

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlilik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ARİSLOW ER 1 mg Uzatılmış Salımlı Tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Her bir uzatılmış salımlı tablet 1 mg guanfasine eşdeğer guanfasin hidroklorür içerir.

#### Yardımcı maddeler:

Ludipress (laktoz monohidrat [inek sütü kaynaklı] içerir).....11.252 mg

Yardımcı maddeler için bölüm 6.1' e bakınız.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Uzatılmış salımlı tablet

Beyaz-beyazımsı, bir yüzü "1MG" yazılı, yuvarlak tablet

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1. Terapötik endikasyonlar

ARİSLOW ER, uyarıcı ilaçların uygun olmadığı, tolere edilemediği veya etkisiz kaldığı 6-17 yaş arası çocuk ve adolesanlarda dikkat eksikliği hiperaktivite bozukluğunun (DEHB) tedavisinde endikedir.

ARİSLOW ER, tipik olarak psikolojik, eğitsel ve sosyal tedbirleri de içeren kapsamlı DEHB tedavi programının kapsamında kullanılmalıdır.

#### 4.2. Pozoloji ve uygulama şekli

Çocuk ve/veya adolesanlardaki davranışsal bozukluklarda, tedavi uygun bir uzmanın gözetiminde başlatılmalıdır.

Tedavi öncesi tarama:

Reçete yazılmadan önce, somnolans ve sedasyon, hipotansiyon ve bradikardi, QT uzama aritmi ve kilo artışı / obezite riski yüksek olan hastaları tespit etmek için bir başlangıç değerlendirmesi yapılmalıdır. Bu değerlendirme kan basıncı ve kalp atımı dahil olmak üzere hastanın kardiyovasküler durumuna yönelik olmalıdır ve eşzamanlı alınan ilaçların kapsamlı öyküsü, geçmişteki veya şu anki komorbid tıbbi ve psikiyatrik bozukluk veya semptomlar, ailede ani kardiyak/açıklanamayan ölüm öyküsü ve büyüme grafiğine tedavi öncesi boy ve kilo değerlerinin doğru kaydı belgelenmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

## Pozoloji/ Uygulama sıklığı ve süresi:

Klinik iyileşme ve birçok klinik olarak anlamlı advers reaksiyonun (senkop, hipotansiyon, bradikardi, somnolans ve sedasyon) riski, doz ve maruziyet ile ilişkili olduğundan ARİSLOW ER tedavisine başlarken dikkatli doz titrasyonu ve takibi gerekmektedir. Özellikle tedavinin ilk zamanlarında veya doz artışlarında somnolans ve sedasyon yaşanabileceği hastalara belirtilmelidir. Somnolans ve sedasyon durumlarının klinik olarak endişe uyandırıcı ya da persistan olduğuna karar verilirse, dozun azaltılması veya ilacın kesilmesi düşünülmelidir.

Tüm hastalar için önerilen başlangıç dozu, günde bir kez oral yolla alınan 1 mg guanfasindir.

İlacın dozu haftada 1 mg'ı aşmayacak artışlarla düzenlenebilir. Hastanın verdiği yanıt ve tolerabilitesine bağlı olarak doz kişiselleştirilmelidir.

Hastanın ARİSLOW ER'ye verdiği yanıt ve tolerabilitesine bağlı olarak, önerilen idame dozu aralığı 0,05-0,12 mg/kg/gün'dür. Çocuk ve adolesanlar için önerilen doz titrasyonu aşağıda verilmiştir (bkz. Tablo 1 ve 2). Doz, ilk dozdan sonra haftalık aralıklarla yanıtın klinik değerlendirmesi ve tolerabilitesine bağlı olarak, ağırlığa göre ayarlanmış önerilen optimal doz aralığındaki tolere edilen maksimum doza ayarlanabilir (artırılabilir veya azaltılabilir).

### Titrasyon sırasında izlem

Doz titrasyonu sırasında somnolans ve sedasyon, hipotansiyon ve bradikardi belirti ve semptomları haftalık olarak izlenmelidir.

### Devam eden izlem

Tedavinin ilk yılında hasta en az 3 ayda bir aşağıdakiler açısından değerlendirilmelidir:

- Aşağıdaki belirti ve semptomlar:
  - o somnolans ve sedasyon
  - o hipotansiyon
  - o bradikardi
- kilo artışı / obezite riski

Bu dönem boyunca klinik değerlendirmenin yapılması önerilmektedir. Ardından, tüm doz ayarlamalarından sonra izleme sıklığı artırılarak 6 ay boyunca izleme faaliyetleri devam ettirilmelidir (bkz. Bölüm 4.4).

Tablo 1

6-12 Yaşlarındaki Çocuklar için Doz Titrasyon Planı				
Kilo Grubu	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta
25 kg ve üstü Maksimum Doz= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tablo 2

Adolesanlar için (13-17 Yaş) Doz Titrasyon Planı							
Kilo Grubu <sup>a</sup>	1. Hafta	2. Hafta	3. Hafta	4. Hafta	5. Hafta	6. Hafta	7. Hafta
34-41,4 kg Maksimum Doz= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5-49,4 kg Maksimum Doz= 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5-58,4 kg Maksimum Doz= 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg ve üstü Maksimum Doz= 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4mg	5 mg	6 mg	7 mg <sup>b</sup>

<sup>a</sup>Adolesan hastaların ağırlığı en az 34 kg olmalıdır.

<sup>b</sup>58,5 kg ve üzeri adolesanlar, 6 mg/gün dozunda minimum 1 haftalık tedavi tamamlanıp hastanın tolerabilitesi ve ilaç etkililiği hekim tarafından kapsamlı şekilde incelendikten sonra 7 mg/gün'lük doza titre edilebilir.

Uzun dönemler boyunca (12 ay üzeri) guanfasin kullanmayı tercih eden hekimler, ilk yıl boyunca 3 ayda bir ve daha sonra ise klinik değerlendirmeye göre yılda en az 1 kere guanfasinin yararını tekrar değerlendirmeli (bkz. bölüm 4.4) ve tercihen okul tatili zamanlarında, hastanın ilaç tedavisi almadan gösterdiği işlevselliği değerlendirmek için ilaçsız deneme süreleri uygulamayı düşünmelidir.

#### *Aşağı titrasyon ve ilacın kesilmesi*

Hastalar/bakıcılar, doktorlarına danışmadan guanfasin kullanımını kesmeme konusunda bilgilendirilmelidir.

ARİSLOW ER kesilirken, her 3 - 7 günde bir maksimum 1 mg olacak şekilde azaltılmalıdır ve potansiyel yoksunluk etkilerini minimize etmek amacıyla özellikle kan basıncı ve kalp atım hızındaki artış açısından kan basıncı ve nabız izlenmelidir (bakınız bölüm 4.4).

İdame etkililik çalışmasında, guanfasin'den plaseboya geçişte, 7/158 (%4.4) denek, kan basıncında 5 mmHg üzeri değerlere artış ile karşılaşmıştır ve ayrıca yaş, cinsiyet ve boy için 95. Persentil üzerindedir (bakınız bölüm 4.8 ve 5.1).

