

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Paxneury 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Paxneury 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Paxneury 3 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Paxneury 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Paxneury 5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Paxneury 6 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu
Paxneury 7 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Paxneury 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki zawiera guanfacyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 1 mg guanfacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 41,32 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Paxneury 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki zawiera guanfacyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 2 mg guanfacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 82,63 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Paxneury 3 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki zawiera guanfacyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 3 mg guanfacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki zawiera 17,56 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Paxneury 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki zawiera guanfacyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 4 mg guanfacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki 4 mg zawiera 23,41 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Paxneury 5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki zawiera guanfacyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 5 mg guanfacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki 5 mg zawiera 29,26 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Paxneury 6 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki zawiera guanfacyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 6 mg guanfacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki 6 mg zawiera 35,11 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Paxneury 7 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Każda tabletki zawiera guanfacyny chlorowodorek w ilości odpowiadającej 7 mg guanfacyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: Każda tabletki 7 mg zawiera 40,96 mg laktozy (w postaci laktozy jednowodnej).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki o przedłużonym uwalnianiu

Paxneury 1 mg tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki 1 mg o przedłużonym uwalnianiu z guanfacyną to białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 8 mm z wytłoczonym napisem „I” po jednej stronie.

Paxneury 2 mg tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki 2 mg o przedłużonym uwalnianiu z guanfacyną to białe, owalne, dwuwypukłe tabletki o wymiarach 14x6 mm z wytłoczonym napisem „II” po jednej stronie.

Paxneury 3 mg tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki 3 mg o przedłużonym uwalnianiu z guanfacyną to białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 6 mm z wytłoczonym napisem „3” po jednej stronie.

Paxneury 4 mg tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki 4 mg o przedłużonym uwalnianiu z guanfacyną to białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 7 mm z wytłoczonym napisem „IV” po jednej stronie.

Paxneury 5 mg tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki 5 mg o przedłużonym uwalnianiu z guanfacyną to białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 8 mm z wytłoczonym napisem „V” po jednej stronie.

Paxneury 6 mg tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki 6 mg o przedłużonym uwalnianiu z guanfacyną to białe, okrągłe, dwuwypukłe tabletki o średnicy 9 mm z wytłoczonym napisem „VI” po jednej stronie.

Paxneury 7 mg tabletka o przedłużonym uwalnianiu

Tabletki 7 mg o przedłużonym uwalnianiu z guanfacyną to białe, owalne, dwuwypukłe tabletki o wymiarach 12,5x6,5 mm z wytłoczonym napisem „7” po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Paxneury wskazany jest w leczeniu zespołu nadpobudliwości psychoruchowej z deficytem uwagi (ang. *Attention Deficit Hyperactivity Disorder*; ADHD) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, dla których leki stymulujące nie są odpowiednie, nie są tolerowane lub okazały się nieskuteczne.

Produkt Paxneury może być stosowany wyłącznie jako część kompleksowego programu leczenia zespołu ADHD, który zazwyczaj obejmuje działania psychologiczne, edukacyjne i społeczne.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Leczenie musi być rozpoczynane pod nadzorem lekarza specjalisty w leczeniu zaburzeń zachowania okresu dziecięcego i (lub) okresu dorastania.

Badanie przed rozpoczęciem leczenia

Przed przepisaniem produktu leczniczego należy koniecznie przeprowadzić wyjściowe badanie, aby zidentyfikować pacjentów z podwyższonym ryzykiem wystąpienia senności i sedacji, niedociśnienia tętniczego i bradykardii, arytmii z wydłużeniem odstępu QT oraz zwiększenia masy ciała/otyłości. Badanie to powinno obejmować ocenę układu sercowo-naczyniowego pacjenta, z pomiarem ciśnienia tętniczego krwi oraz częstości akcji serca, kompletną dokumentację dotyczącą jednocześnie stosowanych leków, wcześniejszych i obecnie współistniejących zaburzeń lub objawów psychicznych, przypadków występowania w rodzinie nagłej śmierci sercowej i niewyjaśnionych zgonów oraz dokładny pomiar wzrostu i wagi pacjenta przed rozpoczęciem leczenia odnotowany w karcie rozwoju (patrz punkt 4.4.).

Dawkowanie

Rozpoczynając leczenie, konieczne jest staranne dostosowanie dawki i monitorowanie stanu pacjenta, ponieważ poprawa kliniczna, a także ryzyko wystąpienia klinicznie istotnych działań niepożądanych (omdlenia, niedociśnienie tętnicze, bradykardia, senność i sedacja) zależne są od wielkości dawki oraz narażenia na lek. Należy poinformować pacjentów, że może wystąpić senność i sedacja, szczególnie na początku leczenia lub po zwiększeniu dawki. Jeżeli senność i sedacja utrzymują się lub zostaną uznane za klinicznie istotne, należy rozważyć zmniejszenie dawki lub przerwanie leczenia.

U wszystkich pacjentów zalecana dawka początkowa to 1 mg guanfacyny, przyjmowana doustnie raz na dobę.

Dawkę można dostosować, zwiększając ją stopniowo maksymalnie o 1 mg na tydzień. Dawkę należy dostosować do każdego pacjenta indywidualnie w zależności od jego odpowiedzi na leczenie i tolerancji leku.

W zależności od odpowiedzi pacjenta na leczenie oraz tolerancji produktu Paxneury, zalecana dawka podtrzymująca mieści się w przedziale 0,05–0,12 mg/kg m.c./dobę. Poniżej przedstawiono zalecany schemat zwiększania dawki u dzieci i młodzieży (patrz tabele 1 i 2). Dostosowanie dawki (jej zwiększenie lub zmniejszenie) do maksymalnej tolerowanej dawki mieszczącej się w zalecanym przedziale optymalnego dawkowania uwzględniającego masę ciała pacjenta, na podstawie klinicznej oceny odpowiedzi na leczenie i tolerancji na lek można przeprowadzić w odstępie tygodniowym po podaniu dawki inicjującej.

Monitorowanie podczas dostosowywania dawki

W okresie dostosowywania dawki należy raz w tygodniu sprawdzać, czy nie wystąpiły przedmiotowe lub podmiotowe objawy senności i sedacji, niedociśnienia tętniczego i bradykardii.

Bieżące monitorowanie

W pierwszym roku leczenia co najmniej raz na 3 miesiące należy zbadać pacjenta w kierunku wystąpienia:

- objawów przedmiotowych i podmiotowych:
 - senności i sedacji
 - niedociśnienia tętniczego
 - bradykardii
- zwiększenia masy ciała/ryzyka otyłości.

Zaleca się, aby w tym czasie przeprowadzić ocenę kliniczną. Następnie badania kontrolne należy przeprowadzać co 6 miesięcy, a po każdej zmianie dawkowania – częściej (patrz punkt 4.4).

Tabela 1

Schemat zwiększania dawki u dzieci w wieku od 6 do 12 lat				
Grupa wagowa	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.
25 kg i powyżej Dawka maksymalna= 4mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tabela 2

Schemat zwiększania dawki u młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat)							
Grupa wagowa ^a	Tydzień 1.	Tydzień 2.	Tydzień 3.	Tydzień 4.	Tydzień 5.	Tydzień 6.	Tydzień 7.

