

## VI.2 Komponenter till en offentlig sammanfattning

### VI.2.1 Översikt över sjukdomsepidemiologi

Intuniv är ett läkemedel för behandling av uppmärksamhetsstörning med hyperaktivitet (ADHD), en beteendestörning som innebär kortvarig uppmärksamhet och oförmåga att koncentrera sig, rastlöshet, oavbrutet prat och ständig rörelse, samt impulsivt beteende. ADHD är en av de vanligaste beteendestörningarna hos barn och ungdomar. ADHD börjar under barndomen och kan fortsätta in i vuxen ålder. Individer med obehandlad ADHD har högre risk för cigarettökning och alkohol- och drogmissbruk. Unga personer med ADHD har också högre risk för självmordsbeteende. ADHD är förknippad med andra psykiska sjukdomar såsom ångest, depression och inlärningssvårigheter. Det uppskattas att 5 procent av barn i åldern 6–17 år har ADHD i Europa.

### VI.2.2 Sammanfattning av behandlingsfördelar

Intuniv innehåller den aktiva substansen guanfacin.

Det kliniska utvecklingsprogrammet för guanfacin för behandling av ADHD hos barn och ungdomar omfattade 15 studier som genomfördes på barn och ungdomar med ADHD. Dessutom genomfördes 12 studier på friska frivilliga vuxna. Totalt studerades 2 882 patienter.

Studierna visade att alla doser av guanfacin (1 till 7 mg dagligen) var effektiva. Allmän förbättring av patientens ADHD mättes med hjälp av frågeformulär som fylldes i av patientens läkare, föräldrar och lärare. Specifika ADHD-symtom förbättrades också när det gällde hyperaktivitet/impulsivitet och ouppmärksamhet.

Guanfacin visade sig vara effektivt i sex korttidsstudier. Dessutom tydde resultat från två långtidsstudier på att guanfacin var effektivt under upp till 24 månaders behandling.

Det fanns inga skillnader i effektivitet mellan pojkar/män och flickor/kvinnor eller mellan etniska grupper eller raser.

### VI.2.3 Okända faktorer relaterade till behandlingsfördelar

Det finns lite eller ingen information om användningen av detta läkemedel hos gravida kvinnor, barn med lever- eller njursjukdom eller barn under sex års ålder.

### VI.2.4 Sammanfattning av säkerhetsproblem

<b>Tabell 1: Viktiga identifierade risker</b>		
<b>Risk</b>	<b>Vad som är känt</b>	<b>Möjlighet att förebygga</b>
Långsamma hjärtslag (bradykardi)	I studier för att licensiera läkemedlet krävde de flesta falla av långsamma hjärtslag inte någon behandling och	Hjärtfrekvens och blodtryck ska mätas innan behandling påbörjas och därefter varje vecka medan dosen justeras. När

