer ze als combinatie werden ingenomen.

Lisdexamfetaminedimesylaat

In een onderzoek naar geneesmiddeleninteracties induceerde toediening van guanfacine in combinatie met lisdexamfetaminedimesylaat een stijging met 19% van de maximale plasmaconcentraties van guanfacine, terwijl de blootstelling (AUC) gestegen was met 7%. De verwachting is dat deze kleine veranderingen geen klinische betekenis hebben. In dit onderzoek werd geen effect op blootstelling van d-amfetamine waargenomen na de combinatie van guanfacine en lisdexamfetaminedimesylaat.

Interacties met voedsel

Guanfacine mag niet worden toegediend met vetrijke maaltijden vanwege de verhoogde blootstelling, aangezien is gebleken dat vetrijke maaltijden een significant effect hebben op de absorptie van guanfacine (zie rubriek 4.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens over het gebruik van guanfacine bij zwangere vrouwen.

Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

Guanfacine wordt niet aanbevolen voor gebruik tijdens de zwangerschap en bij vrouwen die zwanger kunnen worden en geen anticonceptie toepassen.

Borstvoeding

Het is niet bekend of guanfacine en zijn metabolieten in de moedermelk wordt/worden uitgescheiden.

Uit beschikbare farmacodynamische en toxicologische gegevens bij dieren blijkt dat guanfacine en zijn metabolieten in melk wordt/worden uitgescheiden (zie rubriek 5.3). Daarom kan een risico met moedermelk gevoede zuigelingen niet worden uitgesloten.

Er moet worden besloten of borstvoeding moet worden gestaakt of dat behandeling met guanfacine moet worden gestaakt dan wel niet moet worden ingesteld, waarbij het voordeel van borstvoeding voor het kind en het voordeel van behandeling voor de vrouw in overweging moeten worden genomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen of een beperkte hoeveelheid gegevens met betrekking tot een effect op de vruchtbaarheid bij gebruik van guanfacine bij de mens.

De resultaten van dieronderzoek duiden op een effect op de mannelijke vruchtbaarheid (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Guanfacine heeft een matige tot grote invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.
Guanfacine kan duizeligheid en somnolentie veroorzaken. Deze effecten komen voornamelijk voor bij het begin van de behandeling en komen mogelijk minder vaak voor naarmate de behandeling wordt voortgezet. Ook syncope is waargenomen. Patiënten moeten worden gewaarschuwd voor deze mogelijke effecten en moeten worden geadviseerd dat ze, als ze invloed ondervinden, deze activiteiten moeten vermijden (zie rubriek 4.4).

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst gemelde bijwerkingen zijn somnolentie (40,6%), hoofdpijn (27,4%), vermoeidheid (18,1%), abdominale pijn boven (12,0%) en sedatie (10,2%). De ernstigste bijwerkingen die vaak zijn gemeld, zijn hypotensie (3,2%), gewichtsstijging (2,9%), bradycardie (1,5%) en syncope (0,7%). De bijwerkingen somnolentie en sedatie kwamen voornamelijk voor bij het begin van de behandeling. Ze kunnen doorgaans 2-3 weken duren en in sommige gevallen nog langer.

Lijst van bijwerkingen in tabelvorm

De volgende tabel geeft alle bijwerkingen op basis van klinische onderzoeken en spontane meldingen. Alle bijwerkingen van postmarketingervaring staan *schuin gedrukt*.

De volgende definities zijn van toepassing op de terminologie voor frequentie die hierna wordt gebruikt:
zeer vaak (≥1/10), vaak (≥1/100, <1/10), soms (≥1/1.000, <1/100), zelden (≥1/10.000, <1/1.000), zeer zelden (<1/10.000) en niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald).