34–41,4 kg Dawka maksymalna= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5–49,4 kg Dawka maksymalna= 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5–58,4 kg Dawka maksymalna= 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg i powyżej Dawka maksymalna= 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a Pacjent musi ważyć co najmniej 34 kg.

^b Pacjentom ważącym 58,5 kg i więcej można zwiększyć dawkę do 7 mg/dobę, jeżeli uprzednio przez co najmniej tydzień podawano im dawkę 6 mg/dobę i jeżeli lekarz przeprowadził dokładną ocenę tolerancji i skuteczności leku u pacjenta.

Lekarz, który zdecydował się stosować guanfacynę przez dłuższy czas (ponad 12 miesięcy) powinien weryfikować celowość jej stosowania co 3 miesiące przez pierwszy rok, a następnie nie rzadziej niż raz w roku, opierając się na ocenie klinicznej (patrz punkt 4.4). Powinien także rozważyć podjęcie próby odstawienia leku, najlepiej w okresie wakacji szkolnych, aby ocenić funkcjonowanie pacjenta bez farmakoterapii.

Zmniejszanie dawki i zakończenie leczenia

Pacjentów / opiekunów pacjentów należy pouczyć, aby nie przerywali stosowania guanfacyny bez konsultacji z lekarzem prowadzącym.

W przypadku przerywania leczenia dawkę należy zmniejszać stopniowo, o nie więcej niż 1 mg co 3 do 7 dni, oraz monitorować ciśnienie tętnicze krwi i tętno, aby ograniczyć do minimum możliwe działania niepożądane wynikające z odstawienia, a w szczególności wzrost ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszenie tętna (patrz punkt 4.4).

W badaniu oceniającym długoterminową skuteczność, po zamianie guanfacyny na placebo u 7/158 (4,4%) pacjentów wystąpił wzrost ciśnienia tętniczego krwi o ponad 5 mmHg oraz powyżej 95 centyla dla wieku, płci i wzrostu (patrz punkt 4.8 i 5.1).

Pominięcie dawki

W razie pominięcia dawki kolejną przepisaną dawkę należy zażyć jak zwykle następnego dnia. Jeżeli pominięto dwie lub więcej kolejnych dawek, zaleca się ponowne dostosowanie dawki w oparciu o tolerancję guanfacyny u pacjenta.

Zmiana z produktu zawierającego guanfacynę w innej postaci na produkt Paxneurys

Guanfacyny w postaci tabletek o natychmiastowym uwalnianiu nie należy zastępować produktem o przedłużonym uwalnianiu w identycznej dawce wyrażonej w miligramach, ze względu na różne profile farmakokinetyczne.

Szczególne grupy pacjentów

Dorośli i osoby w podeszłym wieku

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności guanfacyny u dorosłych i osób w podeszłym wieku z zespołem ADHD. Dlatego nie należy stosować guanfacyny w tych grupach pacjentów.

Zaburzenia czynności wątroby

U pacjentów z niewydolnością wątroby różnego stopnia może być konieczne zmniejszenie dawki (patrz punkt 5.2).

Nie oceniano wpływu zaburzeń czynności wątroby na parametry farmakokinetyczne guanfacyny u pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat).

Zaburzenia czynności nerek

Zmniejszenie dawki może być konieczne u pacjentów z ciężką niewydolnością nerek (GFR 29–15 ml/min) oraz z krańcową niewydolnością nerek (GFR <15 ml/min lub pacjenci wymagający dializowania). Nie oceniano wpływu zaburzeń czynności nerek na parametry farmakokinetyczne guanfacyny u pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat) (patrz punkt 5.2).

Dzieci poniżej 6. roku życia

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności guanfacyny u dzieci w wieku poniżej 6 lat. Brak dostępnych danych.

Pacjenci otrzymujący inhibitory / induktory CYP3A4 i CYP3A5

Wykazano, że inhibitory CYP3A4/5, w wypadku ich jednoczesnego podawania z guanfacyną, w znacznym stopniu wpływają na jej parametry farmakokinetyczne. Zaleca się dostosowanie dawki guanfacyny w przypadku jednoczesnego stosowania z umiarkowanymi / silnymi inhibitorami CYP3A4/5 (np. ketokonazol, sok grejpfrutowy), lub silnymi induktorami CYP3A4 (np. karbamazepina) (patrz punkt 4.5).

W razie jednoczesnego stosowania z silnymi lub umiarkowanie silnymi inhibitorami CYP3A, zaleca się zmniejszenie dawki guanfacyny o 50%. Ze względu na różnorodność skutków interakcji może być konieczne dalsze dostosowanie dawki (patrz powyżej).

Jeżeli guanfacyna jest stosowana jednocześnie z silnymi induktorami enzymów, w razie potrzeby można rozważyć ponowne stopniowe zwiększanie dawki, aż do maksymalnej dawki dobowej wynoszącej 7 mg. Po zakończeniu leczenia indukującego zaleca się ponowne stopniowe zmniejszenie dawki guanfacyny w kolejnych tygodniach (patrz punkt 4.5).

Sposób podawania

Podanie doustne.

Guanfacynę przyjmuje się raz na dobę, rano lub wieczorem. Tabletek nie należy przed połknięciem kruszyć, żuć ani przełamywać, ponieważ zwiększa to tempo uwalniania guanfacyny.

Zaleca się, aby leczenie podejmować jedynie u dzieci, które są w stanie bez problemu połknąć tabletkę w całości.

Guanfacynę można podawać niezależnie od posiłków, jednak nie należy podawać jej z pokarmami wysokotłuszczowymi, ze względu na zwiększone narażenie na lek (patrz punkty 4.5 i 5.2).

Guanfacyny nie należy podawać razem z sokiem grejpfrutowym (patrz punkt 4.5).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą, wymienioną w punkcie 6.1.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Niedociśnienie tętnicze, bradykardia i omdlenia

Guanfacyna może powodować omdlenia, niedociśnienie tętnicze i bradykardię. Omdlenia mogą nieść

ze sobą ryzyko upadków lub wypadków, czego skutkiem może być poważne uszkodzenie ciała (patrz punkty 4.8 i 4.7).

Przed rozpoczęciem leczenia należy ocenić stan układu sercowo-naczyniowego pacjenta z pomiarem ciśnienia tętniczego krwi i częstości akcji serca oraz przeprowadzić wywiad rodzinny w kierunku nagłej śmierci sercowej i niewyjaśnionych zgonów, aby rozpoznać pacjentów z podwyższonym ryzykiem niedociśnienia tętniczego, bradykardii oraz ryzykiem wydłużenia odstępu QT/ zaburzeń rytmu serca. Monitorowanie częstości akcji serca oraz ciśnienia tętniczego krwi powinno być prowadzone raz w tygodniu w trakcie dostosowywania i stabilizacji dawki i co najmniej raz na 3 miesiące przez pierwszy rok leczenia, z uwzględnieniem oceny klinicznej. Po tym czasie badania kontrolne należy przeprowadzać co 6 miesięcy, a po każdej zmianie dawkowania – częściej.

