

ILISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.8.

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intuniv 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Intuniv 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Intuniv 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Intuniv 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Intuniv 1 mg tablett

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 1 milligrammile guanfatsiinile.

Intuniv 2 mg tablett

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 2 milligrammile guanfatsiinile.

Intuniv 3 mg tablett

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 3 milligrammile guanfatsiinile.

Intuniv 4 mg tablett

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 4 milligrammile guanfatsiinile.

Teadaolevat toimet omav(ad) abiaine(d)

Üks 1 mg tablett sisaldab 22,41 milligrammi laktoosi (monohüdraadina).

Üks 2 mg tablett sisaldab 44,82 milligrammi laktoosi (monohüdraadina).

Üks 3 mg tablett sisaldab 37,81 milligrammi laktoosi (monohüdraadina).

Üks 4 mg tablett sisaldab 50,42 milligrammi laktoosi (monohüdraadina).

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Toimeainet prolongeeritult vabastav tablett

Intuniv 1 mg tablett

Ümmargused valged või valkjad tabletid suurusega 7,14 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „1MG” ja teisel „503”.

Intuniv 2 mg tablett

Pikliku kujuga valged või valkjad tabletid suurusega 12,34 mm × 6,10 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „2MG” ja teisel „503”.

Intuniv 3 mg tablett

Ümmargused rohelised tabletid suurusega 7,94 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „3MG” ja teisel „503”.

Intuniv 4 mg tablett

Pikliku kujuga rohelised tabletid suurusega 12,34 mm × 6,10 mm, mille ühel küljel on pimetrükk „4MG” ja teisel „503”.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Intuniv on näidustatud aktiivsus- ja tähelepanuhäire raviks lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat, kellel stimulaatorid ei sobi, pole talutavad ja/või ei ole osutunud efektiivseks.

Intuniv'i tuleb kasutada osana terviklikust raviprogrammist, mis üldjuhul hõlmab nii psühholoogilisi, koolitusalaalseid kui ka sotsiaalseid meetmeid.

4.2 Annustamine ja manustamisviis

Ravi tuleb alustada laste ja/või noorukite käitumishäirete spetsialisti järelevalve all.

Ravieelne skriining

Enne ravimi määramist tuleb teha ravieelne hindamine, et teha kindlaks patsiendid, kellel on kõrge risk somnolentsusele ja sedatsioonile, hüpotensioonile ja bradükardia, QT-intervalli pikenedamisega arütmiale ning kaalutõusule/rasvumusele. Hinnata tuleb patsiendi kardiovaskulaarset seisundit, muu hulgas tuleb mõõta vererõhku ja südamerütmi. Dokumenteerida tuleb põhjalik ülevaade samal ajal kasutatavatest ravimitest, varasematest ja kaasuvatest meditsiinilistest ja psühhiaatrilistest häiretest või sümptomitest, perekonnas esinenud südame- / teadmata põhjusega äkksurmastest ning ravieelne pikkus ja kaal tuleb nõuetekohaselt märkida kasvutabelisse (vt lõik 4.4).

Annustamine

Intuniv'iga ravi alustamisel on vajalik hoolikas annuse tiitrimine ja jälgimine, sest kliiniline paranemine ning raskete kliiniliselt oluliste kõrvaltoimete (minestamine, hüpotensioon, bradükardia, somnolentsus ja sedatsioon) riskid on seotud annuse ja ekspositsiooniga. Patsiente tuleb teavitada, et esineda võib somnolentsust ja sedatsiooni, eeskätt ravi alguses või annuse suurendamisel. Kui somnolentsust ja sedatsiooni peetakse kliiniliselt murettekitavaks või püsivaks, tuleb kaaluda annuse vähendamist või ravi katkestamist.

Soovitav algannus on kõigi patsientide puhul 1 mg guanfatsiini, mis manustatakse suu kaudu üks kord ööpäevas.

Annust võib suurendada maksimaalselt 1 mg nädalas. Annus tuleb kindlaks määrata konkreetse patsiendi ravivastusest ja ravimi talutavusest lähtudes.

Patsiendi ravivastusest ja Intuniv'i taluvusest sõltuv soovitatav säilitusannus on 0,05–0,12 mg kilogrammi kohta ööpäevas. Lastel ja noorukitel soovitatav annuse tiitrimine on toodud allpool (vt tabelid 1 ja 2). Annust võib pärast algannust ravivastuse ja ravimi taluvuse kliinilise hinnangu alusel soovitatavas optimaalses kaalupõhises annusevahemikus maksimaalse talutava annuseni kohandada (suurendada või vähendada) nädalase intervalliga.