Bu potansiyel yoksunluk etkilerinin minimize edilmesi için ilacın kesildiği dönemlerde ARİSLOW ER dozunun yavaş yavaş azaltılması önerilir.

#### *Unutulan doz*

İlaç alımının unutulması durumunda ertesi gün ARİSLOW ER kullanımına devam edilebilir. Art arda iki veya daha fazla doz unutulduğu takdirde, hastanın guanfasin tolerabilitesine göre tekrar titrasyon yapılması önerilir.

#### *Diğer guanfasin formülasyonlarından geçiş*

Farklı farmakokinetik profiller sebebiyle, çabuk salımlı guanfasin tabletler mg/mg bazında değiştirilmemelidir.

#### **Uygulama şekli:**

Oral kullanım.

ARİSLOW ER, günlük olarak sabah ya da akşam bir kez alınır. Guanfasinin salım hızını artırdığı için ARİSLOW ER yutulmadan önce ezilmemeli, çiğnenmemeli veya kırılmamalıdır. Tedavi yalnızca sorunsuz şekilde tableti yutabilen çocuklara önerilmektedir.

ARİSLOW ER aç veya tok karına alınabilir ancak maruziyeti artırması sebebiyle yüksek derecede yağlı yiyeceklerle birlikte uygulanmamalıdır (bkz. Bölüm 5.2).

ARİSLOW ER greyfurt suyuyla birlikte alınmamalıdır (bkz. Bölüm 4.5).

## **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

### **Böbrek yetmezliği:**

Guanfasin karaciğer ve böbrekler tarafından temizlenmektedir ve bozulmamış tıbbi ürünün yaklaşık %30'u idrar yoluyla atılmaktadır. Şiddetli böbrek fonksiyon bozukluğu görülen hastalarda (GFR 29-15 ml/dk), son evre böbrek hastalığı görülen hastalarda (GFR<15 ml/dk) veya diyaliz gerektiren hastalarda dozun azaltılması gerekebilir. Çocuk hastalarda (6-17 yaşlarındaki çocuk ve adolesanlar) böbrek fonksiyon bozukluğunun guanfasinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

### **Karaciğer yetmezliği:**

Guanfasin karaciğer ve böbrekler tarafından temizlenmektedir ve guanfasin klerensinin en az %50'si karaciğer yoluyla meydana gelmektedir. Farklı derecelerde karaciğer fonksiyon bozukluğu görülen hastalarda dozun azaltılması gerekebilir. Çocuk hastalarda (6-17 yaşlarındaki çocuk ve adolesanlar) karaciğer fonksiyon bozukluğunun guanfasinin farmakokinetiği üzerindeki etkisi değerlendirilmemiştir.

### **Pediyatrik popülasyon:**

6 yaşın altındaki çocuklarda güvenliliği ve etkililiği incelenmediği için 6 yaşın altındaki çocuklarda ARİSLOW ER kullanılmamalıdır.

### **Geriyatrik popülasyon:**

Yetişkin ve yaşlı DEHB hastaları için guanfasinin güvenliliği ve etkililiği kanıtlanmamıştır ve bu yüzden bu grup tarafından kullanılmamalıdır.

### **CYP3A4 ve CYP3A5 inhibitörleri / indükleyicileri ile tedavi edilen hastalar:**

Birlikte alınması durumunda, CYP3A4/5 inhibitörlerinin guanfasinin farmakokinetiği üzerinde anlamlı bir etkisinin olduğu gösterilmiştir. Orta seviyeli/güçlü CYP3A4/5 inhibitörlerinin (örneğin ketokonazol, greyfurt suyu) veya güçlü CYP3A4 indükleyicilerin (örneğin karbamazepin) birlikte kullanımı durumunda doz ayarlaması yapılması önerilir (bkz. Bölüm 4.5).

Güçlü ve orta seviyeli CYP3A inhibitörlerinin birlikte kullanımı durumunda, guanfasin dozunda %50 azaltma yapılması önerilir. Etkileşim etkisinin değişkenliği sebebiyle, daha ileri doz titrasyonu yapılması gerekebilir (yukarıya bakınız). Guanfasin güçlü enzim indükleyicileri ile kombine edildiğinde, gerekirse dozun maksimum günlük 7 mg'a kadar (bkz. bölüm 4.2) artırılması için tekrar titrasyon düşünülebilir. İndüksiyon tedavisi sona erdiği takdirde, sonraki haftalarda guanfasin dozunu azaltmak için tekrar titrasyon yapılması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.5).

## **4.3. Kontrendikasyonlar**

Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelerin herhangi birine aşırı duyarlılık.

#### 4.4. Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Hipotansiyon, bradikardi ve senkop

ARİSLOW ER senkop, hipotansiyon ve bradikardiye yol açabilmektedir. Senkop, ciddi hasara yol açabilecek düşme ve kaza riski taşımaktadır (bkz. bölüm 4.8 ve 4.7).

Tedaviye başlamadan önce, kalp atım hızı ve kan basıncı parametreleri dâhil olmak üzere hastanın kardiyovasküler durumu, ani kardiyak ölüm/açıklanamayan ölüm aile öyküsü değerlendirilerek hipotansiyon, bradikardi ve QT uzaması/ aritmi riski yüksek olan hastalar tespit edilmelidir. Klinik değerlendirmeler de dikkate alınarak, doz titrasyonu ve stabilizasyonu sırasında haftalık olarak ve ilk yıl boyunca en az 3 ayda bir kalp atım hızı ve kan basıncı izlenmelidir. Ardından, doz ayarlamalarından sonra izleme sıklığı artırılarak 6 ay boyunca izleme faaliyetleri devam ettirilmelidir.

Hipotansiyon, kalp bloğu, bradikardi veya kardiyovasküler hastalık öyküsü bulunan ya da senkop veya hipotansiyon, ortostatik hipotansiyon, bradikardi veya dehidratasyon gibi senkopa yatkınlığa yol açan bir hastalık öyküsü bulunan hastalara ARİSLOW ER tedavisi uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Aynı zamanda, antihipertansif veya kan basıncını ya da kalp atım hızını düşüren ya da senkop riskini artıran diğer tıbbi ürünleri eşzamanlı olarak kullanan hastalara ARİSLOW ER tedavisi uygulanırken dikkatli olunmalıdır. Hastalar bol sıvı tüketmeleri konusunda uyarılmalıdır.

Bırakma sonrası kan basıncı ve kalp hızındaki yükselme

ARİSLOW ER'nin bırakılmasının ardından kan basıncı ve nabız artabilir. Pazarlama sonrası deneyimlerde, ARİSLOW ER'nin ani kesilmesi üzerine çok seyrek olarak hipertansif ensefalopati bildirilmiştir (bkz. Bölüm 4.8). Bırakma sonrası kan basıncındaki artış riskini en aza indirmek amacıyla, toplam günlük doz her 3 – 7 günde bir, 1 mg'ı aşmayacak şekilde azaltılmalıdır (bkz. Bölüm 4.2). ARİSLOW ER'yi bırakırken veya dozunu azaltırken kan basıncı ve nabız izlenmelidir.