Należy zachować ostrożność stosując guanfacynę u pacjentów z niedociśnieniem tętniczym, blokiem serca, bradykardią lub chorobą układu sercowo-naczyniowego w wywiadzie lub u których występowały omdlenia lub stany predysponujące do omdleń, takie jak niedociśnienie tętnicze, niedociśnienie ortostatyczne, bradykardia czy odwodnienie. Należy również zachować ostrożność, stosując leczenie tym produktem leczniczym u pacjentów, którzy w tym samym czasie otrzymują leki hipotensyjne lub inne produkty lecznicze, które mogą obniżać ciśnienie tętnicze krwi lub spowalniać akcję serca lub które mogą zwiększać ryzyko omdleń (patrz punkt 4.5). Pacjentom należy zalecić picie dużej ilości płynów.

Wzrost ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszenie tętna po zaprzestaniu leczenia

Po zaprzestaniu leczenia guanfacyną może wystąpić wzrost ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszenie tętna. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki encefalopatii nadciśnieniowej po nagłym przerwaniu leczenia (patrz punkt 4.8). Aby ograniczyć do minimum ryzyko wzrostu ciśnienia tętniczego krwi po odstawieniu produktu, całkowitą dobową dawkę należy zmniejszać stopniowo, o nie więcej niż 1 mg co 3 do 7 dni (patrz punkt 4.2). Podczas zmniejszania dawki lub w przypadku zaprzestania leczenia należy monitorować ciśnienie tętnicze krwi i tętno.

Odstęp QTc

W randomizowanych badaniach fazy II i III, z podwójnie ślełą próbą, oceniających stosowanie guanfacyny w monoterapii, wydłużenie w stosunku do stanu wyjściowego odstępu QT_c o >60 ms (skorygowane wg wzoru Fridericia i wzoru Bazzeta), wynosiło odpowiednio 0 (0,0%) oraz 2 (0,3%) u pacjentów w grupie placebo i 1 (0,1%) oraz 1 (0,1%) u pacjentów w grupie otrzymującej guanfacynę. Nie ma pewności, czy spostrzeżenie to ma znaczenie kliniczne.

Należy zachować ostrożność przepisując guanfacynę pacjentom z wydłużeniem odstępu QT i czynnikami ryzyka *torsade de pointes* w wywiadzie (np. blok serca, bradykardia, hipokaliemia) lub pacjentom, którzy przyjmują produkty lecznicze, o których wiadomo, że wydłużają odstę QT (patrz punkt 4.5). Pacjentów tych należy poddać dalszej ocenie czynności serca na podstawie przeprowadzonej oceny klinicznej (patrz punkt 4.8).

Sedacja i senność

Guanfacyna może wywoływać senność i sedację, szczególnie na początku leczenia, które mogą utrzymywać się przez 2–3 tygodnie, a w niektórych przypadkach dłużej. Dlatego zaleca się dokładnie monitorować pacjentów raz w tygodniu w trakcie dostosowywania i stabilizacji dawki (patrz punkt 4.2) i raz na 3 miesiące przez pierwszy rok leczenia, z uwzględnieniem oceny klinicznej. Przed zastosowaniem guanfacyny z jakąkolwiek inną substancją działającą hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (np. alkohol, środki uspokajające, fenotiazyny, barbiturany lub beznodiazepiny), należy wziąć pod uwagę addytywne działanie sedacyjne (patrz punkt 4.5).

W trakcie stosowania guanfacyny pacjenci nie powinni spożywać alkoholu.

Odradza się obsługę ciężkiego sprzętu, prowadzenie pojazdów czy jazdę na rowerze, dopóki niebędzie wiadomo, jak pacjent reaguje na leczenie guanfacyną (patrz punkt 4.7).

Myśli samobójcze

Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano przypadki zachowań samobójczych (w tym myśli samobójcze, próby samobójcze i próby samobójstwa zakończone zgonem) u pacjentów leczonych guanfacyną. W większości przypadków u tych pacjentów występowały zaburzenia psychiczne. Dlatego zaleca się, aby opiekunowie i lekarze monitorowali pacjentów pod kątem występowania objawów związanych z zachowaniami samobójczymi, w tym także podczas rozpoczynania leczenia, w trakcie dostosowywania dawki i odstawiania leku. Pacjentów i opiekunów należy zachęcać, aby w każdej chwili zgłaszali pracownikowi służby zdrowia wszelkie niepokojące myśli lub uczucia.

Agresja

W badaniach klinicznych oraz po wprowadzeniu guanfacyny do obrotu zgłaszano u pacjentów zachowania agresywne lub wrogość. Pacjenci leczeni guanfacyną powinni być monitorowani pod kątem występowania zachowań agresywnych lub wrogości.

Wpływ na wzrost, wagę i wskaźnik masy ciała (BMI)

U dzieci i młodzieży otrzymujących guanfacynę może wzrastać wartość wskaźnika BMI. Z tego względu należy przed rozpoczęciem leczenia dokonać pomiaru wzrostu, masy ciała i wskaźnika BMI, a następnie badanie powtarzać co 3 miesiące przez pierwszy rok leczenia, uwzględniając ocenę kliniczną. Po tym czasie badania kontrolne należy przeprowadzać co 6 miesięcy, a po każdej zmianie dawki - częściej.

Substancje pomocnicze

Produkt leczniczy Paxneury zawiera laktozę. Produkt leczniczy nie powinien być stosowany u pacjentów z rzadko występującą dziedziczną nietolerancją galaktozy, brakiem laktazy lub zespołem złego wchłaniania glukozy-galaktozy.

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy uznaje się go za „wolny od sodu”.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

W wypadku jednoczesnego stosowania guanfacyny z inhibitorami lub induktorami CYP3A4/5 może dochodzić do zwiększenia lub zmniejszenia stężenia guanfacyny w osoczu, co może wpływać na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guanfacyny. Guanfacyna może zwiększać stężenie osoczowe jednocześnie podawanych produktów leczniczych, które są metabolizowane przez CYP3A4/5 (patrz punkty 4.2, 4.4 i 5.2).

W warunkach *in vitro* guanfacyna jest inhibitorem MATE1 i nie można wykluczyć, że hamowanie MATE1 ma znaczenie kliniczne. Jednoczesne podawanie guanfacyny i substratów MATE1 może prowadzić do zwiększenia stężenia tych produktów leczniczych w osoczu. Ponadto, jak wynika z badań *in vitro*, guanfacyna może być inhibitorem OCT1 w przypadku, gdy osiągnięte zostanie maksymalne stężenie w żyłę wrotnej. Jednoczesne stosowanie guanfacyny i substratów OCT1, które wykazują podobne wartości T_{max} (np. metforminy), może prowadzić do zwiększenia wartości C_{max} tych produktów leczniczych.

W wypadku jednoczesnego stosowania guanfacyny z innymi produktami powodującymi sedację, niedociśnienie tętnicze lub wydłużenie odstępu QT, działania farmakodynamiczne mogą się sumować (patrz punkt 4.4).