**Tabell 1: Viktiga identifierade risker**

Risk	Vad som är känt	Möjlighet att förebygga
	försvann.	<p>rätt dos har fastställts, ska hjärtfrekvens och blodtryck mätas minst var tredje månad under det första året och därefter minst två gånger per år.</p> <p>Det är viktigt att patienten informerar läkare eller apotekspersonal om:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• lågt blodtryck, långsamma hjärtslag, sjukdom med blodkärls- eller hjärtproblem</li><li>• nyligen inträffad svimning</li><li>• dåsighet eller sömnsvårigheter.</li></ul> <p>Det är viktigt att patienten talar om för läkare eller apotekspersonal om patienten tar några av följande typer av läkemedel:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• läkemedel som sänker blodtrycket (blodtryckssänkande medel)</li><li>• läkemedel mot epilepsi såsom valproinsyra</li><li>• läkemedel som orsakar dåsighet (lugnande medel)</li><li>• läkemedel mot psykiska hälsoproblem (bensodiazepiner, barbiturater och antipsykotika)</li><li>• läkemedel som kan påverka levermetabolismen, såsom ketokonazol, rifampicin, flukonazol, erytromycin</li><li>• andra läkemedel som innehåller guanfacinhydroklorid (t.ex. Estulic<sup>®</sup> som används för behandling av högt blodtryck).</li></ul>
Svimning (synkope)	I kliniska studier krävde de flesta fall av svimning inte någon behandling och försvann. Plötslig svimning kan dock resultera i fall och skada.	Hjärtfrekvens och blodtryck ska mätas innan behandling påbörjas och därefter varje vecka medan dosen justeras. När rätt dos har fastställts, ska hjärtfrekvens och blodtryck mätas minst var tredje månad under det första året och därefter minst två gånger per år.
Lågt blodtryck (hypotoni/sänkt blodtryck)	I kliniska studier krävde de flesta fall av lågt blodtryck inte någon behandling och försvann.	Hjärtfrekvens och blodtryck ska mätas innan behandling påbörjas och därefter varje vecka medan dosen justeras. När rätt dos har fastställts, ska hjärtfrekvens och blodtryck mätas minst var tredje månad under det första året och därefter minst två gånger per år.
Högt blodtryck om läkemedelsbehandlingen plötsligt avbryts	Plötsligt avbrytande av denna läkemedelsbehandling kan orsaka att blodtrycket stiger, en så kallad	När behandling med Intuniv avbryts, rekommenderas att dosen gradvis minskas för att minimera risken för

**Tabell 1: Viktiga identifierade risker**

Risk	Vad som är känt	Möjlighet att förebygga
(blodtryckshöjning vid utsättning)	utsättningseffekt. Denna höjning är i allmänhet inte allvarlig, men det finns risk för en allvarligare höjning av blodtrycket om patienten tidigare har haft högt blodtryck.	utsättningseffekter. Det är viktigt att patienterna inte slutar att ta detta läkemedel utan att först tala med läkare, eftersom <ul style="list-style-type: none"> <li>• patientens ADHD kan komma tillbaka</li> <li>• blodtryck och hjärtfrekvens kan öka.</li> </ul>
Dåsighet, eventuellt med långsammare andning och hjärtfrekvens (sedativa händelser)	I kliniska studier krävde de flesta fall av sömnhet inte någon behandling och försvann. Sömnheten kan dock vara allvarlig och resultera i olycka och skada.	Patienterna ska övervakas noga varje vecka under tiden dosen justeras. När rätt dos har fastställts, ska hjärtfrekvens och blodtryck mätas minst var tredje månad under det första året och därefter minst två gånger per år.
Viktökning	I kliniska långtidsstudier ökade kroppsmasseindex (BMI) hos ett litet antal patienter tolv månader efter att behandling med detta läkemedel påbörjats jämfört med när de började få läkemedlet. BMI visar om en person har normal vikt; en ökning av BMI tyder på att personen lägger på sig extra vikt.	Kontroll av längd, vikt och BMI ska ingå i den rutinmässiga övervakningen. Det är viktigt att patienten informerar läkare eller apotekspersonal om eventuella viktproblem innan han/hon tar detta läkemedel.

**Tabell 2: Viktiga potentiella risker**

Risk	Vad som är känt
Hjärtklaffssjukdom (kardiell valvulopati)	Det förekom inga rapporter om kardiell valvulopati i kliniska studier eller efter marknadsföring.
Förändring av hjärtats elektriska aktivitet (förlängt QT-intervall)	I kliniska studier förekom inget fall av allvarlig förlängning av QT-intervallet och de flesta fall var av måttlig svårighetsgrad och försvann.
Användning av läkemedlet på ett sätt som inte omfattas av läkemedlets produktinformation (icke avsedd användning)	Detta läkemedel har inte studerats hos barn under 6 års ålder, vuxna och äldre.
Blodsockerrubbning (blodglukosrubbning)	I kliniska studier var de flesta fall av blodglukosrubbning av lindrig svårighetsgrad.