QTc aralığı

Faz II-III randomize çift kör monoterapi çalışmalarında, QTc aralığı uzamasında başlangıca göre artış şeklinde kaydedilen değişikliğin Friedericia düzeltmesinden ve Bazett düzeltmesinden sonra 60 ms'den büyük olduğu ilgili artışlar, plasebo hastalarında sırasıyla 0 (%0,0) ve 2 (%0,3), ARİSLOW ER hastalarında sırasıyla 1 (%0,1) ve 1 (%0,1) olarak bulunmuştur. Bu bulgunun klinik önemi belli değildir.

QT uzaması geçmişi bulunan, torsade de pointes (örneğin kalp bloğu, bradikardi, hipokalemi) risk faktörleri bulunan hastalara ya da QT aralığını uzattığı bilinen tıbbi ürünleri kullanan hastalara guanfasin reçete edilirken dikkatli olunmalıdır. Bu hastalar, klinik değerlendirmelere göre daha ileri kardiyak değerlendirmeye tabi tutulmalıdır (bkz. bölüm 4.8).

Sedasyon ve somnolans

ARİSLOW ER, ağırlıklı olarak tedavi başlangıcında somnolans ve sedasyona yol açabilir ve bu durumlar tipik olarak 2-3 hafta ve bazı durumlarda daha uzun sürebilir. Bu yüzden, klinik değerlendirmeler de dikkate alınarak, doz titrasyonu ve stabilizasyonu sırasında haftalık olarak (bkz. bölüm 4.2) ve ilk yıl boyunca 3 ayda bir hastaların yakından izlenmesi önerilir. ARİSLOW ER başka santral etkili depresanlarla (örneğin alkol, sedatifler, fenotiyazinler, barbitüratlar veya benzodiyazepinler) kullanılmadan önce, ek sedatif etki potansiyeli değerlendirilmelidir.

ARİSLOW ER kullanıldığı sırada hastalar alkol kullanmamalıdır. Hastalar, ARİSLOW ER tedavisine nasıl yanıt verdiklerini öğrenene kadar iş makinesi, bisiklet ve araç kullanmamaları konusunda uyarılmalıdır (bkz. bölüm 4.7).

#### İntihar düşüncesi

DEHB tedavisi sırasında ortaya çıkan intihar düşüncesi ya da davranışı gösteren hastalar, derhâl hekimleri tarafından değerlendirilmelidir. Altta yatan psikiyatrik hastalığın tedavisi gerekebileceği gibi DEHB tedavi programında yapılabilecek olası değişikliklerde dikkatli olunmalıdır.

#### Boy, kilo ve Vücut Kütle İndeksi (VKİ) üzerindeki etkiler

ARİSLOW ER tedavisi alan çocuk ve adolesanların Vücut Kütle İndeksi'nde artış görülebilir. Bu yüzden, tedavinin başlangıcından önce ve daha sonra klinik değerlendirmeler de dikkate alınarak ilk yıl boyunca 3 ayda bir boy, kilo ve VKİ izlenmelidir.

Ardından, tüm doz ayarlamalarından sonra izleme sıklığı artırılarak 6 ay boyunca hasta izlenmeye devam edilmelidir.

#### Yardımcı maddeler

ARİSLOW ER, laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı) içerir. Nadir kalıtsal galaktoz intoleransı, Lapp laktaz yetmezliği ya da glukoz-galaktoz malabsorpsiyonu problemi olan hastaların bu ilacı kullanmamaları gerekir.

### **4.5. Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

ARİSLOW ER, CYP3A4/5 inhibitörleri veya indükleyicileri ile birlikte kullanıldığında, guanfasinin plazma konsantrasyonları yükselebilir ya da düşebilir ve bu da potansiyel olarak ARİSLOW ER'nin etkililiği ve güvenliliğini etkilemektedir. ARİSLOW ER, eş zamanlı olarak alınan CYP3A4/5 yoluyla metabolize edilen, tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarını artırabilmektedir (bkz. bölüm 4.2, 4.4 ve 5.2).

Guanfasin OCT1'in in vitro substratıdır. OCT1'i inhibe eden ilaçlar ile olası ilaç etkileşimleri göz ardı edilemez.

Guanfasin, MATE1'in in-vitro inhibitörüdür ve MATE1 inhibisyonunun klinik önemi göz ardı edilemez. Guanfasin ile MATE1 substratlarının beraber verilimi, bu tıbbi ürünlerin plazma konsantrasyonlarında artışla sonuçlanabilir. İlave olarak, in vitro çalışmalara dayanarak guanfasin, maksimal portal ven konsantrasyonlarında OCT1'in inhibitörü olabilir. Guanfasin ile benzer  $T_{maks}$ 'ı (örn., metformin) olan OCT1 substratların beraber verilimi, bu tıbbi ürünlerin  $C_{maks}$ 'ında artışlarla sonuçlanabilir.

ARİSLOW ER, sedasyon, hipotansiyon veya QT uzamasına yol açtığı bilinen diğer ürünlerle birlikte alındığında, farmakodinamik etkisinde ilave etki olabilir (bkz. bölüm 4.4).

Erişkinler ile tüm ilaç-ilaç etkileşim çalışmaları yürütülmüştür, bununla birlikte belirtilen pediyatrik yaş aralığında da benzer sonuçların alınması beklenmektedir.

#### QT Uzatan tıbbi ürünler

Guanfasin kalp atım hızında düşüşe yol açmaktadır. Guanfasin'in kalp atım hızı üzerindeki

etkisi düşünülürken, ARİSLOW ER'nin QT uzatan tıbbi ürünlerle birlikte kullanılması genel olarak tavsiye edilmemektedir (bkz. bölüm 4.4).

#### CYP3A4 ve CYP3A5 inhibitörleri

Ketokonazol ve diğer orta seviyeli ve güçlü CYP3A4/5 inhibitörleri alan hastalara ARİSLOW ER uygulanırken dikkatli olunmalıdır, bu durumda önerilen doz aralığında ARİSLOW ER dozunun azaltılması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2). ARİSLOW ER'nin orta seviyeli ve güçlü CYP3A4/5 inhibitörlerle birlikte alınması, plazma guanfasin konsantrasyonlarını ve hipotansiyon, bradikardi ve sedasyon gibi advers reaksiyon riskini yükseltmektedir. Ketokonazol ile birlikte verildiğinde, guanfasin maruziyetinin oranı ve boyutunda önemli bir artış görülmüştür; guanfasin pik plazma konsantrasyonları ( $C_{maks}$ ) ve maruziyet (AUC) sırasıyla 2 ve 3 kat artmıştır. Diğer CYP3A4/5 inhibitörlerinde benzer etkiler görülebilir; orta seviyeli ve güçlü CYP3A4/5 inhibitörü örnekleri için tablo 3'e bakınız. Liste hepsini kapsamamaktadır.