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. Jednak wydaje się, że w objętej wskazaniem grupie wiekowej dzieci i młodzieży, wyniki będą podobne.

Produkty lecznicze wydłużające odstę QT

Guanfacyna spowalnia akcję serca. Z tego względu z reguły nie zaleca się jednoczesnego stosowania guanfacyny z produktami leczniczymi powodującymi wydłużenie odstępu QT (patrz punkt 4.4).

Inhibitory CYP3A4 i CYP3A5

Należy zachować ostrożność, stosując guanfacynę u pacjentów przyjmujących ketokonazol i inne umiarkowanie silne i silne inhibitory CYP3A4/5; zaleca się zmniejszenie dawki guanfacyny w przedziale zalecanego dawkowania (patrz punkt 4.2). Jednoczesne stosowanie guanfacyny z umiarkowanymi i silnymi inhibitorami CYP3A4/5 powoduje wzrost stężenia guanfacyny w osoczu i zwiększa ryzyko działań niepożądanych, takich jak niedociśnienie tętnicze, bradykardia czy sedacja. W wypadku jednoczesnego podawania z ketokonazolem stwierdzano istotne zwiększenie stopnia i czasu narażenia na guanfacynę – maksymalne stężenie (C_{max}) i ekspozycja (AUC) wzrastały odpowiednio 2- i 3-krotnie. Inne inhibitory CYP3A4/5 mogą wywoływać porównywalny efekt. W tabeli 3 przedstawiono listę przykładowych umiarkowanych i silnych inhibitorów CYP3A4/5. Lista ta nie jest ostateczna.

Induktory CYP3A4

Stosując guanfacynę jednocześnie z induktorem CYP3A4, zaleca się zwiększenie dawki guanfacyny w przedziale zalecanego dawkowania (patrz punkt 4.2). W wypadku jednoczesnego podawania z ryfampicyną – induktorem CYP3A4 – obserwowano znaczne zmniejszenie stopnia i czasu narażenia na guanfacynę. Maksymalne stężenie w osoczu (C_{max}) i ekspozycja (AUC) guanfacyny zmniejszyły się odpowiednio o 54% i 70%. Inne induktory CYP3A4 mogą wywoływać porównywalny efekt. W tabeli 3 przedstawiono listę przykładowych umiarkowanie silnych i silnych induktorów CYP3A4/5. Lista ta nie jest ostateczna.

Tabela 3

Umiarkowane inhibitory CYP3A4/5	Silne inhibitory CYP3A4/5	Induktory CYP3A4
Aprepitant	Boceprewir	Bosentan
Atazanawir	Chloramfenikol	Karbamazepina
Cyprofloksacyna	Klarytromycyna	Efawirenz
Kryzotynib	Indynawir	Etrawiryna
Diltiazem	Itrakonazol	Newirapina
Flukonazol	Pozakonazol	Okskarbazepina
Fosamprenawir	Rytonawir	Fenobarbital
Imatynib	Sakwinawir	Fenytoina
Werapamil	Subokson	Prymidon
Sok grejpfrutowy	Telaprewir	Ryfabutyna
	Telitromycyna	Ryfampicyna
		Ziele dziurawca zwyczajnego
<i>Zalecenia dotyczące dawkowania, patrz punkt 4.2</i>		

Kwas walproinowy

Jednoczesne stosowanie guanfacyny i kwasu walproinowego może powodować wzrost stężenia kwasu walproinowego. Mechanizm tej interakcji nie jest znany, jednak zarówno guanfacyna jak i kwas walproinowy są metabolizowane na drodze glukuronidacji, może więc występować inhibicja kompetycyjna. Podając guanfacynę jednocześnie z kwasem walproinowym, należy monitorować pacjenta pod kątem potencjalnego działania addytywnego na ośrodkowy układ nerwowy, należy również rozważyć monitorowanie stężenia kwasu walproinowego w osoczu. W wypadku jednoczesnego stosowania może być wskazane dostosowanie dawki kwasu walproinowego i guanfacyny.

Produkty lecznicze stosowane w chorobie nadciśnieniowej

Należy zachować ostrożność, podając guanfacynę jednocześnie z przeciwnadciśnieniowymi produktami leczniczymi ze względu na możliwe sumowanie się działania farmakodynamicznego, wyrażające się niedociśnieniem tętniczym i omdleniami (patrz punkt 4.4).

Produkty działające hamująco na ośrodkowy układ nerwowy (OUN)

Należy zachować ostrożność podając guanfacynę jednocześnie z produktami działającymi hamująco na OUN (np. alkohol, leki uspokajające, leki nasenne, benzodiazepiny, barbiturany i leki przeciwpachotyczne), ze względu na możliwe sumowanie się działania farmakodynamicznego, wyrażające się sedacją i sennością (patrz punkt 4.4).

Metylofenidat podawany doustnie

W badaniu interakcji ani guanfacyna, ani doustny system pompy osmotycznej (OROS) – chlorowodorek metylofenidatu o przedłużonym uwalnianiu, jeśli były stosowane jednocześnie, nie wpływały wzajemnie na swą farmakokinetykę.

Lisdeksamfetaminy dimezylan

W badaniu interakcji produktu leczniczego podawanie guanfacyny w skojarzeniu z lisdeksamfetaminy dimezylanem powodowało wzrost maksymalnego stężenia guanfacyny w osoczu o 19%, podczas gdy ekspozycja (AUC) guanfacyny wzrastała o 7%. Nie przypuszcza się, aby te niewielkie zmiany miały znaczenie kliniczne. W badaniu tym, po jednoczesnym podaniu guanfacyny z lisdeksamfetaminy dimezylanem, nie zaobserwowano wpływu na ekspozycję d-amfetaminy.

Interakcje z jedzeniem

Guanfacyny nie należy podawać razem z pokarmami wysokotłuszczowymi ze względu na zwiększenie ekspozycji na guanfacynę, ponieważ wykazano, że pokarmy wysokotłuszczowe mają znaczny wpływ na wchłanianie guanfacyny (patrz punkt 4.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące stosowania guanfacyny u kobiet w okresie ciąży.

Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Guanfacyna nie jest zalecana do stosowania w okresie ciąży ani u kobiet w wieku rozrodczym niestosujących skutecznej metody antykoncepcji.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy guanfacyna i jej metabolity przenikają do mleka ludzkiego.

Na podstawie dostępnych danych farmakodynamicznych/toksykologicznych dotyczących zwierząt stwierdzono przenikanie guanfacyny i jej metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Dlatego nie można wykluczyć zagrożenia dla dzieci karmionych piersią.

Należy podjąć decyzję, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać podawanie guanfacyny, biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

Brak danych lub istnieją tylko ograniczone dane dotyczące wpływu stosowania guanfacyny na

plodność u ludzi.