Tabel 4. Bijwerkingen

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	**Incidentiecategorie**
Immuunsysteemaandoeningen	
Overgevoeligheid	Soms
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Verminderde eetlust	Vaak
Psychische stoornissen	
Depressie	Vaak
Angst	Vaak
Affectlabiliteit	Vaak
Insomnia	Vaak
Doorslaapstoornis	Vaak
Nachtmerrie	Vaak
Agitatie	Soms
Agressie	Soms
Hallucinatie	Soms
Zenuwstelselaandoeningen	
Somnolentie	Zeer vaak
Hoofdpijn	Zeer vaak
Sedatie	Vaak
Duizeligheid	Vaak
Lethargie	Vaak
Convulsie	Soms
Syncope/bewustzijnsverlies	Soms
Houdingsafhankelijke duizeligheid	Soms
Hypersomnie	Zelden
Hartaandoeningen	
Bradycardie	Vaak
Atrioventriculair blok eerstegraads	Soms
Tachycardie	*Soms*

Systeem/orgaanklasse Bijwerking	**Incidentiecategorie**
Sinusaritmie	Soms
Bloedvataandoeningen	
Hypotensie	Vaak
Orthostatische hypotensie	Vaak
Bleekheid	Soms
Hypertensie	Zelden
Hypertensieve encefalopathie	*Zeer zelden*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Astma	Soms
Maagdarmstelselaandoeningen	
Abdominale pijn	Zeer vaak
Braken	Vaak
Diarree	Vaak
Nausea	Vaak
Constipatie	Vaak
Abdominaal ongemak/maagongemak	Vaak
Droge mond	Vaak
Dyspepsie	Soms
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Rash	*Vaak*
Pruritus	*Soms*
Nier- en urinewegaandoeningen	
Bedplassen	Vaak
Pollakisurie	Soms
Voortplantingsstelsel- en borstaandoeningen	
Erectiele disfunctie	*Niet bekend*
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vermoeidheid	Zeer vaak
Prikkelbaarheid	Vaak
Asthenie	Soms
Pijn op de borst	Soms
Malaise	Zelden
Onderzoeken	
Bloeddruk verlaagd	Vaak
Gewicht verhoogd	Vaak
Elektrocardiogram QT verlengd	Soms
Bloeddruk verhoogd	Soms
Hartfrequentie verlaagd	Soms
Alanineaminotransferase verhoogd	Soms

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Somnolentie/sedatie, hypotensie, bradycardie en syncope

In de totale pool van met guanfacine behandelde patiënten kwam somnolentie voor bij 40,6% en sedatie bij 10,2% van de met guanfacine behandelde patiënten. Bradycardie kwam voor bij 1,5%, hypotensie bij 3,2% en syncope bij 0,7% van alle met guanfacine behandelde patiënten. Somnolentie/sedatie en hypotensie kwamen het vaakst voor in de eerste paar weken van behandeling en namen daarna geleidelijk aan af.

Effecten op lengte, gewicht en Body Mass Index (BMI)

Een zorgvuldige opvolging van het gewicht duidt erop dat kinderen en adolescenten die guanfacine innamen tijdens het onderzoek (d.w.z. behandeling gedurende 7 dagen per week gedurende het gehele jaar) een voor leeftijd en geslacht genormaliseerde gemiddelde verandering ten opzichte van de aanvangswaarde voor BMI percentiel vertoonden, 4,3 over een periode van 1 jaar (gemiddelde percentielen bij aanvang en na 12 maanden waren respectievelijk 68,3 en 73,1). Bijgevolg moeten als onderdeel van een routinematige monitoring lengte, gewicht en BMI bij aanvang van de behandeling worden gecontroleerd, om de 3 maanden gedurende het eerste jaar en daarna om de 6 maanden, waarbij rekening dient te worden gehouden met het klinische oordeel en een groeioverzicht moet worden bijgehouden.

Verlenging van het QT-/QTc-interval

In een grondig QT-/QTc-onderzoek werd het effect van 2 dosisniveaus van guanfacine met onmiddellijke afgifte (4 mg en 8 mg) op het QT-interval geëvalueerd in een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd en actief gecontroleerd cross-overonderzoek bij gezonde volwassenen. Een schijnbare stijging in gemiddeld QTc-interval werd waargenomen voor beide doses. Deze bevinding heeft geen bekende klinische betekenis.

In fase II/III-, gerandomiseerde, dubbelblinde onderzoeken met monotherapie waren de respectieve stijgingen van verlenging van het QT_c-interval, die de aanvangswaarde overschreden met meer dan 60 ms met Fridericia-correctie en Bazett-correctie, 0 (0,0%) en 2 (0,3%) voor placebo en 1 (0,1%) en 1 (0,1%) voor patiënten behandeld met guanfacine.

Na het in de handel brengen is verlenging van het QT-/QTc-interval gerapporteerd die na dosisverlaging of stopzetting van guanfacine weer normaal werd (zie rubriek 4.4).

