

VI.2 Julkisen yhteenvedon osiot

VI.2.1 Tietoa sairauden esiintyvyydestä

Intuniv on lääke, jolla hoidetaan tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriötä (ADHD), käyttäytymishäiriötä, johon liittyy lyhyt tarkkaavaisuuskyky, keskittymiskyvyn puute, levottomuus sekä jatkuva puhuminen ja liikehdintä, sekä impulsiivinen käyttäytyminen. ADHD on yksi kaikkein yleisimmistä lapsilla ja nuorilla esiintyvistä käyttäytymishäiriöistä. ADHD alkaa lapsuudessa ja saattaa jatkua aikuisikään asti. Hoitamaton ADHD:tä sairastavilla henkilöillä on suurempi riski tupakoida sekä käyttää väärin alkoholia ja päihteitä. ADHD:tä sairastavilla nuorilla on myös suurempi itsemurhakäyttäytymisen riski. ADHD yhdistetään muihin mielialahäiriöihin, kuten ahdistuneisuuteen, masennukseen ja oppimishäiriöön. On arvioitu, että 5 prosentilla 6–17-vuotiaista lapsista Euroopassa on ADHD.

VI.2.2 Yhteenveto hoidon hyödyistä

Intuniv sisältää vaikuttavana aineena guanfasiinia.

Guanfasiinin kliininen kehitysohjelma ADHD:n hoitoon lapsilla ja nuorilla käsitti 15 tutkimusta, jotka suoritettiin ADHD:tä sairastaville lapsille ja nuorille. Lisäksi suoritettiin 12 tutkimusta terveille vapaaehtoisille aikuisille. Yhteensä tutkittiin 2882 potilasta.

Tutkimukset osoittivat, että kaikki guanfasiinin annokset (1 – 7 mg vuorokaudessa) olivat tehokkaita. Yleinen potilaan ADHD:n paraneminen mitattiin käyttämällä kyselylomakkeita, jotka potilaan lääkäri, vanhemmat ja opettajat täyttivät. ADHD:lle ominaiset oireet paranivat myös yliaktiivisuuden/impulsiivisuuden ja tarkkaamattomuuden suhteen.

Guanfasiini osoitettiin tehokkaaksi kuudessa lyhytaikaisessa tutkimuksessa. Lisäksi tulokset kahdesta pitkäaikaisesta tutkimuksesta viittasivat siihen, että guanfasiini olisi tehokas jopa 24 kuukauden hoidon ajan.

Mitään eroja ei havaittu tehossa miesten ja naisten välillä eikä etnisten ryhmien tai rotujen välillä.

VI.2.3 Hoidon hyötyihin liittyvät asiat, joita ei tunneta

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja tämän lääkkeen käytöstä raskaana oleville naisille, maksa- tai munuaissairaudesta kärsiville lapsille tai alle 6-vuotiaille lapsille.

VI.2.4 Yhteenveto turvallisuustiedoista

Taulukko 1: Tärkeät tunnistetut riskit		
Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
Hidas sydämen syke (bradykardia)	Lääkkeen myyntiluvan hakuun liittyvissä tutkimuksissa useimmat hitaan sydämen	Sydämen syke ja verenpaine tulee mitata ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen

Taulukko 1: Tärkeät tunnistetut riskit

Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
	sykkeen tapaukset eivät vaatineet hoitoa ja hävisivät itsestään.	<p>joka viikko annosta säädettyä. Kun oikea annos on vakiinnutettu, sydämen syke ja verenpaine tulee mitata vähintään joka 3. kuukausi ensimmäisen vuoden aikana ja sen jälkeen vähintään kahdesti vuodessa.</p> <p>On tärkeää, että potilas kertoo lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle seuraavista seikoista:</p> <ul style="list-style-type: none">• alhainen verenpaine, hidas sydämen syke, verisuoniin liittyvä sairaus tai sydänongelmat• äskettäinen pyörtyminen• uneliaisuuden tunne tai uniongelma <p>On tärkeää, että potilas kertoo lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle jos hän käyttää jotakin seuraavan tyyppisistä lääkkeistä:</p> <ul style="list-style-type: none">• verenpainetta alentavat lääkkeet (antihypertensiivit)• epilepsiaan käytettävät lääkkeet, kuten valproiinihappo• uneliaisuutta aiheuttavat lääkkeet (sedatiivit)• mielenterveysongelmiin käytettävät lääkkeet (bentsodiatsepiinit, barbituraatit ja antipsykootit)• maksametabolian mahdollisesti vaikuttavat lääkkeet, kuten ketokonatsoli, rifampisiini, flukonatsoli, erytromysiini• muut guanfasiinihydrokloridia sisältävät lääkkeet (esim. ESTULIC[®], jota käytetään korkean verenpaineen hoitoon)
Pyörtyminen (synkopee)	Kliinisissä tutkimuksissa useimmat pyörtymistapaukset eivät vaatineet hoitoa ja hävisivät itsestään. Pyörtyminen yhtäkkiä saattaa kuitenkin aiheuttaa kaatumisen ja loukkaantumisen.	Sydämen syke ja verenpaine tulee mitata ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen joka viikko annosta säädettyä. Kun oikea annos on vakiinnutettu, sydämen syke ja verenpaine tulee mitata vähintään joka 3. kuukausi ensimmäisen vuoden aikana ja sen jälkeen vähintään kahdesti vuodessa.
Alhainen verenpaine (hypotensio/matala verenpaine)	Kliinisissä tutkimuksissa useimmat alhaisen verenpaineen tapaukset eivät vaatineet hoitoa ja hävisivät itsestään.	Sydämen syke ja verenpaine tulee mitata ennen hoidon aloittamista ja sen jälkeen joka viikko annosta säädettyä. Kun oikea annos on vakiinnutettu, sydämen syke ja verenpaine tulee mitata vähintään joka 3. kuukausi ensimmäisen