#### CYP3A4 indükleyiciler

Hastalar CYP3A4 indükleyici ile birlikte ARİSLOW ER aldığıında, ARİSLOW ER dozunun önerilen doz aralığında artırılması önerilmektedir (bkz. bölüm 4.2). CYP3A4 indükleyici olan rifampin ile birlikte uygulandığında, guanfasin maruziyetinin oranı ve boyutunda anlamlı bir azalma görülmüştür. Guanfasinin pik plazma konsantrasyonları ( $C_{maks}$ ) ve maruziyeti (AUC), sırasıyla %54 ve %70 oranında azalmıştır. Diğer CYP3A4 indükleyicilerde benzer etkiler görülebilir; CYP3A4/5 indükleyici örnekleri için tablo 3'e bakınız. Bu liste hepsini kapsamamaktadır.

Tablo 3

<b>Orta Seviyeli CYP3A4/5 inhibitörleri</b>	<b>Güçlü CYP3A4/5 inhibitörleri</b>	<b>CYP3A4 indükleyiciler</b>
Aprepitant	Boseprevir	Bosentan
Atazanavir	Kloramfenikol	Karbamazepin
Siprofloksazin	Klaritromisin	Efavirenz
Krizotinib	İndinavir	Etravirin
Diltiazem	İtrakonazol	Modafinil
Eritromisin	Ketokonazol	Nevirapin
Flukonazol	Posakonazol	Okskarbazepin
Fosamprenavir	Ritonavir	Fenobarbital
İmatinib	Sakinavir	Fenitoin
Verapamil	Subokson	Primidon
Greyfurt suyu	Telaprevir	Rifabutin
	Telitromisin	Rifampisin
		Sarı kantaron

*Daha fazla dozaj önerileri için bölüm 4.2'ye bakınız*

#### Valproik asit

ARİSLOW ER ve valproik asidin birlikte alınması, yüksek valproik asit konsantrasyonlarına yol açabilmektedir. Hem guanfasinin hem de valproik asidin glukuronidasyon ile metabolize edilmesi kompetitif bir inhibisyona neden olabilmesine rağmen, bu etkileşimin mekanizması

bilinmemektedir. ARİSLOW ER, valproik asit ile birlikte uygulandığında, hastalar potansiyel ek santral sinir sistemi (SSS) etkileri yönünden izlenmelidir ve serum valproik asit konsantrasyonlarının izlenmesi düşünülmelidir. Birlikte kullanıldığında, valproik asit ve ARİSLOW ER'nin dozları ayarlanabilmektedir.

#### Antihipertansif tıbbi ürünler

Hipotansiyon ve senkop gibi potansiyel ek farmakodinamik etkiler sebebiyle, ARİSLOW ER antihipertansif tıbbi ürünlerle birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

#### SSS depresan tıbbi ürünler

Sedasyon ve somnolans gibi potansiyel ek farmakodinamik etkiler sebebiyle, ARİSLOW ER SSS depresan tıbbi ürünlerle (örneğin alkol, sedatifler, hipnotikler, benzodiyazepinler, barbitüratlar ve antipsikotikler) birlikte kullanıldığında dikkatli olunmalıdır.

#### Oral Metilfenidat

Yapılan bir ilaç etkileşim çalışmasında, guanfasin veya Ozmotik Salımlı Oral Sistem (OROS)-metilfenidat HCl uzatılmış salımın, birlikte alınan diğer tıbbi ürünlerin farmakokinetiği üzerinde etkisi olmadığı tespit edilmiştir.

#### Lisdeksamfetamin dimesilat

Yapılan bir ilaç etkileşim çalışmasında, guanfasin'in, lisdeksamfetamin dimesilat ile kombinasyon halinde uygulanması guanfasin maksimum plazma konsantrasyonlarında %19 artışa yol açarken, maruziyet (AUC) %7 artış göstermiştir. Bu küçük değişikliklerin klinik olarak anlamlı olması beklenmemektedir. Bu çalışmada, guanfasin ile lisdeksamfetamin dimesilat kombinasyonundan sonra, d-amfetamin maruziyeti üzerinde hiçbir etki gözlemlenmemiştir.

#### Gıda etkileşimleri

Yüksek yağ içerikli yemeklerin guanfasin emiliminde anlamlı bir etkisi olduğu kanıtlandığı için, maruziyetin artması sebebiyle ARİSLOW ER yüksek yağ içerikli yemeklerle birlikte alınmamalıdır.

### **Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:**

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır. 18 yaşın üstündeki erişkinlerde işe yarayıp yaramadığı ve güvenli olup olmadığı bilinmediği için ARİSLOW ER 18 yaşın üstündeki erişkinlerde kullanılmamalıdır.

### **Pediyatrik popülasyon:**

Hiçbir etkileşim çalışması yapılmamıştır. 6 yaşın altındaki çocuklarda işe yarayıp yaramadığı ve güvenli olup olmadığı bilinmediği için ARİSLOW ER 6 yaşın altındaki hasta çocuklarda kullanılmamalıdır.

## **4.6. Gebelik ve laktasyon**

### **Genel tavsiye**

Gebelik kategorisi B'dir.

## **Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)**

ARİSLOW ER'nin hamilelik sırasında ve doğum kontrolü kullanmayan ve çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar tarafından kullanılması önerilmemektedir.

### **Gebelik dönemi**

Hamile kadınlarda guanfasin kullanımına ilişkin veriler mevcut değildir veya sınırlıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üreme toksisitesinin bulunduğunu göstermiştir (bkz. Bölüm 5.3). İnsanlara yönelik potansiyel risk bilinmemektedir.

Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

### **Laktasyon dönemi**

Guanfasin ve metabolitlerinin insan sütüyle atılıp atılmadığı bilinmemektedir. Hayvanlardan elde edilen farmakodinamik ve toksikolojik veriler, guanfasin ve metabolitlerinin süt ile atıldığını göstermektedir (bkz. Bölüm 5.3). Emzirmenin durdurulup durdurulmayacağına ya da ARİSLOW ER tedavisinin durdurulup durdurulmayacağına/tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağına ilişkin karar verilirken, emzirmenin çocuk açısından faydası ve ARİSLOW ER tedavisinin emziren anne açısından faydası dikkate alınmalıdır. Bu yüzden, emzirilen bebeklerin taşıdığı risk dışlanamamaktadır.

Emzirmenin bebek üzerindeki yararları ve tedavinin kadın üzerindeki yararları hesaba katılarak bebek emzirmenin ya da ARİSLOW ER tedavisinin kesilip kesilmeyeceğine dair bir karar alınmalıdır.

### **Üreme yeteneği / Fertilite**

İnsanlarda guanfasin kullanımının fertilite üzerindeki etkilerine ilişkin veriler mevcut değildir ya da sınırlıdır.

Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalarda erkek fertilitasını etkilediği tespit edilmiştir (bkz. bölüm 5.3).