Jälgimine tiitrimise ajal

Annuse tiitrimise ajal tuleb iga nädal jälgida somnolentsuse ja sedatsiooni, hüpotensiooni ja bradükardia sümptomeid ning nähte.

Pidev jälgimine

Esimesel raviaastal tuleb patsienti vähemalt iga kolme kuu järel hinnata alljärgneva suhtes:

- nähud ja sümptomid:
 - somnolentsus ja sedatsioon;
 - hüpotensioon;
 - bradükardia;
- kaalutõus / rasvumuse risk.

Sellel perioodil on soovitatav lähtuda kliinilisest hinnangust. Seejärel on jälgimine vajalik iga kuue kuu järel ja jälgimine peab olema sagedasem pärast annuse kohandamist (vt lõik 4.4).

Tabel 1

6...12-aastaste laste annuse tiitrimisgraafik				
Kaalugrupp	1. nädal	2. nädal	3. nädal	4. nädal
25 kg ja rohkem Maksimumannus = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tabel 2

13...17-aastaste noorukite annuse tiitrimisgraafik							
Kaalugrupp ^a	1. nädal	2. nädal	3. nädal	4. nädal	5. nädal	6. nädal	7. nädal
34–41,4 kg Maksimumannus = 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5–49,4 kg Maksimumannus = 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5–58,4 kg Maksimumannus = 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg ja rohkem Maksimumannus = 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a Nooruki kaal peab olema vähemalt 34 kg.

^b Vähemalt 58,5 kg kaaluvate noorukite puhul võib annuse tiitrida ööpäevase annuseni 7 mg, kui patsient on läbinud vähemalt ühenädalase ravikuuri ööpäevase annusega 6 mg ning arst on hinnanud põhjalikult ravimi taluvust ja efektiivsust.

Arst, kes otsustab guanfatsiini kasutada pikemal ajaperioodil (kauem kui 12 kuud), peab guanfatsiini kasulikkust esimesel aastal uuesti hindama iga kolme kuu järel ja seejärel vähemalt kord aastas, lähtudes kliinilisest hinnangust (vt lõik 4.4) ning kaaludes ravimivabu prooviperioode, et hinnata patsiendi toimetulekut farmakoteraapiata, eelistatult koolivaheajadel.

Tagasitiitrimine ja ravi katkestamine

Patsiente/hooldajaid tuleb teavitada sellest, et ravi guanfatsiiniga ei tohi katkestada ilma arstiga nõu pidamata.

Intuniv'i kasutamise lõpetamisel tuleb annust järk-järgult vähendada mitte rohkem kui 1 mg võrra iga 3 kuni 7 päeva järel ning jälgida vererõhku ja pulssi, et võimalikult vähendada potentsiaalseid ärajätunähte, eelkõige vererõhu tõusu ja südame löögisageduse kiirenemist (vt lõik 4.4).

Efektiivsuse püsimise uuringus tekkis 7/158 (4,4%) uuringus osalejatel pärast üleminekut guanfatsiini kasutamisel platseebo kasutamisele vererõhu tõus rohkem kui 5 mmHg võrra ning ka üle 95. protsentiili vanuse, soo ja kehapiikkuse osas (vt lõik 4.8 ja 5.1).

Võtmata jäänud annus

Kui annus ununeb võtmata, võib Intuniv'i uue annuse võtta järgmisel päeval. Kahe või enama järjestikuse annuse võtmata jäämisel on soovitatav uuesti tiitrida, lähtudes guanfatsiini taluvusest.

Üleminek guanfatsiini teistelt ravimvormidelt

Toimeainet kohe vabastavaid guanfatsiini tablette ei tohi farmakokineetilise profiili erinevuse tõttu asendada mg/mg põhjal.

Eripopulatsioonid

Täiskasvanud ja eakad

Guanfatsiini ohutus ja efektiivsus aktiivsus- ja tähelepanuhäire all kannatavatel täiskasvanutel ja eakatel ei ole tõestatud ning seetõttu ei tohi ravimit selles vanuserühmas kasutada.