Badania na zwierzętach wykazały wpływ na plodność u samców (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Guanfacyna może mieć umiarkowany lub silny wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Guanfacyna może powodować zawroty głowy i senność. Działania te występują szczególnie na początku leczenia, lecz mogą, z mniejszą częstością, występować również w trakcie dalszego leczenia. Obserwowano również omdlenia. Pacjentów należy uprzedzić o możliwości wystąpienia tych działań niepożądanych oraz pouczyć, aby w razie ich wystąpienia nie podejmowali tego typu aktywności (patrz punkt 4.4).

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej zgłaszanych działań niepożądanych należą: senność (40,6%), ból głowy (27,4%), zmęczenie (18,1%), ból w nadbrzuszu (12,0%) i sedacja (10,2%). Do często zgłaszanych najcięższych działań niepożądanych należą: niedociśnienie tętnicze (3,2%), zwiększenie masy ciała (2,9%), bradykardia (1,5%) oraz omdlenia (0,7%). Działania niepożądane senność i sedacja występowały głównie na początku leczenia i zazwyczaj mogą utrzymywać się przez 2–3 tygodnie, a w niektórych przypadkach dłużej.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

W tabeli poniżej zebrano wszystkie działania niepożądane pochodzące z badań klinicznych i ze spontanicznych zgłoszeń. Wszystkie działania niepożądane zgłoszone po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu oznaczono *kursywą*.

Częstość występowania niżej przedstawionych działań niepożądanych zdefiniowano w następujący sposób: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1\,000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\,000$ do $< 1/1\,000$), bardzo rzadko ($< 1/10\,000$) i nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 4. Działania niepożądane

Klasyfikacja układów i narządów	Działanie niepożądane	Kategoria częstości występowania
Zaburzenia układu immunologicznego	Nadwrażliwość	Niezbyt często
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	Zmniejszenie apetytu	Często
Zaburzenia psychiczne	Depresja	Często
	Lęk	Często
	Chwiejność emocjonalna	Często
	Bezsenna	Często
	Budzenie się w nocy	Często
	Koszmary senne	Często
	Pobudzenie	Niezbyt często
	Agresja	Niezbyt często
Zaburzenia układu nerwowego	Omamy	Niezbyt często
	Senność	Bardzo często
	Ból głowy	Bardzo często
	Sedacja	Często
	Zawroty głowy	Często
	Letarg	Często
	Drgawki	Niezbyt często
	Omdlenie/utrata przytomności	Niezbyt często

	Zawroty głowy przy zmianie pozycji ciała Hipersomnia	Niezbyt często Rzadko
Zaburzenia serca	Bradykardia Blok przedsionkowo-komorowy pierwszego stopnia <i>Częstoskurcz</i> Arytmia zatokowa	Często Nieznacznie często <i>Niezbyt często</i> Nieznacznie często
Zaburzenia naczyniowe	Niedociśnienie tętnicze Niedociśnienie ortostatyczne Bładość Nadciśnienie tętnicze <i>Encefalopatia nadciśnieniowa</i>	Często Często Nieznacznie często Rzadko <i>Bardzo rzadko</i>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Astma	Niezbyt często
Zaburzenia żołądka i jelit	Ból brzucha Wymioty Biegunka Nudności Zaparcia Uczucie dyskomfortu w brzuchu/żołądku Suchość w jamie ustnej Niestrawność	Bardzo często Często Często Często Często Często Często Nieznacznie często
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	<i>Wysypka</i> <i>Świąd</i>	<i>Często</i> <i>Niezbyt często</i>
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Moczenie się mimowolne Częstomocz	Często Nieznacznie często
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	<i>Zaburzenia erekcji</i>	<i>Nieznana</i>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Zmęczenie Drażliwość Astenia Ból w klatce piersiowej Złe samopoczucie	Bardzo często Często Nieznacznie często Nieznacznie często Rzadko
Badania diagnostyczne	Obniżone ciśnienie tętnicze krwi Zwiększenie masy ciała Podwyższone ciśnienie tętnicze krwi Spowolnienie akcji serca Wzrost aktywności aminotransferazy alaninowej	Często Często Nieznacznie często Nieznacznie często Nieznacznie często Nieznacznie często

Opis wybranych działań niepożądanych

Senność/sedacja, niedociśnienie tętnicze, bradykardia i omdlenia

W ogólnej puli pacjentów stosujących guanfacynę senność wystąpiła u 40,6%, a sedacja u 10,2% takich pacjentów. Bradykardia wystąpiła u 1,5%, niedociśnienie tętnicze u 3,2%, a omdlenia u 0,7% wszystkich pacjentów otrzymujących guanfacynę. Senność/sedacja oraz niedociśnienie tętnicze szczególnie często występowały w pierwszych tygodniach leczenia, po czym stopniowo ustępowały.

Wpływ na wzrost, masę ciała i wskaźnik masy ciała (BMI)

Starannie prowadzone pomiary masy ciała na wizytach kontrolnych wskazują, że u dzieci i młodzieży

przyjmujących guanfacynę w trakcie trwania badania (tj. leczenie przez 7 dni w tygodniu przez rok) następowała średnia zmiana wskaźnika masy ciała (BMI) wynosząca – po ujednoliceniu dla wieku i płci – 4,3 centyla przez 1 rok (średnie wartości centylowe na początku badania i po 12 miesiącach wynosiły odpowiednio 68,3 i 73,1). Z tego względu w ramach rutynowych badań kontrolnych należy wykonywać pomiar wzrostu, masy ciała i wskaźnika BMI przed rozpoczęciem leczenia, co 3 miesiące przez pierwszy rok leczenia, a następnie co 6 miesięcy, z uwzględnieniem oceny klinicznej. Należy również prowadzić odpowiednie zapisy w karcie rozwoju.

Dokładne badanie odstępu QT/QTc

Wpływ guanfacyny w postaci o natychmiastowym uwalnianiu na odstęp QT dla dwóch poziomów dawkowania (4 mg i 8 mg) oceniano w randomizowanym, krzyżowym badaniu z podwójnie ślełą próbą, z placebo i leczeniem aktywnym w grupie kontrolnej, przeprowadzonym z udziałem zdrowych osób dorosłych. Dla obydwu poziomów dawkowania zaobserwowano wyraźne zwiększenie średniej wartości odstępu QTc. Dotychczas nie stwierdzono, aby spostrzeżenie to miało znaczenie kliniczne.

W randomizowanych badaniach fazy II i III, z podwójnie ślełą próbą, oceniających stosowanie w monoterapii, wydłużenie odstępu QTc o >60 ms w stosunku do wartości wyjściowych, skorygowane zgodnie ze wzorem Fridericia i wzorem Bazzeta, odnotowano odpowiednio o 0 (0,0%) oraz 2 (0,3%) pacjentów w grupie placebo i u 1 (0,1%) oraz 1 (0,1%) pacjenta w grupie otrzymującej guanfacynę. Nie ma pewności, czy spostrzeżenie to ma znaczenie kliniczne.

Wzrost ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszenie tętna po zaprzestaniu leczenia guanfacyną

Po przerwaniu leczenia guanfacyną może wystąpić wzrost ciśnienia tętniczego krwi i przyspieszenie tętna. Po wprowadzeniu produktu do obrotu zgłaszano bardzo rzadkie przypadki encefalopatii nadciśnieniowej po nagłym zaprzestaniu stosowania guanfacyny (patrz punkt 4.4).