Taulukko 1: Tärkeät tunnistetut riskit		
Riski	Mitä tiedetään	Ehkäistävyys
		vuoden aikana ja sen jälkeen vähintään kahdesti vuodessa.
Korkea verenpaine, kun lääke lopetetaan yhtäkkiä (verenpaineen kohoaminen lopetusoireena)	Tämän lääkkeen äkillinen lopetus voi aiheuttaa verenpaineen kohoamista, niin kutsutun vieroituksen aiheuttaman vaikutuksen. Kohoaminen ei yleensä ole vakavaa, mutta vaikean kohonneen verenpaineen riski on olemassa, jos potilaalla on aikaisemmin ollut korkea verenpaine.	Intuniv-hoito lopetettaessa suositellaan, että annosta vähennetään asteittain vieroituksesta aiheutuvien vaikutusten todennäköisyyden minimoimiseksi. On tärkeää, että potilaat eivät lopeta tämän lääkkeen ottamista ilman, että he keskustelevat siitä ensin lääkärin kanssa. Koska <ul style="list-style-type: none"> • ADHD saattaa tulla takaisin. • Verenpaine ja sydämen syke saattavat nousta.
Uneliaisuus mahdollisesti hengityksen ja sydämen sykkeen hidastumisen kanssa (sedatiiviset tapahtumat)	Kliinisissä tutkimuksissa useimmat uneliaisuustapaukset eivät vaatineet hoitoa ja hävisivät itsestään. Uneliaisuus voi kuitenkin olla vaikeaa ja saattaa aiheuttaa tapaturman ja loukkaantumisen.	Potilaita pitää tarkkailla tiiviisti viikoittain annosta säädettyä. Kun oikea annos on vakiinnutettu, sydämen syke ja verenpaine tulee mitata vähintään joka 3. kuukausi ensimmäisen vuoden aikana ja sen jälkeen vähintään kahdesti vuodessa.
Painonnousu	Pitkäaikaisissa kliinisissä tutkimuksissa painoindeksi (BMI) kasvoi pienellä määrällä potilaita 12 kuukaudessa tämän lääkkeen aloittamisen jälkeen verrattuna heidän indeksiin aloittamisen aikoihin. BMI-arvo osoittaa onko henkilöllä terveellinen paino; BMI-arvon kasvu osoittaa, että henkilön paino on kasvamassa.	Pituutta, painoa ja painoindeksiä tulee tarkkailla osana rutiinitarkkailua. On tärkeää, että potilas kertoo lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle mahdollisista painoon liittyvistä ongelmista ennen tämän lääkkeen käyttöä.

Taulukko 2: Tärkeät mahdolliset riskit		
Riski	Mitä tiedetään	
Sydänlääpien sairaus (läppävika)	Sydämen läppävikoja ei ole raportoitu kliinisissä tutkimuksissa eikä myyntiin tulon jälkeen	
Muutos sydämen sähköisessä toiminnassa (QT-ajan piteneminen)	Kliinisissä tutkimuksissa ei ollut vakavia QT-ajan pitenemistapauksia, ja useimmat olivat keskivaikeita sekä hävisivät itsestään.	
Tämän lääkkeen käyttö tavalla, jota ei käsitellä lääkkeen tuotetiedoissa (off-label käyttö)	Tätä lääkettä ei ole tutkittu alle 6-vuotiailla lapsilla, aikuisilla eikä iäkkäillä potilailla.	
Veren sokerihäiriö (veren glukoosihäiriö)	Kliinisissä tutkimuksissa useimmat veren sokerihäiriötapaukset olivat vaikeusasteeltaan lieviä.	