Bloeddruk en hartslag stijgen na stopzetting van guanfacine

Bloeddruk en polsslag kunnen stijgen na stopzetting van guanfacine. In postmarketing-ervaring is hypertensieve encefalopathie zeer zelden gemeld na abrupte stopzetting van guanfacine (zie rubriek 4.4).

In een onderzoek naar aanhoudende werkzaamheid bij kinderen en adolescenten zijn na stopzetting van guanfacine stijgingen in de gemiddelde systolische en diastolische bloeddruk van circa 3 mmHg en 1 mmHg boven de oorspronkelijke aanvangswaarden waargenomen. Individueel kunnen er echter hogere stijgingen zijn dan wat wordt weergegeven door de gemiddelde veranderingen. De stijgingen in bloeddruk werden waargenomen bij sommige personen aan het eind van de follow-upperiode die tussen de 3 en 26 weken duurde na de laatste dosis (zie rubriek 4.2 en 5.1).

Volwassen patiënten

Guanfacine is niet onderzocht bij volwassenen met ADHD.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb. Website: www.lareb.nl.

4.9 Overdosering

Klachten en verschijnselen van overdosering kunnen bestaan uit hypotensie, initiële hypertensie, bradycardie, lethargie, QT-verlenging op elektrocardiogram en respiratoire depressie. Hemodynamische instabiliteit is ook in verband gebracht met een overdosering van guanfacine van 3 maal de aanbevolen dagelijkse dosis. Behandeling van overdosering van guanfacine dient te bestaan uit opvolging en behandeling van deze klachten en verschijnselen.

Pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud) die lethargie ontwikkelen, moeten gedurende 24 uur worden geobserveerd voor het ontwikkelen van ernstiger toxiciteit, waaronder coma, bradycardie en hypotensie, vanwege de kans op vertraagd optreden van deze symptomen.

Behandeling van overdosering kan bestaan uit een maagspoeling indien die snel na inname plaatsvindt. Actieve kool kan nuttig zijn om de absorptie te beperken. Guanfacine is niet dialyseerbaar in klinisch significante hoeveelheden (2,4%).

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Antihypertensiva, antiadrenerge middelen, centraal werkend, ATC-code: C02AC02.

Werkingsmechanisme

Guanfacine is een selectieve alfa$_{2A}$-adrenerge receptoragonist; het heeft namelijk een affiniteit die 15-20 maal hoger is voor dit receptorsubtype dan voor het alfa$_{2B}$- of alfa$_{2C}$-subtype. Guanfacine heeft geen stimulerend effect. Het werkingsmechanisme van guanfacine bij ADHD is niet helemaal duidelijk. Preklinisch onderzoek doet vermoeden dat guanfacine de signalering moduleert in de prefrontale cortex en basale ganglia door directe modificering van de synaptische transmissie van noradrenaline ter hoogte van de alfa$_{2A}$-adrenerge receptoren.

Farmacodynamische effecten

Guanfacine is een bekend antihypertensivum. Door alfa $_{2A}$-adrenerge receptoren te stimuleren, vermindert guanfacine de impulsen van sympathische zenuwen van het vasomotorische centrum naar het hart en de bloedvaten. Dit leidt tot een afname van perifere vaatweerstand en bloeddruk, en tot een daling van de hartslag.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

De effecten van guanfacine bij de behandeling van ADHD is onderzocht in 5 gecontroleerde onderzoeken bij kinderen en adolescenten (6 tot en met 17 jaar), 3 kortlopende gecontroleerde onderzoeken bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, 1 kortlopend gecontroleerd onderzoek bij adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar en 1 gerandomiseerd onderzoek naar ontwenning bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar, die allen voldeden aan de DSM-IV-TR-criteria voor ADHD. De meerderheid van de patiënten bereikte een geoptimaliseerde dosis tussen 0,05 en 0,12 mg/kg/dag.