## **4.7. Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler**

ARİSLOW ER sersemliğe ve somnolansa yol açabilmektedir. Bu etkiler ağırlıklı olarak tedavi başlangıcında görülmekte ve tedavi devam ettikçe sıklığı azalabilmektedir. Aynı zamanda senkop gözlemlenmiştir. Bu durumun araç, makine ve bisiklet kullanma becerisi üzerinde orta-şiddetli bir etkisi olabilir. Hastalar bu olası etkiler konusunda uyarılmalı ve etkilenmeleri halinde bu faaliyetleri kesmeleri belirtilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

## **4.8. İstenmeyen etkiler**

Guanfasin ile yapılan kontrollü, çift kör ve açık etiketli klinik çalışmalardan elde edilen veri kümesinde en sık bildirilen advers reaksiyonlar (çok yaygın) arasında somnolans (%40,6), baş ağrısı (%27,4), yorgunluk (%18,1), üst karın ağrısı (%12,0) ve sedasyon (%10,2) görülmüştür.

Yaygın olarak bildirilen ciddi advers reaksiyonlar arasında hipotansiyon (%3,2), kilo artışı (%2,9), bradikardi (%1,5) ve senkop (yaygın değil) (%0,7) yer almaktadır. Somnolans ve sedasyon advers reaksiyonları, ağırlıklı olarak tedavi başlangıcında görülmüş ve genellikle 2-3 hafta ve bazı durumlarda daha uzun sürdüğü tespit edilmiştir.

#### Advers reaksiyon listesi

Aşağıdaki tabloda klinik çalışmalara ve spontan bildirimlere dayalı olarak tüm advers reaksiyonlar gösterilmektedir. Pazarlama sonrası deneyimle bağlantılı tüm advers reaksiyonlar *italik* yazılmıştır.

Kullanılan sıklık terminolojisinde aşağıdaki tanımlar geçerlidir:

Çok yaygın ( $\geq 1/10$ )

Yaygın ( $\geq 1/100$  ila  $< 1/10$ )

Yaygın olmayan ( $\geq 1/1.000$  ila  $< 1/100$ )

Seyrek ( $\geq 1/10.000$  ila  $< 1/1.000$ )

Çok seyrek ( $< 1/10.000$ )

Bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

<b>Tablo 4. Guanfasin ile Bildirilen Advers İlaç Reaksiyonları</b>	
<b>Sistem/Organ Sınıfı</b> Advers İlaç Reaksiyonu	<b>İnsidans Kategorisi</b>
<b>Bağıışıklık sistemi hastalıkları</b>	
Aşırı duyarlılık	Yaygın değil
<b>Metabolizma ve beslenme hastalıkları</b>	
İştah azalması	Yaygın
<b>Psikiyatrik hastalıklar</b>	
Depresyon	Yaygın
Anksiyete	Yaygın
Duygudurum labilitesi	Yaygın
İnsomni	Yaygın
Orta insomni	Yaygın
Kabus	Yaygın
Ajitasyon	Yaygın değil
Halüsinasyon	Yaygın değil
<b>Sinir sistemi hastalıkları</b>	
Somnolans	Çok yaygın
Baş ağrısı	Çok yaygın
Sedasyon	Yaygın
Sersemlik hissi	Yaygın
Letarji	Yaygın

Konvülsiyon	Yaygın değil
Senkop/bilinç kaybı	Yaygın değil
Postural baş dönmesi	Yaygın değil
Hipersomni	Seyrek
<b>Kardiyak hastalıkları</b>	
Bradikardi	Yaygın
I. derece atriyoventriküler blok	Yaygın değil
<i>Taşikardi</i>	<i>Yaygın değil</i>
Sinüzal aritmi	Yaygın değil
<b>Vasküler hastalıkları</b>	
Hipotansiyon	Yaygın
Ortostatik hipotansiyon	Yaygın
Solukluk	Yaygın değil
Hipertansiyon	Seyrek
<i>Hipertansif ensefalopati</i>	<i>Çok seyrek</i>
<i>Raynaud fenomeni</i>	<i>Bilinmiyor</i>
<b>Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıkları</b>	
Astım	Yaygın değil
<b>Gastrointestinal hastalıklar</b>	
Karın ağrısı	Çok yaygın
Kusma	Yaygın
İshal	Yaygın
Bulantı	Yaygın
Kabızlık	Yaygın
Karın/mide rahatsızlığı	Yaygın
Ağız kuruması	Yaygın
Dispepsi	Yaygın değil
<b>Deri ve deri altı dokusu hastalıkları</b>	
<i>Döküntü</i>	<i>Yaygın</i>
<i>Kaşınıtı</i>	<i>Yaygın değil</i>
<b>Böbrek ve idrar yolu hastalıkları</b>	
Enürezi	Yaygın
Polaküri	Yaygın değil
<b>Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıkları</b>	
Yorgunluk	Çok yaygın
İrritabilite	Yaygın
Asteni	Yaygın değil
Göğüs ağrısı	Yaygın değil
Kırgınlık	Seyrek
<b>Tetkikler</b>	
Kan basıncında düşüş	Yaygın
Kilo artışı	Yaygın
Kan basıncında artış	Yaygın değil
Kalp atım hızında düşüş	Yaygın değil
Alanin aminotransferaz artışı	Yaygın değil

### Seçilen advers reaksiyonların tanımı

*Somnolans /sedasyon, hipotansiyon, bradikardi ve senkop*

Guanfasin ile tedavi edilen tüm hastaların %40,6'sında somnolans, %10,2'sinde sedasyon görülmüştür. Guanfasin ile tedavi edilen tüm hastaların %1,5'inde bradikardi, %3,2'sinde hipotansiyon ve %0,7'sinde senkop görülmüştür. Somnolans / sedasyon ve hipotansiyon genellikle tedavinin ilk birkaç haftasında görülmüş ve daha sonra kademeli olarak düşmüştür.

*Boy, kilo ve vücut kütle indeksi (VKİ) üzerindeki etkiler*

Dikkatli kilo takibinde, çalışmada ARİSLOW ER alan çocuk ve adolesanlarda (yani, yıl boyunca haftada 7 gün tedavi) başlangıca kıyasla yaş ve cinsiyete göre normalleştirilmiş BMI persentilindeki ortalama değişiklik bir yılda 4,3 olarak bulunmuştur (başlangıç ve 12 aylık ortalama persentiller sırasıyla 68,3 ve 73,1'dir). Sonuç olarak, rutin izleme kapsamında tedavi başlangıcında, ilk yılda 3 ayda bir ve sonrasında 6 ayda bir büyüme çizelgesine devam edilerek klinik değerlendirmeler dikkate alınarak boy, kilo ve VKİ izlenmelidir.