**Tabell 3: Saknad information**

Risk	Vad som är känt
Användning hos gravida och ammande kvinnor	Information om användning av detta läkemedel hos gravida eller ammande kvinnor saknas.
Användning hos patienter med lever- eller njursjukdom	Information om användning av detta läkemedel hos patienter med lever- eller njursjukdom saknas.
Långsiktig säkerhet, särskilt effekter på tillväxt, sexuell mognad och mentala processer såsom tänkande, inläring och minne i vissa delar av hjärnan (neurokognition)	Det finns begränsad information om effekterna av detta läkemedel vid långtidsanvändning.
Läkemedelsinteraktioner	Intuniv och vissa andra läkemedel kan påverka varandra.

### VI.2.5 Sammanfattning av riskminimeringsåtgärder per säkerhetsproblem

Alla läkemedel har en produktresumé, som ger läkare, apotekspersonal och annan hälso- och sjukvårdspersonal information om hur läkemedlet används, beskriver risker och ger rekommendationer för att minimera riskerna. En förkortad version av denna på lekmannaspråk finns i form av bipacksedeln. Åtgärderna i dessa dokument kallas rutinmässiga riskminimeringsåtgärder.

Produktresumén och bipacksedeln för Intuniv finns på Intunivs EPAR-sida och kommer att vara tillgängliga för allmänheten efter godkännandet.

Dessutom har Shire (företaget som tillverkar Intuniv) utvecklat utbildningsmaterial för hälso- och sjukvårdspersonal om hantering av riskerna för: bradykardi, synkope, hypotoni/sänkt blodtryck, blodtryckshöjning vid utsättning, sedativa händelser och viktökning. Utbildningsmaterialet utvecklades för att påminna hälso- och sjukvårdspersonal om den screening som ska utföras innan beslut fattas om patienten är lämpad att få Intuniv och de undersökningar som regelbundet ska utföras under behandling.

### VI.2.6 Planerad utvecklingsplan efter godkännande för försäljning

Tabell 4: Lista över studier i utvecklingsprogram efter godkännande för försäljning				
Studie/aktivitet (inklusive studienummer)	Mål	Säkerhets-/effektproblem som undersökts	Status	Planerat datum för inlämnande av (interims- och) slutresultat
Läkemedelsanvändningsstudie på Intuniv (guanfacin med fördröjd frisättning) i Europeiska unionen	<b>Primärt mål:</b> att karakterisera patienter som förskrivits guanfacin, att beskriva	Icke avsedd användning Effekt av utbildningsmaterialet för hälso- och	Planerad	Årsrapporter planerade första året efter godkännande (för att sammanfalla

**Tabell 4: Lista över studier i utvecklingsprogram efter godkännande för försäljning**

Studie/aktivitet (inklusive studienummer)	Mål	Säkerhets- /effektproblem som undersökts	Status	Planerat datum för inlämnande av (interims- och) slutresultat
(Kategori 3)	<p>förskrivningsmönster för guanfacin bland läkare.</p> <p><b>Sekundärt mål:</b> att mäta effekten av utbildningsmaterialet för hälso- och sjukvårdspersonal för att bedöma följsamhet med indikationen och med de besök och mätningar som behövs under det första behandlingsåret.</p>	sjukvårdspersonal		med PSUR).
<p>SPD503-318: en öppen fas 3-multicenterstudie, protokoll för att ge tillgång till guanfacinhydroklorid med förlängd frisättning för europeiska barn och ungdomar i åldern 6-17 år med ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) som deltog i studie SPD503-315 eller SPD503-316 (Kategori 3)</p>	<p><b>Primärt mål:</b> att utvärdera långsiktig säkerhet och tolerabilitet för guanfacin.</p> <p><b>Sekundära mål:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. att tillhandahålla läkemedlet till de patienter som deltog i studie SPD503-315 eller SPD503-316</li> <li>2. att bedöma om den effekt av guanfacin som uppnåddes i den tidigare studien upprätthålls.</li> </ol>	Långsiktig säkerhet Långsiktig effekt	Påbörjad	Inlämnande av slutlig studierapport: 31 mars 2016
<p>SHP503-401: en komparativ säkerhetsstudie på Intuniv hos barn och ungdomar i åldern 6-17 år med ADHD (Attention-Deficit/Hyperactivity Disorder) i enlighet med ett godkänt protokoll (Kategori 1)</p>	<p><b>Primärt mål:</b> att undersöka den långsiktiga säkerheten, i synnerhet effekter på neurokognition (bedöms med CANTAB [Cambridge Neuropsychological Test Automated Battery] eller annan skala i enlighet med aktuella kliniska riktlinjer).</p> <p><b>Sekundära mål:</b> att ytterligare karakterisera riskerna för hypotoni, synkope, sedativa händelser, viktökning, bradykardi,</p>	Långsiktig säkerhet (i synnerhet neurokognition, men även effekter på tillväxt, sexuell mognad)	Planerad	Inlämnande av protokoll: 31 juli 2016. Inlämnande av slutlig studierapport: 31 jan. 2022.