Maksakahjustus

Guanfatsiini kõrvaldavad maks ja neerud ning vähemalt 50% guanfatsiini kliirensist on hepaatiline. Maksakahjustuse erinevate raskusastmetega patsientidel võib olla vajalik annuse vähendamine. Maksakahjustuse mõju guanfatsiini farmakokineetikale ei ole pediatrilistel patsientidel (6...17-aastastel lastel ja noorukitel) hinnatud.

Neerukahjustus

Guanfatsiini kõrvaldavad maks ja neerud ning ligikaudu 30% puutumatul kujul ravimist eritub uriiniga. Raske neerukahjustusega (GFR 29–15 ml/min), lõppstaadiumis neeruhaigusega (GFR <15 ml/min) või dialüüsi vajavatel patsientidel võib olla vajalik annuse vähendamine. Neerukahjustuse mõju guanfatsiini farmakokineetikale ei ole pediatrilistel patsientidel (6–17-aastastel lastel ja noorukitel) hinnatud.

Alla 6-aastased lapsed

Ravimit Intuniv ei tohi alla 6-aastastel lastel kasutada, sest efektiivsust ja ohutust ei ole selles patsiendipopulatsioonis uuritud.

CYP3A4 ja CYP3A5 inhibiitorite/indutseerijatega ravi saavad patsiendid

On tõendatud, et CYP3A4/5 inhibiitoritel on koosmanustamisel märkimisväärne mõju guanfatsiini farmakokineetikale. Mõõdukate/tugevate CYP3A4/5 inhibiitoritega (näiteks ketokonasool, greibimah) või tugevate CYP3A4 induutseerijatega (näiteks karbamasepiin) samaaegsel kasutamisel on soovitatav annuse kohandamine (vt lõik 4.5). Tugevate ja mõõdukate CYP3A inhibiitoritega samaaegsel kasutamisel on guanfatsiini annust soovitatav vähendada 50% võrra. Koostoimete variaabluse tõttu võib vajalik olla edasine annuse tiitrimine (vt ülaltoodud teavet). Guanfatsiini kombineerimisel tugevate ensüümi induutseerijatega võib vajaduse korral kaaluda uuesti tiitrimist, et tõsta annus maksimaalse ööpäevase annuseni 7 mg (vt lõik 4.2). Indutseerijaga ravi lõpetamisel on järgmistel nädalatel guanfatsiini annuse vähendamiseks soovitatav uuesti tiitrimine (vt lõik 4.5).

Manustamisviis

Suukaudne.

Intuniv'i võetakse üks kord ööpäevas, kas hommikul või õhtul. Intuniv'i ei tohi enne allaneelamist purustada, närida ega murda, sest see suurendaks guanfatsiini vabastamiskiirust.

Ravi on soovitatav ainult nendel lastel, kes on suutelised tableti ilma probleemideta tervelt alla neelama.

Intuniv'i võib manustada toidukordadest sõltumata, kuid seda ei tohi manustada suure rasvasisaldusega toidukorra ajal kontsentratsiooni tõusu tõttu (vt lõik 5.2).

Intuniv'i ei tohi manustada greibimahlaga (vt lõik 4.5).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes.

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Hüpotensioon, bradükardia ja minestamine

Intuniv võib põhjustada minestamist, hüpotensiooni ja bradükardiat. Minestamisega võib kaasneda kukkumine või õnnetusjuhtumid, mis võivad põhjustada raskeid vigastusi (vt lõik 4.8 ja 4.7).

Enne ravi alustamist tuleb hinnata patsiendi kardiovaskulaarset seisundit (muu hulgas südamerütmi ja vererõhu näitajaid) ning perekonnas esinenud südame / teadmata põhjusega äkksurma juhtumeid, et teha kindlaks patsiendid, kes kuuluvad hüpotensiooni, bradükardia ja QT-intervalli pikenemise / arütmia suurema riski rühma. Pulsi ja vererõhu näitajaid tuleb annuse tiitrimise ja stabiliseerumise ajal jälgida kord nädalas ning esimesel aastal vähemalt iga kolme kuu järel, võttes arvesse kliinilist hinnangut. Seejärel on jälgimine vajalik iga kuue kuu järel ja jälgimine peab olema sagedasem pärast annuse kohandamist.