Taulukko 3: Puuttuvat tiedot	
Riski	Mitä tiedetään
Käyttö raskaana oleville tai imettäville naisille	Ei ole olemassa tietoja tämän lääkkeen käytöstä raskaana oleville tai imettäville naisille.
Käyttö potilaille, joilla on maksa- tai munuaissairaus	Ei ole olemassa tietoja tämän lääkkeen käytöstä potilaille, joilla on maksa- tai munuaissairaus.
Pitkäaikaiset turvallisuusvaikutukset erityisesti kasvuun, seksuaaliseen kypsyymiseen ja henkisiin prosesseihin, kuten ajatteluun, oppimiseen ja muistiin, määrättyissä aivojen osissa (neurokognitio)	On olemassa rajallisesti tietoa tämän lääkkeen pitkäaikaisen käytön vaikutuksista.
Lääkkeiden yhteisvaikutukset	Intuniv ja jotkut muut lääkkeet saattavat vaikuttaa toisiinsa.

VI.2.5 Yhteenveto toimenpiteistä riskien minimoimiseksi

Kaikista lääkevalmisteista laaditaan valmisteyhteenveto, joka sisältää lääkäreille, apteekkihenkilökunnalle ja muille terveydenhoidon ammattilaisille suunnattua yksityiskohtaista tietoa lääkkeen käytöstä, riskeistä ja suosituksista riskien minimoimiseksi. Pakkausselosteessa kerrotaan valmisteyhteenvedon tiedot lyhyesti maallikkokielellä. Valmisteyhteenvedossa ja pakkausselosteessa mainitut toimet ovat tavanomaisia riskienminimointitoimia.

INTUNIV-valmisteen valmisteyhteenveto ja pakkausseloste löytyvät INTUNIV-valmisteen Euroopan julkisen arviointiraportin (EPAR) sivulta ja ne tulevat olemaan yleisesti saatavilla hyväksynnän jälkeen.

Lisäksi Shire (Intuniv-valmistetta valmistava yhtiö) on kehittänyt koulutusmateriaalia terveydenhoidon ammattilaisille bradykardian, pyörtymisen, hypotension/alentuneen verenpaineen, vieroituksen yhteydessä esiintyvän kohonneen verenpaineen, sedatiivisten tapahtumien ja painonnousun riskien käsittelemiseksi. Koulutusmateriaali on kehitetty muistuttamaan terveydenhoidon ammattilaisia seulonnasta, joka on suoritettava ennen kuin päätetään, onko potilas sopiva kandidaatti saamaan Intuniv-valmistetta, sekä hoidon aikana säännöllisesti suoritettavista tutkimuksista.

VI.2.6 Kehityssuunnitelma myyntiluvan myöntämisen jälkeen

Taulukko 4: Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista				
Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
INTUNIV-valmisteiden käyttötutkimus (guanfasiinin depotmuoto) Euroopan unionissa (Kategoria 3)	<p>Päätavoite: Luonnehtia potilaat, joille määrätään guanfasiinia. Kuvata guanfasiinin määräämismalleja lääkäreiden keskuudessa</p> <p>Toissijainen tavoite: Mitata terveydenhoidon ammattilaisille tarkoitetun koulutusmateriaalin tehokkuutta, jotta voitaisiin arvioida käyttöaiheen ja käytännön sekä tarvittavien mittausten noudattaminen ensimmäisen hoitovuoden aikana.</p>	Off-label käyttö. Koulutusmateriaalin tehokkuus terveydenhoidon ammattilaisten kannalta	Suunnitella	Vuosiraportit suunnitellaan jätettäväksi 1. vuonna hyväksynnän jälkeen (samaan aikaan määräaikaisen turvallisuuskatsauksen kanssa)
SPD503-318: Faasin 3, avoin, monikeskustutkimussuunnitelma, jolla 6–17-vuotiaat tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriöstä (ADHD) kärsivät eurooppalaiset lapset ja nuoret pääsevät käyttämään guanfasiinihydrokloridia depotmuodossa; samat henkilöt osallistuivat tutkimukseen SPD503-315 tai tutkimukseen SPD503-316 Kategoria 3	<p>Päätavoite: Arvioida guanfasiinin pitkäaikaista turvallisuutta ja siedettävyyttä</p> <p>Toissijainen tavoite: 1. Antaa tämä lääke niille potilaille, jotka osallistuivat tutkimukseen SPD503-315 tai tutkimukseen SPD503-316 2. Arvioida säilykö guanfasiinin teho, joka saavutettiin edellisessä tutkimuksessa</p>	Pitkäaikainen turvallisuus Pitkäaikainen teho	Aloitettu	Tutkimuksen loppuraportti jätetään: 31. maaliskuuta 2016
SHP503-401: Intuniv-valmisteiden turvallisuuden vertailututkimus 6–17-vuotiailla tarkkaavaisuus- ja ylivilkkaushäiriöstä (ADHD) kärsivillä lapsilla ja nuorilla sovitun tutkimussuunnitelman mukaan	<p>Päätavoite: Tutkia pitkäaikaista turvallisuutta, erityisesti vaikutuksia neurokognitioon (arvioidaan Cambridge neuropsykologisen testin automaattisen testisarjan (CANTAB) avulla tai</p>	Pitkäaikainen turvallisuus (erityisesti neurokognitio, mutta myös vaikutukset kasvuun, seksuaaliseen	Suunnitella	Tutkimussuunnitelma jätetään: 31. heinäkuuta 2016 Tutkimuksen loppuraportti jätetään: 31. tammikuuta 2022