**Tabell 4: Lista över studier i utvecklingsprogram efter godkännande för försäljning**

Studie/aktivitet (inklusive studienummer)	Mål	Säkerhets- /effektproblem som undersökts	Status	Planerat datum för inlämnande av (interims- och) slutresultat
	tillväxt, sexuell mognad och QT-förlängning.			
V7089M-SPD503: <i>in vitro</i> -studier för att identifiera transportör som är involverad i leverupptag med tanke på att metabolism står för mer än 50 % av läkemedlets eliminering När en potentiell transportör har identifierats, rekommenderas om möjligt dessutom en <i>in vivo</i> -studie med en stark hämmare/inducerare av transportören på den intressanta platsen (se kapitel 5.2.4 i EMA:s riktlinjer för läkemedelsinteraktioner). (Kategori 3)	Att identifiera den transportör som är involverad i leverupptag	Potentiell läkemedelsinteraktion	Planerad	Inlämnande av slutresultat: mars 2016.
V7401M-SPD503: studie av tidsberoende hämning (TDI) av följande: - CYP1A2, 2C9, 2C19, 2D6 och hepatiskt 3A4/5 - CYP2B6 - intestinallyt CYP3A4 i enlighet med riktlinjerna beträffande rekommendationer för läkemedelsinteraktion (t.ex. inklusion av stark hämmare, maximal intestinal exponering för läkemedlet, dvs. 10 µM, förinkubationstid på minst 30 min, tillsammans med beräkning av IC50-förändring	Att identifiera om guanfacin hämmar CYP-enzymerna och läkemedelstransportörer	Potentiell läkemedelsinteraktion	Planerad	Inlämnande av slutresultat: jan. 2016.

**Tabell 4: Lista över studier i utvecklingsprogram efter godkännande för försäljning**

Studie/aktivitet (inklusive studienummer)	Mål	Säkerhets- /effektproblem som undersökts	Status	Planerat datum för inlämnande av (interims- och) slutresultat
rekommenderas vid TDI) - transportörerna BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1, OAT3. (Kategori 3)				
V7400M-SPD503: Innehavaren av godkännandet för försäljning ska på nytt utföra CYP- induktionsstudien i enlighet med aktuella EMA-riktlinjer för läkemedelsinteraktion. (Kategori 3)	Att identifiera om guanfacin kan inducera CYP-enzym	Potentiella läkemedelsinteraktioner	Planerad	Inlämnande av slutresultat: nov. 2015
Innehavaren av godkännandet för försäljning ska utvärdera den farmakologiska aktiviteten hos 3- hydroxiguanfacinsulfat genom <i>in vitro</i> -analyser. Om 3- hydroxiguanfacinsulfat visar farmakologisk aktivitet <i>in vitro</i> , ska det enzym som är involverat i dess bildning identifieras. (Kategori 3)	Att utvärdera den farmakologiska aktiviteten hos 3- hydroxiguanfacinsulfat	Effekt och eventuell interaktion	Planerad	Metabolitsyntes slutförd: nov. 2015 Utvärdering av farmakologisk aktivitet: feb. 2016

#### VI.2.6.1 Studier som är villkor för godkännandet för försäljning

Studie SHP503-401 är villkor för godkännandet för försäljning.

#### VI.2.7 Sammanfattning av ändringar i riskhanteringsplanen över tid

Ej relevant