### *Kapsamlı QT/QTc Çalışması*

Sağlıklı gönüllüler ile yürütülen çift kör, randomize, plasebo ve aktif kontrollü çapraz çalışmada, 2 doz düzeyindeki (4 mg ve 8 mg) hızlı salımlı guanfasinin QT aralığı üzerindeki etkisi değerlendirilmiştir. Her iki dozda da ortalama QTc'de belirgin bir artış gözlemlenmiştir. Bu bulgunun bilinen bir klinik önemi söz konusu değildir.

Faz II-III randomize, çift kör monoterapi çalışmalarında, QTc aralığı uzamasında başlangıca göre artış şeklinde kaydedilen değişikliğin Friedericia düzeltmesinden ve Bazett düzeltmesinden sonra 60 ms'den büyük olduğu ilgili artışlar, plasebo grubunda sırasıyla 0 (%0,0) ve 2 (%0,3) ve ARİSLOW ER hastalarında 1 (%0,1) ve 1 (%0,1) olarak bulunmuştur. Bu bulgunun klinik önemi net değildir.

### Erişkin hastalar

ARİSLOW ER erişkin DEHB hastalarında incelenmemiştir.

### Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir ([www.titck.gov.tr](http://www.titck.gov.tr); e-posta: [tufam@titck.gov.tr](mailto:tufam@titck.gov.tr); tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

## **4.9. Doz aşımı ve tedavisi**

Doz aşımının belirti ve semptomları hipotansiyon, hipertansiyon başlangıcı, bradikardi, letarji ve solunum depresyonunu içermektedir. Önerilen günlük dozun 3 katı guanfasin doz aşımı hemodinamik instabilite ile ilişkilendirilmektedir. ARİSLOW ER doz aşımının tedavisi bu belirti ve semptomların izlenmesi ve tedavi edilmesini kapsamaktadır.

Letarji gelişen pediyatrik hastalar (6-17 yaş çocuk ve adolesanlar dahil), semptomların başlangıcının gecikme olasılığından dolayı koma, bradikardi ve hipotansiyon dâhil olmak üzere daha ciddi toksisite gelişimi için 24 saate kadar gözlem altında tutulmalıdır.

Yutulmasından kısa bir süre sonra, aşırı doz tedavisinde gastrik lavaj uygulanabilir. Emilimin sınırlandırılmasında aktif kömür yararlı olabilir. Klinik olarak anlamlı miktarlarda guanfasin (%2,4) diyalizlenememektedir.

## 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

### 5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Santral etkili gösteren antihipertansifler, antiadrenerjik ajanlar  
ATC kodu: C02AC02

#### Etki mekanizması

Guanfasin, selektif  $\alpha_{2A}$ -adrenerjik reseptör agonistidir ve  $\alpha_{2B}$  ve  $\alpha_{2C}$  alttiplerine kıyasla bu reseptör alt tipine 15-20 kat daha yüksek afinite gösterir. Guanfasin uyarıcı değildir. Guanfasinin DEHB'deki etki mekanizması tam olarak kanıtlanmamıştır. Preklinik araştırmalara göre guanfasin, alfa 2- adrenerjik reseptörlerde sinaptik noradrenalin iletiminin doğrudan modifikasyonu yoluyla prefrontal korteks ve bazal ganglionlardaki sinyalleri modüle etmektedir.

#### Farmakodinamik etkiler

Guanfasin bilinen bir antihipertansif maddedir. Guanfasin, alfa 2A-adrenerjik reseptörleri uyararak vazomotor merkezinden kalbe ve kan damarlarına giden sempatik sinir sinyallerini azaltmaktadır. Bu da periferik vasküler direnci, kan basıncını ve kalp atım hızını düşürmektedir.

#### Klinik etkililik ve güvenlilik

Çocuk ve adolesanlar (6-17 yaş) ile yürütülen 5 kontrollü çalışma, 6-17 yaşlarındaki çocuk ve adolesanlar ile yürütülen 3 kısa süreli kontrollü çalışma, 13-17 yaş arası adolesanlar ile yürütülen 1 kısa süreli kontrollü çalışma ve 6-17 yaş arası çocuk ve adolesanlar ile yürütülen 1 randomize ilacı bırakma çalışmasında guanfasinin DEHB tedavisindeki etkileri incelenmiştir ve bu çalışmaların hepsinde DEHB'ye ait DSM-IV-TR kriterleri karşılanmıştır. Hastaların çoğunluğu optimize edilmiş 0,05-0,12mg/kg/gün dozu almıştır.

Günde tek doz uygulamasının (çocuklar: 1-4 mg/gün, adolesanlar: 1-7 mg/gün) güvenliliğini ve etkililiğini değerlendirmek için yapılan pivotal Faz 3 SPD503-316 Çalışması'nda 6-17 yaş arasındaki 337 hasta değerlendirilmiştir. Bu 12 haftalık (6-12 yaş) veya 15 haftalık (13-17 yaş) randomize, çift kör, paralel grup, plasebo ve aktif referans (atomoksetin), doz titrasyon çalışmasında, araştırmacının DEHB Değerlendirme Ölçeği'ndeki (DEHB-RS) değerlendirmelerine göre, guanfasin DEHB semptomlarında plaseboya göre çok daha yüksek etkililik göstermiştir. DEHB Değerlendirme Ölçeği, DEHB'nin temel semptomlarının ölçümüdür. Primer sonlanım noktasına ilişkin sonuç Tablo 5'te sunulmuştur.

Tablo 5. SPD503-316 Çalışması birincil etkililik özeti: DEHB-RS-IV

Tedavi grupları	N	Başlangıç DEHB-RS-IV (SD)	Başlangıç değerine kıyasla değişiklik (SD)	Plasebo ile arasındaki fark (%95CI) Etki büyüklüğü	Yanıt verenler	Plasebo ile arasındaki fark (%95CI)
Guanfasin	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)
Atomoksetin	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)
Plasebo	111	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	Mevcut değil	%42,3	Mevcut değil

Sekonder sonlanım noktalarının sonuçları, primer sonlanım noktalarının sonuçlarıyla tutarlılık göstermiştir. Yanıt kriterlerini karşılayan hastaların oranı (DEHB-RS-IV Toplam Skorunda başlangıca kıyasla  $\geq$ %30 düşüş ve CGI-I değeri 1 veya 2) guanfasin için %64,3, atomoksetin için %55,4 ve plasebo için %42,3 olarak bulunmuştur. Guanfasin, WFIRS-P puanlarının da gösterdiği üzere öğrenme, okul ve aile işlevselliğinde de önemli bir gelişme sağlamıştır.

Ayrıca, DEHB tedavisinde guanfasinin etkililiği, güvenliliği ve tolerabilitesinin doğrulanması için (1-7 mg/gün) 13-17 yaşlarıdaki adolesanlar (n=314) ile 15 haftalık, çift kör, randomize, plasebo kontrollü doz optimizasyon çalışması (SPD503-312) yürütülmüştür. Guanfasin, plasebo alan kişilere kıyasla DEHB-RS-IV toplam skorunda daha büyük iyileşme göstermiştir. Sonlanım noktasında klinik global izlenim şiddet ölçeği (CGI-S) ile ölçüldüğü üzere, guanfasin ile tedavi edilen hastalar işlevsel sonuç açısından plaseboya kıyasla, istatistiksel olarak anlamlı düzeyde daha iyi koşullarda olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, WFIRS-P skorunun aile, okul ve öğrenme bölümlerinde plaseboya üstünlüğü (istatistiksel anlamlılık) saptanmamıştır.