Driehonderdzevenendertig patiënten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar werden geëvalueerd in het fase 3-hoofdonderzoek SPD 503-316, waarmee de veiligheid en werkzaamheid werden geëvalueerd van eenmaal daagse dosering (kinderen: 1-4 mg/dag, adolescenten: 1-7 mg/dag). In dit 12 weken durende (6 tot en met 12 jaar) of 15 weken durende (13 tot en met 17 jaar), gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde en met actief middel (atomoxetine) gecontroleerde dosistitratieonderzoek met parallelle groepen vertoonde guanfacine een significant grotere werkzaamheid dan placebo op symptomen van ADHD op basis van de beoordelingen van de onderzoeker op de *ADHD Rating Scale* (ADHD-RS). De *ADHD Rating Scale* is een meetinstrument van de belangrijkste symptomen van ADHD. De resultaten met betrekking tot het primaire eindpuntonderzoek worden gepresenteerd in Tabel 5.

Tabel 5. Samenvatting van primaire werkzaamheid voor onderzoek SPD503-316: ADHD-RS-IV

Behandelingsgroepen	**N**	**ADHD-RS-IV bij aanvang (SD)**	**Wijziging t.o.v. bij aanvang (SD)**	**Verschil t.o.v. placebo (95% BI)** ***Omvang van effect***	**Responders**	**Verschil t.o.v. placebo (95% BI)**
Guanfacine	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)
Atomoxetine	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)	NVT	42,3%	NVT

Resultaten van de secundaire eindpunten kwamen overeen met die van het primaire eindpunt. De percentages van proefpersonen die voldeden aan responscriteria (≥ 30% verlaging t.o.v. de totale score bij aanvang voor ADHD-RS-IV en een CGI-I waarde van 1 of 2) waren 64,3% voor guanfacine, 55,4% voor atomoxetine en 42,3% voor placebo. Guanfacine vertoonde ook significante verbetering op het gebied van leren en het functioneren op school en thuis als gemeten met de (WFIRS-P-score).

Bovendien werd een 15 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dosisoptimaliserend onderzoek (SPD503-312) uitgevoerd met adolescenten in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar (n = 314) ter bevestiging van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van guanfacine (1-7 mg/dag) bij de behandeling van ADHD. Guanfacine vertoonde een significant grotere verbetering in de totale score van ADHD-RS-IV ten opzichte van proefpersonen die placebo kregen. Met guanfacine behandelde patiënten verkeerden bij het eindpunt in een statistisch significant betere status op de functionele uitkomst, zoals gemeten met de *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S), ten opzichte van met placebo behandelde patiënten. Superioriteit (statistische significantie) ten opzichte van placebo thuis en op school, en leerdomeinen van de WFIRS-P-score werd niet vastgesteld in dit onderzoek.

Onderzoek (SPD503-315) was een 41 weken durend onderzoek op lange termijn naar de handhaving van werkzaamheid die bestond uit een *open-label* fase (tot 13 weken), gevolgd door een dubbelblinde, placebogecontroleerde, gerandomiseerde ontwenningsfase (tot 26 weken), uitgevoerd bij pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar) (n = 526 in de *open-label* fase en n = 315 in de dubbelblinde, gerandomiseerde ontwenningsfase) ter beoordeling van de werkzaamheid, veiligheid en verdraagbaarheid van eenmaal daagse dosering met guanfacine (kinderen: 1-4 mg/dag, adolescenten: 1-7 mg/dag) bij de behandeling van ADHD. Guanfacine was superieur ten opzichte van placebo bij de onderhoudsbehandeling op lange termijn bij kinderen en adolescenten met ADHD, zoals gemeten met cumulatief falen van behandeling (49,3% voor guanfacine en 64,9% voor placebo; p = 0,006). Falen van behandeling werd gedefinieerd als een stijging met ≥ 50% op de totale score van ADHD-RS-IV en een stijging met ≥ 2 punten op de CGI-S-score in vergelijking met de respectieve scores tijdens het dubbelblinde aanvangsbezoek. Aan het einde van hun dubbelblinde behandeling was een significant grotere groep van proefpersonen in de guanfacinegroep ten opzichte van de placebogroep normaal of borderlinegeestesziek, zoals gemeten met de *Clinical Global Impression of Severity* (CGI-S) die bestaat uit evaluatie van functioneren.

Superioriteit (statistische significantie) ten opzichte van placebo thuis en op school, en leerdomeinen van de WFIRS-P-score werd niet consequent vastgesteld in dit onderzoek.