W badaniu oceniającym długoterminową skuteczność u dzieci i młodzieży, po zaprzestaniu stosowania guanfacyny obserwowano wzrost średnich wartości ciśnienia skurczowego i rozkurczowego odpowiednio o około 3 mmHg i 1 mmHg powyżej wartości wyjściowych. U poszczególnych osób wzrost ciśnienia może być jednak wyższy, niż wynikałoby to z podanych wartości uśrednionych. Wzrost ciśnienia krwi u niektórych osób był obserwowany pod koniec okresu obserwacji, który trwał od 3 do 26 tygodni po podaniu ostatniej dawki (patrz punkt 4.2 i 5.1).

Dorośli pacjenci

Nie przeprowadzono badań guanfacyny u dorosłych pacjentów z zespołem ADHD.

Zgłaszanie podejrzanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w Załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Przedmiotowe i podmiotowe objawy przedawkowania mogą obejmować niedociśnienie tętnicze, początkowy wzrost ciśnienia tętniczego, bradykardię, letarg, depresję oddechową. Niestabilność hemodynamiczna towarzyszyła również przedawkowaniu guanfacyny 3 razy ponad zalecaną dawkę dobową. Postępowanie w razie przedawkowania guanfacyny powinno obejmować monitorowanie i leczenie wymienionych objawów przedmiotowych i podmiotowych.

Pacjenci pediatryczni (dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat włącznie), u których wystąpił letarg, powinni być poddani obserwacji pod kątem wystąpienia poważniejszych skutków toksyczności, takich jak śpiączka, bradykardia i niedociśnienie tętnicze. Obserwacja powinna trwać do 24 godzin ze względu na możliwość opóźnionego wystąpienia wymienionych objawów.

Leczenie przedawkowania może obejmować płukanie żołądka, jeśli przeprowadzone zostanie w niedługim czasie po zażyciu leku. Przydatne może być podanie węgla aktywnego w celu ograniczenia wchłaniania. Guanfacyna nie podlega dializie w takich ilościach, aby miało to znaczenie kliniczne (2,4%).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki stosowane w chorobie nadciśnieniowej, leki adrenolityczne działające ośrodkowo; kod ATC: C02AC02

Mechanizm działania

Guanfacyna jest wybiórczym agonistą receptora adrenergicznego α_2A , wykazującym od 15 do 20 razy wyższe powinowactwo do tego podtypu receptora niż do podtypów α_2B i α_2C . Guanfacyna jest lekiem niestymulującym. Mechanizm działania guanfacyny w zespole ADHD nie został do końca ustalony. Badania przedkliniczne wskazują, że guanfacyna moduluje przepływ sygnałów w obrębie kory przedczołowej i jąder podstawy, na drodze bezpośredniej modyfikacji transmisji synaptycznej noradrenaliny na receptorach α_{2A} adrenergicznych.

Działanie farmakodynamiczne

Guanfacyna jest znanym lekiem stosowanym w chorobie nadciśnieniowej. Poprzez stymulację receptorów α_2A adrenergicznych guanfacyna hamuje przepływ impulsów układu współczulnego od ośrodka naczynioruchowego do serca i naczyń krwionośnych. Skutkiem tego jest zmniejszenie obwodowego oporu naczyniowego, obniżenie ciśnienia tętniczego oraz spowolnienie akcji serca.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Efekty stosowania guanfacyny w leczeniu zespołu ADHD oceniano w 5 kontrolowanych badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży (od 6 do 17 lat), w 3 krótkoterminowych kontrolowanych badaniach klinicznych u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, 1 krótkoterminowym kontrolowanym badaniu klinicznym u młodzieży w wieku od 13 do 17 lat, oraz w 1 randomizowanym badaniu oceniającym odstawienie leku u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, z których wszyscy spełniali kryteria zespołu ADHD według DSM–VI–TR. U większości pacjentów ustalona optymalna dawka mieściła się w zakresie od 0,05 do 0,12 mg/kg m.c./dobę.

W kluczowym badaniu fazy III SPD503–316 oceniano bezpieczeństwo stosowania i skuteczność guanfacyny podawanej raz na dobę u 337 pacjentów w wieku od 6 do 17 lat, (dzieci 1–4 mg/dobę, młodzież 1–7 mg/dobę). W tym 12-tygodniowym (6–12 lat), lub 15-tygodniowym (13–17 lat), randomizowanym badaniu z podwójnie ślełą próbą, z zastosowaniem grup równoległych i z grupą kontrolną otrzymującą placebo lub leczenie aktywne (atomoksetyna), którego celem było ustalenie optymalnej dawki, guanfacyna wykazała się znacząco większą skutecznością w porównaniu do placebo, w leczeniu objawów zespołu ADHD, w ocenie badacza na podstawie skali oceny ADHD (ADHD–RS). Skala ADHD–RS umożliwia pomiar kluczowych objawów zespołu ADHD. Wyniki w odniesieniu do pierwszorzędnego punktu końcowego badania przedstawiono w Tabeli 5.

Tabela 5. Podsumowanie pierwszorzędných parametrów skuteczności w badaniu SPD503–316: ADHD–RS–IV

Grupa otrzymująca lek	N	Wyjściowy wynik w skali ADHD–RS–VI (SD)	Zmiana w stosunku do wartości wyjściowych (SD)	Różnica w stosunku do placebo (95%CI) <i>Wielkość efektu</i>	Odpowiedzi na leczenie	Różnica w stosunku do placebo (95%CI)
-----------------------	---	---	--	---	------------------------	---------------------------------------

Guanfacyna	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)
Atomoksetyna	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)	Nie dotyczy	42,3%	Nie dotyczy

Wyniki dla drugorzędowych punktów końcowych były zgodne z wynikami dla pierwszorzędowego punktu końcowego. Odsetek uczestników spełniających kryteria odpowiedzi na leczenie (wynik w skali ADHD-RS-IV niższy o $\geq 30\%$ od wartości wyjściowych i wynik w skali CGI-I równy 1 lub 2) wynosił 64,3% w grupie otrzymującej guanfacynę, 55,4% w grupie otrzymującej atomoksetynę i 42,3% w grupie placebo. Stosowanie guanfacyny wiązało się również ze znaczącą poprawą dotyczącą uczenia się oraz funkcjonowania w szkole i w rodzinie (na podstawie wyniku WFIRS-P).

Dodatkowo przeprowadzono 15-tygodniowe, randomizowane badanie optymalizacji dawki, z podwójnie ślepą próbą i z placebo w grupie kontrolnej (SPD503-312), z udziałem młodzieży w wieku 13–17 lat ($n=314$), którego celem było potwierdzenie skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji guanfacyny (1–7 mg/dobę) w leczeniu zespołu ADHD. Badanie wykazało znacząco większą poprawę wyniku w skali ADHD-RS-IV w grupie otrzymującej guanfacynę w porównaniu do grupy placebo. U pacjentów otrzymujących guanfacynę obserwowano statystycznie istotnie lepsze wyniki leczenia, mierzone w punkcie końcowym badania za pomocą skali CGI-S, w porównaniu do pacjentów otrzymujących placebo. W tym badaniu nie ustalono przewagi (istotność statystyczna) nad placebo, w obrębie kategorii: rodzina i szkoła oraz nauka, według skali WFIRS-P.