Çalışma (SPD503-315), günde bir kez guanfasin doz uygulamasının (çocuklar: 1-4 mg/gün, adolesanlar: 1-7 mg/gün) DEHB tedavisinde etkililiği, güvenliliği ve tolerabilitesinin değerlendirilmesi için pediatrik hastalar (6-17 yaşlarıdaki çocuk ve adolesanlar dahil) ile yürütülen bir açık etiketli faz (13 haftaya kadar) ve ardından çift kör, plasebo kontrollü, randomize ilacı bırakma fazından (26 haftaya kadar) oluşan 41 haftalık uzun süre devam eden etkililik çalışmasıdır (açık etiketli fazda n=526 ve çift kör, randomize ilacı bırakma fazında n=315). Kümülatif tedavi başarısızlıkları ile ölçüldüğü üzere, DEHB hastası çocuk ve adolesanların tedavilerinin uzun süre boyunca devam ettirilmesinde guanfasin plasebodan üstün bulunmuştur (Guanfasin için %49,3, plasebo için %64,9, p=0,006). Tedavi başarısızlığı, çift kör başlangıç ziyaretindeki ilgili skorlara kıyasla, DEHB-RS-IV toplam skorunda  $\geq$ %50 artış ve CGI-S puanında  $\geq$ 2 skorluk artış olarak tanımlanmıştır. İşlevsellik değerlendirmesini içeren klinik global şiddet izlenimi şiddet ölçeği (CGI-S) ile yapılan ölçüme göre, çift kör tedavinin sonunda plasebo grubuna kıyasla, guanfasin grubunun daha büyük çoğunluğu normal veya mental hastalık sınırında olduğu görülmüştür. Bu çalışmada, WFIRS-P skorunun aile, okul ve öğrenme bölümlerinde plaseboya üstünlüğü (istatistiksel anlamlılık) sürekli olarak saptanmamıştır.

DEHB tedavisinde guanfasin etkililiğine yönelik benzer sonuçlar, pediatrik hastalar (6-17 yaşlarıdaki çocuk ve adolesanlar dahil) ile yürütülen 2 randomize, çift kör, plasebo kontrollü sabit dozlu (1-4 mg/gün aralığı) monoterapi çalışmalarında elde edilmiştir. ABD’de yürütülen SPD503-301 ve SPD503-304 çalışmaları sırasıyla 8 ve 9 haftalıktır. Her iki çalışmada da, DEHB Değerlendirme Ölçeği (DEHB-RS-IV) skorunda yapılan tedavi değerlendirmesinde başlangıca kıyasla son değerdeki değişiklikte guanfasin plaseboya kıyasla çok daha büyük iyileşme göstermiştir (LS ortalama aralığında plasebo ayarlı düşüş 5,4’ten 10,0’a, p<0,02).

Sabah ya da akşam olmak üzere günde bir doz guanfasinin (1-4 mg) etkililiğini değerlendirmek için 6-12 yaşlarıdaki çocuklar ile SPD503-314 çalışması yürütülmüştür. Bu çalışma, ABD ve Kanada’da 9 haftalık çift kör, randomize, plasebo kontrollü bir doz optimizasyon çalışmasıdır. DEHB semptomları DEHB Değerlendirme Ölçeğindeki (DEHB-RS-IV) başlangıca kıyasla, 8. Haftadaki (son tedavi değerlendirmesi) değişiklik olarak değerlendirilmiştir. Uygulama zamanına (sabah veya akşam) bakılmaksızın, guanfasin plaseboya göre anlamlı düzeyde daha büyük iyileşme sağlamıştır (sabah ve akşam doz uygulamasına ait plasebo ayarlı LS ortalama farkı sırasıyla -9,4 ve -9,8, p<0,001).

### *Psikostimulanlar ile uyarıcılarla birlikte uygulama*

Psikostimulan ile uyarıcılarla birlikte uygulamanın etkisi, psikostimulanlara kısmi yanıt verenler üzerinde yapılan ek çalışmada incelenmiştir. Bu çalışma, 9 haftalık çift kör, randomize, plasebo kontrollü, çok merkezli doz optimizasyon çalışmasıdır. DEHB tanısı konmuş ve psikostimulanlara standardın altında, kısmi yanıt veren 6-17 yaşlarındaki çocuk ve adolesanlarda uzun etkili psikostimulanlara (amfetamin, lizdeksamfetamin, metilfenidat, deksmetilfenidat) birlikte uygulandığında, guanfasinin etkililiğinin ve güvenliğinin değerlendirilmesi amaçlanmıştır. Standardın altında yanıt, tarama ve başlangıçta DEHB-RS-IV toplam skoru  $\geq 24$  ve CGI-S puanı  $\geq 3$  olarak tanımlanmıştır. Primer etkililik değerlendirmesi, DEHB-RS-IV toplam skorudur.

Elde edilen sonuçlara göre, ek guanfasin tedavisi gören hastalar, ek plasebo tedavisi gören hastalara kıyasla, DEHB-RS-IV açısından daha fazla iyileşme kaydetmiştir (20.7 (12.6) puan – 15.9 (11.8); fark 4.9 %95 CI 2.6, 7.2). DEHB-RS-IV yanıtıyla ilgili olarak yaş farklılıkları gözlenmemiştir.

### *Karşı Gelme Semptomları ile birlikte görülen DEHB Çalışması*

SPD503-307 Çalışması, DEHB görülen ve karşı gelme semptomları gösteren 6-12 yaşlarındaki çocuklarda (n=217) guanfasin (1-4 mg/gün) ile yürütülen 9 haftalık, çift kör, randomize, plasebo kontrollü doz optimizasyon çalışmasıdır. Karşı gelme semptomları, Conners Ebeveyn Değerlendirme Ölçeği Karşı Gelme Alt Ölçeği – revize edilmiş Uzun Form (CPRS-R:L9) skorunda, başlangıca kıyasla sonlanım noktasındaki değişiklik olarak değerlendirilmiştir. Sonuçlar, guanfasin grubunda, plasebo grubuna kıyasla CPRS-R:L karşı gelme alt ölçeği skorunda başlangıca kıyasla sonlanım noktasında istatistiksel olarak anlamlı düzeyde ( $p \leq 0,05$ ) daha büyük azalmalar olduğunu (guanfasin ve plasebo grubunda sırasıyla 10,9 ve 6,8) ve etki büyüklüğünün 0,6 ( $p < 0,001$ ) olduğunu göstermektedir. Bu azalmalar, guanfasin ve plasebo için sırasıyla %56 - %33'lük yüzde düşüşü anlamına gelmektedir.