Soortgelijke resultaten voor de werkzaamheid van guanfacine bij de behandeling van ADHD werden vastgesteld in 2 gerandomiseerde, dubbelblinde, placebogecontroleerde onderzoeken met monotherapie bij een vaste dosis (spreiding van 1-4 mg/dag) bij pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar). De onderzoeken SPD503-301 en SPD503-304 duurden respectievelijk 8 en 9 weken. Beide werden uitgevoerd in de Verenigde Staten. Guanfacine vertoonde een significant grotere verbetering in vergelijking met placebo voor de verandering tussen de aanvangsscore en de laatste beoordeling tijdens behandeling met betrekking tot de score op de *ADHD Rating Scale* (ADHD-RS-IV) bij beide onderzoeken (voor placebo aangepaste daling in de spreiding van het kleinstekwadratengemiddelde van 5,4 tot 10,0; $p < 0,02$).

Onderzoek SPD503-314 werd uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar ter beoordeling van de werkzaamheid van eenmaal daagse dosering met guanfacine (1-4 mg), toegediend ofwel ’s ochtends of ’s avonds. Dit was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dosisoptimaliserend onderzoek dat 9 weken duurde. Het werd uitgevoerd in de Verenigde Staten en Canada. Symptomen van ADHD werden geëvalueerd als de verandering tussen de totale score bij aanvang en de totale score in week 8 (laatste beoordeling tijdens behandeling) voor de *ADHD Rating Scale* (ADHD-RS-IV). Guanfacine vertoonde een significant grotere verbetering in vergelijking met placebo, ongeacht het tijdstip (’s morgens of ’s avonds) van toediening (voor placebo aangepast verschil in het kleinstekwadratengemiddelde van -9,4 en -9,8 voor dosering respectievelijk ’s ochtends en ’s avonds; $p<0,001$).

Gelijktijdige toediening met psychostimulantia

Het effect van gelijktijdige toediening met psychostimulantia werd onderzocht in een aanvullend onderzoek bij partiële responders op psychostimulantia. Het was een dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, multicenter, dosisoptimaliserend onderzoek dat 9 weken duurde. De opzet ervan was evaluatie van de werkzaamheid en veiligheid van guanfacine (1, 2, 3 en 4 mg/dag) bij gelijktijdige toediening met langwerkende psychostimulantia (amfetamine, lisdexamfetamine, methylfenidaat, dexmethylfenidaat) bij kinderen en adolescenten in de leeftijd van 6 tot en met 17 jaar met een diagnose van ADHD en een suboptimale, partiële respons op psychostimulantia. Suboptimale respons werd gedefinieerd als een totale score van ≥ 24 voor ADHD-RS-IV en een CGI-S-score ≥ 3 bij de screening en bij aanvang. De beoordeling van primaire werkzaamheid was de totale score van ADHD-RS-IV.
Uit de resultaten bleek dat patiënten behandeld met aanvullend guanfacine meer verbeterden op de ADHD-RS-IV in vergelijking met diegenen die werden behandeld met aanvullende placebo 20,7 (12,6) punten *versus* 15,9 (11,8); verschil: 4,9 (95% BI 2,6; 7,2). Er werden geen verschillen in leeftijd waargenomen met betrekking tot respons op de ADHD-RS-IV.

Onderzoek naar ADHD met oppositionele symptomen

Onderzoek SPD503-307 was een 9 weken durend, dubbelblind, gerandomiseerd, placebogecontroleerd, dosisoptimaliserend onderzoek met guanfacine (1-4 mg/dag) dat werd uitgevoerd bij kinderen in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar met ADHD en oppositionele symptomen ($n = 217$). Oppositionele symptomen werden geëvalueerd als de verandering tussen de aanvangsscore en de score bij het eindpunt voor de *Oppositional Subscale of the Conners’ Parent Rating Scale – revised Long Form* (CPRS-R:L). Resultaten tonen statistisch significant ($p \leq 0,05$) grotere gemiddelde dalingen van de score bij het eindpunt ten opzichte van de aanvangsscore (wat duidt op een verbetering) op de oppositionele subschaal van de CPRS-R:L in de guanfacinegroep in vergelijking met placebo (10,9 punten *versus* 6,8 voor respectievelijk guanfacine en placebo) en de grootte van het effect was 0,6 ($p < 0,001$). Deze dalingen geven een procentuele daling weer van 56% *versus* 33% voor respectievelijk guanfacine en placebo.