Badanie (SPD503-315) było 41-tygodniowym badaniem oceniającym skuteczność leczenia długoterminowego, składającym się z fazy otwartej (trwającej do 13 tygodni), po której następowała faza badania randomizowanego, z podwójnie ślepą próbą, z placebo w grupie kontrolnej, w której oceniano przerwanie podawania leku (faza trwająca do 26 tygodni). Badanie przeprowadzono u pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat włącznie) ($n=526$ w fazie badania otwartego oraz $n=315$ w fazie randomizowanego badania po przerwaniu podawania z podwójnie ślepą próbą), i miało ono na celu ocenę skuteczności, bezpieczeństwa stosowania i tolerancji guanfacyny podawanej raz na dobę (dzieci: 1–4 mg/dobę, młodzież: 1–7 mg/dobę) w terapii zespołu ADHD. Guanfacyna wykazała przewagę w stosunku do placebo w leczeniu długoterminowym u dzieci i młodzieży z zespołem ADHD, mierzoną, jako łączne niepowodzenie leczenia (49,3% dla guanfacyny i 64,9% dla placebo, $p=0,006$). Niepowodzenie leczenia zdefiniowano jako wzrost łącznej punktacji w skali ADHD-RS-IV $\geq 50\%$ oraz wzrost punktacji w skali CGI-S ≥ 2 w porównaniu do wyników uzyskanych podczas wizyty wyjściowej w podwójnie zaślepionej części badania. Na końcu podwójnie zaślepionej części leczenia istotnie większy odsetek pacjentów otrzymujących guanfacynę niż pacjentów otrzymujących placebo został zaliczony do grupy zdrowych psychicznie lub będących na pograniczu choroby psychicznej na podstawie skali CGI-S, która obejmuje ocenę funkcjonowania. W tym badaniu nie ustalono przewagi (istotność statystyczna) nad placebo, w obrębie kategorii: rodzina i szkoła oraz nauka, według skali WFIRS-P.

Podobne wyniki dotyczące skuteczności guanfacyny w leczeniu zespołu ADHD uzyskano w 2 randomizowanych badaniach klinicznych z podwójnie ślepą próbą, z placebo w grupie kontrolnej, oceniających monoterapię z zastosowaniem ustalonej dawki (zakres 1–4 mg/dobę) u pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat włącznie). Badania SPD503-301 i SPD503-304 trwały odpowiednio 8 i 9 tygodni, i oba przeprowadzone zostały na terenie USA.

W obu badaniach wykazano znacząco większą poprawę w grupie otrzymującej guanfacynę w porównaniu do placebo, w zakresie zmiany wyniku oceny w skali ADHD-RS-IV od początku badania do zakończenia leczenia (redukcja średniej obliczanej metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem placebo mieściła się w zakresie od 5,4 do 10,0, $p<0,02$).

Badanie SPD503-314 przeprowadzono u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 12 lat, aby ocenić skuteczność guanfacyny podawanej raz na dobę (1–4 mg) rano lub wieczorem. Było to badanie randomizowane z podwójnie ślepą próbą, z placebo w grupie kontrolnej, mające na celu optymalizację dawkowania, które trwało 9 tygodni i zostało przeprowadzone na terenie USA i Kanady. Oceniano objawy zespołu ADHD na podstawie zmiany wyniku w skali ADHD-RS-IV od początku badania do

8 tygodnia (zakończenie oceny leczenia). W badaniu wykazano znacząco większą poprawę w grupie otrzymującej guanfacynę w porównaniu do placebo, niezależnie od czasu podania dawki (rano czy wieczorem) (różnica średnich obliczanych metodą najmniejszych kwadratów skorygowana względem placebo wynosiła -9,4 i -9,8 odpowiednio dla dawki podawanej rano i wieczorem, $p < 0,001$).

Jednoczesne stosowanie ze środkami psychostymulującymi

Skutki jednoczesnego podawania ze środkami psychostymulującymi oceniano w dodatkowym badaniu uzupełniającym, u osób częściowo reagujących na podawanie psychostymulantów. Było to trwające 9 tygodni wielośrodkowe badanie randomizowane, z podwójnie ślełą próbą, z placebo w grupie kontrolnej, mające na celu optymalizację dawkowania. Badanie zostało zaprojektowane tak, aby ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowania guanfacyny (1, 2, 3 i 4 mg/dobę), podawanej jednocześnie z długo działającymi środkami psychostymulującymi (amfetamina, lisdeksamfetamina, metylofenidat, deksmetylofenidat) u dzieci i młodzieży w wieku od 6 do 17 lat, u których rozpoznano zespół ADHD, i którzy częściowo, nieznacznie poniżej optimum reagowali na podawanie leków psychostymulujących. Odpowiedź nieznacznie słabsza niż optymalna zdefiniowana została jako wyniki w skali ADHD-RS-IV ≥ 24 i wyniki w skali CGI-S ≥ 3 w badaniu przesiewowym kwalifikującym i na początku badania klinicznego. Podstawowym narzędziem oceny skuteczności była całkowita suma punktów w skali ADHD-RS-IV.

Wyniki wskazywały, że pacjenci otrzymujący guanfacynę w ramach leczenia uzupełniającego uzyskiwali większą poprawę w skali ADHD-RS-IV niż pacjenci otrzymujących jako leczenie uzupełniające placebo (20,7 (12,6) punktów vs. 15,9 (11,8); różnica: 4,9 (95% CI 2,6; 7,2). Nie obserwowano różnic związanych z wiekiem pacjenta w wynikach w skali ADHD-RS-IV.

Badanie dotyczące zespołu ADHD z towarzyszącymi objawami buntowniczymi

Badanie SPD503-307 było 9-tygodniowym, randomizowanym badaniem z podwójnie ślełą próbą, z placebo w grupie kontrolnej, mającym na celu optymalizację dawkowania guanfacyny (1–4 mg/dobę), przeprowadzonym u dzieci w wieku od 6 do 12 lat z zespołem ADHD i objawami buntowniczymi ($n=217$). Objawy buntownicze oceniano na podstawie różnicy wyników w podskali dotyczącej objawów buntowniczych skali CPRS-R:L, na początku badania i w punkcie końcowym badania. Wyniki wskazały statystycznie istotną ($p \leq 0,05$) większą redukcję średnich wyników w podskali oceny objawów buntowniczych skali CPRS-R:L pomiędzy punktem końcowym a początkiem badania (co wskazuje na poprawę) w grupie otrzymującej guanfacynę w porównaniu do grupy placebo (10,9 punktów vs. 6,8 punktów odpowiednio dla guanfacyny vs placebo), a wielkość efektu oceniono na 0,6 ($p < 0,001$). Zmiany te odpowiadały procentowej redukcji wynoszącej 56% vs. 33% odpowiednio dla guanfacyny vs. placebo.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie

Guanfacyna jest szybko wchłaniana, a maksymalne stężenie w osoczu występuje po około 5 godzinach od podania doustnego u pacjentów pediatrycznych (dzieci i młodzież w wieku od 6 do 17 lat włącznie). U dorosłych średnia wartość narażenia na guanfacynę wzrastała (C_{max} ~75% i AUC ~40%), gdy guanfacyna przyjmowana była razem z posiłkiem wysokotłuszczowym, w porównaniu do zażycia na czczo (patrz punkt 4.2).