## **5.2. Farmakokinetik özellikler**

### Emilim:

Guanfasin, pediatrik hastalarda (6-17 yaşlarındaki çocuk ve adolesanlar dahil) oral uygulamadan yaklaşık 5 saat sonra pik plazma konsantrasyonlarına ulaşılarak kolaylıkla emilmektedir. Erişkinlerde, açlık durumunda alıma kıyasla, guanfasin yüksek yağ içerikli yemeklerle birlikte alındığında, ortalama guanfasin maruziyeti ( $C_{maks} \sim \%75$  ve  $AUC \sim \%40$ ) artmıştır (bkz. bölüm 4.2).

### Dağılım:

Guanfasin, ilaç konsantrasyonundan bağımsız olarak plazma proteinlere orta derecede bağlanır (yaklaşık %70).

### Biyotransformasyon:

Guanfasin, CYP3A4/5 aracılı oksidasyon yoluyla ve sonradan faz II sülfasyon ve glukuronidasyon reaksiyonlarıyla metabolize edilmektedir. Dolaşımdaki başlıca metabolit, farmakolojik aktivitesi olmayan 3-OH-guanfasin sülfattır.

Guanfasin, CYP3A4 ve CYP3A5 substratıdır ve maruziyet CYP3A4 ve CYP3A5 indükleyiciler ve inhibitörlerinden etkilenmektedir. Guanfasin, insan karaciğer mikrozomlarında, diğer büyük sitokrom P450 izoenzimlerinin (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 veya CYP3A5) aktivitelerini engellememektedir;

guanfasin'in CYP3A, CYP1A2 ve CYP2B6'nın indükleyicisi olması da beklenmemektedir.

#### Taşıyıcılar:

İn vitro çalışmalara dayanarak, guanfasin bir OCT1 ve OCT2 substratıdır fakat BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 veya MATE2 substratı değildir. Guanfasin BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 veya MATE2K inhibitörü değildir fakat MATE1 inhibitörüdür ve maksimum portal ven konsantrasyonlarında bir OCT1 inhibitörü olabilir.

#### Eliminasyon:

Guanfasin, filtrasyon ve aktif sekresyon yoluyla böbrekler ve karaciğer tarafından temizlenir. Aktif böbrek sekresyonu, OCT2 taşıyıcısı aracılığıyla gerçekleşir. Böbrekten atılım başlıca eliminasyon yoludur (%80) ve ana ilaç, idrar radyoaktivitesinin %30'unu oluşturmaktadır. Başlıca idrar metabolitleri, 3-hidroksi guanfasin glukuronid, guanfasin dihidrodiol, 3-hidroksi guanfasin sülfat olmuştur.

Guanfasinin eliminasyon yarılanma ömrü yaklaşık 18 saattir.

Guanfasinin farmakokinetiği çocuk (6-12 yaş) ve adolesan (13-17 yaş) DEHB hastalarında ve sağlıklı erişkin gönüllülerde benzerdir.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### 6 yaşın altındaki çocuklar:

6 yaşın altındaki DEHB hastası olan çocuklarda guanfasin ile çalışma yapılmamıştır.

#### Cinsiyet:

Aynı mg/kg dozu verildiğinde sistemik guanfasin maruziyeti erkekler ve kadınlar için benzerdir.

#### İrk:

İrka yönelik resmi farmakokinetik çalışmalar yapılmamıştır. Etnik kökenin guanfasin'in farmakokinetiği üzerindeki etkisine dair hiçbir kanıt bulunmamıştır.

### **5.3. Klinik öncesi güvenlilik verileri**

10 mg/kg/gün'e kadarlık dozlarda fareler ile yürütülen 78 haftalık çalışmalarda guanfasinin karsinojenik etkisi gözlenmemiştir. 102 hafta boyunca, 5 mg/kg/gün guanfasin uygulanan erkek sıçanlarda pankreas adacık adenomu insidansında anlamlı bir artış görülürken, dişi sıçanlarda bu durum gözlenmemiştir. Klinik önem bilinmemektedir.

Guanfasin, Ames testi ve in vitro kromozom aberasyonu testi dahil olmak üzere, farklı test modellerinde genotoksik bulunmamıştır.

Guanfasin tedavisi alan hayvanlarda (sıçan, köpek) gözlenen genel toksisite, düzeltilmemiş QT aralığında uzama (kalp), atrofik dalak ve beyaz kan hücrelerinde azalma, etkilenmiş karaciğer –ALT seviyeleri ve bilirubin artışı dahil, bağırsak irritasyonu ve enflamasyonu, kreatinin ve kan üre azot düzeylerinde artış (böbrek), sadece fare ve sıçanlarda kornea bulanıklığı (göz), alveoler makrofaj infiltrasyonu & pnömoni ve spermatogenezde azalmayı içermiştir.

Dişi sıçanlar ile yürütülen fertilité çalışmasında, mg/m<sup>2</sup> bazında önerilen maksimum insan dozunun 22 katına kadarki dozlarda hiçbir advers etki gözlenmemiştir.

Test edilen en küçük doz olan 8 mg/kg/gün'de erkek fertilitesi etkilenmiştir; bu doz mg/m<sup>2</sup> bazında 0,12 mg/kg'lık önerilen maksimum insan dozunun 10,8 katına eşdeğerdir. Uygun toksikokinetik verilerin eksikliği sebebiyle, insan klinik maruziyetiyle karşılaştırma yapılamamıştır.

Guanfasin, fare ve sıçanlarda (NOAEL 0,5 mg/kg/gün) ve tavşanlarda (NOAEL 3,0 mg/kg/gün) maternal toksisite varlığında embriyofetal toksisite göstermiştir. Uygun toksikokinetik verilerin eksikliği sebebiyle, insan klinik maruziyetiyle karşılaştırma yapılamamıştır.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLERİ**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Hipromelloz 2208 / 4000 mPas  
Silisleşmiş Mikrokristalin Selüloz  
Laktoz monohidrat (inek sütü kaynaklı)  
Krospovidon  
Povidon 30  
Metakrilik Asit–Etil Akriyat Kopolimeri (1:1)  
Sodyum Aljinat, Yüksek Viskozite  
Kalsiyum Hidrojen Fosfat, Anhidröz  
Gliserol Dibehepat

### **6.2. Geçimsizlikler**

Bilinen herhangi bir geçimsizliği bulunmamaktadır.

### **6.3. Raf ömrü**

24 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel tedbirler**

25°C altındaki oda sıcaklığında saklayınız.

### **6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği**

Kutuda, PVC/ACLAR (254/76 micron) Şeffaf – Alu Folyo (20 mikron) blister ambalajlarda 7 ve 28 tablet

### **6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller ‘Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği’ ve ‘Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri’ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

Ali Raif İlaç San. A.Ş.  
Yeşilce Mahallesi  
Doğa Sokak No: 4  
34418 Kağıthane / İSTANBUL

**8. RUHSAT NUMARASI:**

2019 / 373

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 31.07.2019

Son yenileme tarihi:

**10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ:**