Taulukko 4: Luettelo kehitysuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista

Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsittävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
(Kategoria 1)	jollain muulla asteikolla tämän hetkisten kliinisten suositusten mukaisesti. Toissijainen tavoite: Luonnehtia edelleen hypotension, synkopen, sedatiivisten tapahtumien, painonnousun, bradykardian, kasvun, seksuaalisen kypsyyden ja QT-ajan pitenemisen riskiä.	kypsyyteen)		
V7089M-SPD503: In vitro -tutkimukset, joilla tunnistetaan maksaan kulkeutumiseen liittyvä kuljettajaproteiini, ottaen huomioon, että metabolian osuus on yli 50% lääkkeen eliminoinnista. Lisäksi kun mahdollinen kuljettajaproteiini on tunnistettu, suositellaan, mikäli mahdollista, kuljettajaproteiinin voimakkaan inhibiittorin/indusoijan <i>in vivo</i> -tutkimusta kiinnostuksen kohteessa (ks. EMA:n lääkkeiden yhteisvaikutuksia koskevien ohjeiden kohta 5.2.4.) Kategoria 3	Tunnistaa kuljettajaproteiini, joka liittyy kulkeutumiseen maksaan.	Lääkkeen mahdollinen yhteisvaikutus	Suunnitella	Lopputulokset jätetään: Maaliskuu 2016
V7401M-SPD503: Ajasta riippuvainen inhibiitiotutkimus seuraavista: - CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 ja maksan 3A4/5; - CYP2B6; - Suoliston CYP3A4, samoin kuin lääkkeen yhteisvaikutussuosituksia koskevat ohjeet (esim. voimakkaan inhibiittorin sisällyttäminen, lääkkeen	Tunnistaa, jos guanfasiini on CYP-entsyymien ja lääkkeen kuljettajaproteiinien inhibiittori	Lääkkeen mahdollinen yhteisvaikutus	Suunnitella	Lopputulokset jätetään: Tammikuu 2016

Taulukko 4: Luettelo kehityssuunnitelmaan sisältyvistä tutkimuksista				
Tutkimus (tutkimuksen numero)	Tavoitteet	Käsiteltävät turvallisuuteen tai tehoon liittyvät seikat	Tila	Väli- ja loppuraporttien aikataulu
maksimaalinen suolistoaltistus, eli 10 µM, ajasta riippuvan inhibition tapauksessa suositellaan vähintään 30 min. esi-inkubaatioaikaa yhdessä IC50 siirtymien laskennan kanssa); - Kuljettajaproteiinit BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3 Kategoria 3				
V7400M-SPD503: Myyntiluvan haltijan tulee suorittaa uudestaan CYP:n induktiotutkimus EMA:n tämän hetkisten lääkkeiden yhteisvaikutuksia koskevien ohjeiden mukaisesti. Kategoria 3	Tunnistaa, jos guanfasiini voi indusoida CYP-entsyymejä	Lääkkeen mahdolliset yhteisvaikutukset	Suunnitella	Lopputulokset jätetään: Marraskuu 2015
Myyntiluvan haltijan tulee arvioida 3-hydroksiguanfasiinisulfaatin farmakologinen aktiivisuus in vitro -analyysillä. Jos 3-hydroksiguanfasiinisulfaatilla esiintyy farmakologista aktiivisuutta in vitro, on sen muodostumiseen osallistuva entsyymi tunnistettava. Kategoria 3	Arvioida 3-hydroksiguanfasiinisulfaatin farmakologista aktiivisuutta	Teho ja mahdollinen yhteisvaikutus	Suunnitella	Metaboliittisynteesi valmis: Marraskuu 2015. Farmakologisen aktiivisuuden arviointi: Helmikuu 2016

VI.2.6.1 Myyntiluvan ehdoissa mainitut tutkimukset.

Tutkimus SHP503-401 on mainittu myyntiluvan ehdoissa.

VI.2.7 Yhteenveto riskienhallintasuunnitelman päivityksistä

Ei oleellinen