Dystrybucja

Guanfacyna jest w umiarkowanym stopniu wiązana przez białka osocza (około 70%), niezależnie od stężenia substancji czynnej.

Metabolizm

Guanfacyna jest metabolizowana przy udziale CYP3A4/5 na drodze oksydacji, po której następują reakcje II fazy – przyłączenia grupy siarczanowej i glukuronidacji. Podstawowym metabolitem obecnym w krążeniu jest siarczan 3-hydroksy-guanfacyny, który nie jest aktywny farmakologicznie.

Guanfacyna jest substratem dla izoenzymów CYP3A4 i CYP3A5, a na jej ekspozycję wpływają induktory i inhibitory CYP3A4 i CYP3A5. W ludzkich mikrosomach wątrobowych guanfacyna nie hamowała aktywności innych istotnych izoenzymów cytochromu P450 (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 ani CYP3A5); nie oczekuje się również, by guanfacyna była induktorem izoenzymów CYP3A, CYP1A2 i CYP2B6.

Transportery

Jak wynika z badań *in vitro*, guanfacyna jest substratem dla OCT1 i OCT2, ale nie dla BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 ani MATE2. Guanfacyna nie jest inhibitorem BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ani MATE2K, ale jest inhibitorem MATE1 i może być inhibitorem OCT1 w przypadku, gdy osiągnięte zostanie maksymalne stężenie w żyłach wrotnej.

Eliminacja

Guanfacyna jest eliminowana przez nerki na drodze filtracji i aktywnego wydalania, jak również przez wątrobę. W aktywnym wydalaniu nerkowym pośredniczy białko transportujące OCT2. Co najmniej 50% eliminacji guanfacyny przypada na klirens wątrobowy. Wydalanie poprzez nerki stanowi główną ścieżkę eliminacji (80%), z czego substancja czynna w postaci niezmienionej odpowiada za 30% odzyskanej radioaktywności w moczu. Główne metabolity obecne w moczu to glukuronid 3-hydroksy-guanfacyny, dihydrodiol guanfacyny, siarczan 3-hydroksy-guanfacyny. Okres półtrwania w fazie eliminacji guanfacyny wynosi w przybliżeniu 18 godzin.

Farmakokinetyka guanfacyny jest podobna u dzieci (w wieku od 6 do 12 lat) i młodzieży (w wieku od 13 do 17 lat) z zespołem ADHD, a także u dorosłych zdrowych ochotników.

Szczególne grupy pacjentów

Nie przeprowadzono żadnych badań guanfacyny u dzieci poniżej 6. roku życia z zespołem ADHD.

Ekspozycja ogólnoustrojowa guanfacyny jest podobna u mężczyzn i u kobiet, zakładając taką samą dawkę w mg/kg mc.

Nie przeprowadzono oficjalnych badań farmakokinetyki guanfacyny ze względu na rasę. Nie ma dowodów, aby pochodzenie etniczne wpływało w jakikolwiek sposób na farmakokinetykę guanfacyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W trwających 78 tygodni badaniach na myszach, z zastosowaniem dawek do 10 mg/kg mc./dobę, nie zaobserwowano działania rakotwórczego guanfacyny. Znaczny wzrost częstości występowania gruczolaków w obrębie wysepek Langerhansa obserwowano u samców szczurów, którym podawano guanfacynę w dawce 5 mg/kg mc./dobę przez 102 tygodnie. Zjawisko to nie występowało jednak u samic szczurów. Nie wiadomo, czy spostrzeżenie to ma znaczenie kliniczne.

Guanfacyna nie wykazywała genotoksyczności w różnych modelach badawczych, włącznie z testem Ames oraz testem aberracji chromosomowych *in vitro*.

Toksyczność ogólna obserwowana u zwierząt (szczur, pies) po podaniu guanfacyny obejmowała wydłużenie nieskorygowanego odstępu QT (serce), zanikowe zapalenie śledziony oraz zmniejszenie liczby leukocytów, wpływ na czynność wątroby – włącznie z podwyższonym stężeniem bilirubiny i aminotransferazy alaninowej (AlAT), podrażnienie i zapalenie jelit, podwyższone stężenie kreatyniny i azotu mocznikowego we krwi (nerki), zmętnienie rogówki (oko) występujące jedynie u szczura i myszy, infiltracja makrofagów pęcherzykowych z zapaleniem płuc oraz zmniejszona spermatogeneza.

Nie zaobserwowano żadnych działań niepożądanych w badaniu wpływu na płodność u samic szczura,

z zastosowaniem dawek maksymalnych 22 razy większych niż dawka maksymalna zalecana u ludzi, przeliczonych na podstawie mg/m².

Wpływ na płodność samców obserwowano dla dawki 8 mg/kg mc./dobę, najniższej testowanej dawki, odpowiadającej 10,8 razy maksymalnej zalecanej dawki dla człowieka, wynoszącej 0,12 mg/kg mc., w przeliczeniu na mg/m². Ze względu na brak odpowiednich danych toksykokinetycznych porównanie do ekspozycji w praktyce klinicznej u ludzi nie było możliwe.

Wykazano szkodliwy wpływ guanfacyny na rozwój płodu i zarodka u myszy i szczurów (NOAEL 0,5 mg/kg mc./dobę) oraz u królików (NOAEL 3,0 mg/kg mc./dobę) w przypadkach występującej toksyczności u matek. Ze względu na brak odpowiednich danych toksykokinetycznych, porównanie do ekspozycji w praktyce klinicznej u ludzi nie było możliwe.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Hypromeloza (2208)
Celuloza mikrokryształiczna
Krzemionka koloidalna, bezwodna
Laktoza jednowodna
Powidon K30
Krospowidon (typu A)
Kopolimer kwasu metakrylowego i akrylanu etylu (typu A)
Sodu laurylosiarczan
Polisorbat 80
Kwas fumarowy
Glicerolu dibehenian

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

30 miesięcy

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak specjalnych zaleceń dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blister PVC/PVDC/folia aluminiowa

Paxneury 1 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: Wielkość opakowań produktu – 28 tabletek

Paxneury 2 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: Wielkość opakowań produktu – 28 tabletek

Paxneury 3 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: Wielkości opakowań produktu: 28 tabletek

Paxneury 4 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: Wielkość opakowań produktu – 28 tabletek

Paxneury 5 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: Wielkość opakowań produktu – 28 tabletek

Paxneury 6 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: Wielkość opakowań produktu – 28 tabletek

Paxneury 7 mg tabletki o przedłużonym uwalnianiu: Wielkość opakowań produktu – 28 tabletek

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu:

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