Langetermijnveiligheidsonderzoek

Onderzoek SPD503-401 was een 97 weken durend onderzoek na goedkeuring bij kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar, om de langetermijnveiligheid en -werkzaamheid van guanfacine bij de behandeling van ADHD te evalueren. Het onderzoek bestond aanvankelijk uit een 1:1:1 gerandomiseerde, dubbelblinde fase van 49 weken, met een actieve comparator (atomoxetine) en een placebo, gevolgd door een open-label fase (alleen guanfacine). Tijdens het onderzoek werd de primaire analyse beperkt tot week 18, waardoor betrouwbare conclusies over neurocognitieve effecten op lange termijn niet mogelijk waren. In totaal voltooiden 138 deelnemers (47,9%) de dubbelblinde fase (67,7% placebo; 39,6% guanfacine; 36,5% atomoxetine). Het aantal deelnemers dat het onderzoek staakte vanwege bijwerkingen was 14,6% voor guanfacine, 5,2% voor placebo en 8,4% voor atomoxetine. Van de 121 patiënten die aan de open-label fase begon, staakte 36% de behandeling; 5,8% hiervan vanwege bijwerkingen. Het algehele veiligheidsprofiel van guanfacine was consistent met het bekende veiligheidsprofiel (zie rubriek 4.8). De werkzaamheidsgegevens van de secundaire eindpunten die in week 18 werden geëvalueerd, waren vergelijkbaar met die in de hoofdonderzoeken.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Guanfacine wordt snel geabsorbeerd, waarbij piekplasmaconcentraties ongeveer 5 uur na orale toediening worden bereikt bij pediatrische patiënten (kinderen en adolescenten van 6 tot en met 17 jaar oud). Bij volwassenen steeg de gemiddelde blootstelling van guanfacine (C_{max} ~75% en AUC ~40%) wanneer guanfacine werd ingenomen bij een vetrijke maaltijd ten opzichte van nuchtere inname (zie rubriek 4.2).

Distributie

Guanfacine wordt matig gebonden aan plasma-eiwitten (ongeveer 70%), ongeacht de concentratie van de werkzame stof.

Biotransformatie

Guanfacine wordt gemetaboliseerd via CYP3A4/5-gemedieerde oxidatie, met daaropvolgende fase II-reacties van sulfatering en glucuronidatie. De belangrijkste circulerende metaboliet is 3-OH-guanfacinesulfaat en deze heeft geen farmacologische werkzaamheid.

Guanfacine is een substraat van CYP3A4 en CYP3A5, blootstelling wordt beïnvloed door CYP3A4- en CYP3A5-inductoren en -remmers. Bij humane levermicrosomen had guanfacine geen remmend effect op de activiteiten van de andere belangrijkste cytochroom P450-iso-enzymen (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 of CYP3A5). Er wordt tevens niet verwacht dat guanfacine een inductor is van CYP3A, CYP1A2 en CYP2B6.

Transporteiwitten

Op basis van *in-vitro*-onderzoek is guanfacine een substraat van OCT1 en OCT2, maar niet van BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 of MATE2. Guanfacine is geen remmer van BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 of MATE2K, maar is wel een remmer van MATE1 en zou bij maximale concentraties bij de poortader een remmer van OCT1 kunnen zijn.

Eliminatie

Guanfacine wordt geklaard door de nieren via filtratie en actieve secretie, alsook door de lever. Actieve niersecretie wordt gemedieerd met OCT2 als transporteiwit. Ten minste 50% van de klaring van guanfacine is hepatisch. Uitscheiding via de nieren is de belangrijkste eliminatieweg (80%), waarbij de moedervorm van de werkzame stof 30% van de radioactiviteit in urine voor haar rekening neemt. De belangrijkste metabolieten in urine waren 3-hydroxy-guanfacineglucuronide,

guanfacine-dihydrodiol, 3-hydroxy-guanfacinesulfaat. De eliminatiehalfwaardetijd van guanfacine bedraagt ongeveer 18 uur.

De farmacokinetiek van guanfacine is vergelijkbaar bij kinderen (in de leeftijd van 6 tot en met 12 jaar) en adolescenten (in de leeftijd van 13 tot en met 17 jaar) die ADHD hebben, alsook bij gezonde volwassen vrijwilligers.

Speciale populaties

Er zijn geen onderzoeken verricht met guanfacine bij kinderen met ADHD jonger dan 6 jaar.

Systemische blootstelling aan guanfacine is vergelijkbaar voor mannen en vrouwen wanneer ze dezelfde dosis op basis van mg/kg krijgen.

Formele farmacokinetische onderzoeken voor ras zijn niet verricht. Er is geen bewijs van enige invloed van etnische afkomst op de farmacokinetiek van guanfacine.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Er is geen carcinogeen effect van guanfacine waargenomen in onderzoeken gedurende 78 weken bij muizen bij doses tot 10 mg/kg/dag. Een significante stijging in incidentie van adenomen van de pancreaseilandjes werd waargenomen bij mannetjesratten die werden behandeld met 5 mg/kg/dag guanfacine gedurende 102 weken, maar niet bij vrouwtjesratten. De klinische betekenis is niet bekend.

Guanfacine was niet genotoxisch bij diverse testmodellen, waaronder de Ames-test en een *in-vitro*-test naar chromosomale afwijkingen.

Algemene toxiciteit, waargenomen bij dieren (ratten, honden) bij behandeling met guanfacine, bestond uit verlenging van het niet-gecorrigeerde QT-interval (hart), atrofische milt en verlaagd aantal witte bloedcellen, aangetaste lever (met inbegrip van verhoogde bilirubine- en ALAT-waarden), geïrriteerde en ontstoken darmen, verhoogde creatinine- en BUN-waarden (*blood urea nitrogen*; nieren), troebele cornea (oog) bij alleen ratten en muizen, alveolaire macrofageninfiltratie en pneumonitis, en verminderde spermatogenese.

Er werden geen schadelijke effecten waargenomen in een vruchtbaarheidsonderzoek bij vrouwtjesratten bij doses tot 22 maal de aanbevolen maximumdosis voor de mens op basis van mg/m^2.

Vruchtbaarheid van de mannetjes werd beïnvloed bij 8 mg/kg/dag, de laagste geteste dosis, hetgeen overeenkomt met 10,8 maal de aanbevolen maximumdosis van 0,12 mg/kg voor de mens op basis van mg/m^2. Vanwege het ontbreken van voldoende toxicokinetische gegevens was een vergelijking met klinische blootstelling voor de mens niet mogelijk.

Guanfacine vertoonde embryofoetale ontwikkelingstoxiciteit bij muizen en ratten (NOAEL 0,5 mg/kg/dag) en bij konijnen (NOAEL 3,0 mg/kg/dag) bij aanwezigheid van toxiciteit voor het moederdier. Vanwege het ontbreken van voldoende toxicokinetische gegevens was een vergelijking met klinische blootstelling voor de mens niet mogelijk.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Hypromellose 2208
Methacrylzuur-ethylacrylaatcopolymeer
Lactosemonohydraat
Povidon
Crospovidon type A

Microkristallijn cellulose
Colloïdaal watervrij siliciumdioxide
Natriumlaurylsulfaat
Polysorbaat 80
Fumaarzuur
Glyceroldibehenaat

De tabletten met verlengde afgifte van 3 mg en 4 mg bevatten ook:

Indigokarmijn aluminiumlak (E 132)
IJzeroxidegeel (E 172)

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

4 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Voor dit geneesmiddel zijn er geen speciale bewaarcondities.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

De blisterverpakkingstrips bestaan uit 2 lagen, een doorzichtige, door hitte vormbare, stijve film die gelamineerd is met PCTFE aan een rug van PVC, waarop een doordrukaluminiumfolie is bevestigd. De blisterverpakkingen worden verpakt in kartonnen dozen.

Intuniv 1 mg tablet met verlengde afgifte

Verpakkingsgrootten: 7 of 28 tabletten.

Intuniv 2 mg tablet met verlengde afgifte

Verpakkingsgrootten: 7, 28 of 84 tabletten.

Intuniv 3 mg tablet met verlengde afgifte

Verpakkingsgrootten: 28 of 84 tabletten.

Intuniv 4 mg tablet met verlengde afgifte

Verpakkingsgrootten: 28 of 84 tabletten.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch

Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Ierland
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Intuniv 1 mg tablet met verlengde afgifte

EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg tablet met verlengde afgifte

EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg tablet met verlengde afgifte

EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg tablet met verlengde afgifte

EU/1/15/1040/008-009

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 september 2015
Datum van laatste verlenging: 25 juni 2020

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

09/2026

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau https://www.ema.europa.eu.