Ettevaatlik tuleb olla Intuniv'i kasutamisel patsientidel, kelle on varem esinenud hüpotensiooni, südameblokaadi, bradükardiat või kardiovaskulaarseid haigusi, või kelle haigusloos kajastub varasem minestamine või seisund, mis võib tingida soodumuse minestamiseks, näiteks hüpotensioon, ortostaatiline hüpotensioon, bradükardia või dehüdratsioon. Ettevaatus on soovitatav ka nende patsientide ravimisel Intuniv'iga, keda ravitakse samal ajal antihüpertensiivsete ravimitega või muude ravimitega, mis võivad langetada vererõhku või aeglustada südamerütmi või suurendada minestamise ohtu. Patsientidel tuleb paluda juua rohkelt vedelikku.

Vererõhu tõus ja südame löögisageduse kiirenemine pärast ravi lõpetamist

Pärast Intuniv'i kasutamise lõpetamist võivad vererõhk tõusta ja südame löögisagedus kiireneeda. Turuletulekujärgselt on pärast Intuniv'i kasutamise järsku lõpetamist väga harva esinenud hüpertensiivset entsefalopaatiat (vt lõik 4.8). Vererõhu tõusu ohu vähendamiseks pärast ravi lõpetamist tuleb Intuniv'i ööpäevast annust vähendada järk-järgult, mitte rohkem kui 1 mg võrra iga 3 kuni 7 päeva järel (vt lõik 4.2). Intuniv'i annuse vähendamisel või ravi lõpetamisel tuleb jälgida vererõhku ja pulssi.

QTc-intervall

II–III faasi randomiseeritud kahepoolse pimemenetlusega monoteeraapia uuringutes oli nende patsientide hulk, kelle QT_c-intervalli pikenemise muutus oli Fridericia-korreksioonil ja Bazett-korreksioonil algtasemega võrreldes suurem kui >60 ms, vastavalt 0 (0,0%) ja 2 (0,3%) platseeborühmas ning 1 (0,1%) ja 1 (0,1%) Intuniv'i saanud rühmas. Selle leiu kliiniline olulisus ei ole teada.

Guanfatsiini tuleb ettevaatusega määrata patsientidele, kellel on varem esinenud QT-intervalli pikenemist, kellel on pöörduvate tippude tahhükardia (*torsade de pointes*) tekkerisk (näiteks südameblokaad, bradükardia, hüpokaleemia) või kes võtavad teadaolevalt QT-intervalli pikendavaid ravimeid. Need patsiendid vajavad kliinilise hinnangu alusel südamentalitluse lisahindamist (vt lõik 4.8).

Sedatsioon ja somnolentsus

Intuniv võib põhjustada somnolentsust ja sedatsiooni, eeskätt ravi alguses. Kõrvaltoime kestab üldjuhul 2–3 nädalat ning teatavatel juhtudel kauem. Seetõttu on soovitatav neid patsiente annuse tiitrimise ja stabiliseerumise ajal hoolikalt jälgida kord nädalas (vt lõik 4.2) ning esimesel aastal iga kolme kuu järel, vastavalt kliinilisele hinnangule. Enne Intuniv'i kasutamist koos mis tahes muu tsentraalse toimega depressandiga (näiteks alkohol, sedatiivsed ravimid, fenotiasiinid, barbituraadid või bensodiasepiinid) tuleb arvesse võtta võimalikku sedatiivset lisatoimet. Patsiendid ei tohi Intuniv'i võtmise ajal tarbida alkoholi. Patsientidel tuleb soovitada vältida raskete veeremite käsitlemist, autojuhtimist või jalgrattaga sõitmist, kuni nad saavad aru, kuidas organism reageerib ravile ravimiga Intuniv (vt lõik 4.7).

Suitsidaalsed mõtted

Arst peab viivitamatult hindama patsiente, kellel avaldub aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravi ajal suitsidaalne mõtlemine või käitumine. Vajalik võib olla kaasuva psühhiaatrilise seisundi ravi ning kaaluda tuleb aktiivsus- ja tähelepanuhäire raviprogrammi võimalikku muutmist.

Mõju pikkusele, kaalule ja kehamassiindeksile

Intuniv'iga ravi saavatel lastel ja noorukitel võib esineda kehamassiindeksi tõus. Seetõttu tuleb pikkust ja kaalu mõõta ning kehamassiindeksit hinnata enne ravi algust ning pärast seda esimesel aastal iga

kolme kuu järel, võttes arvesse kliinilist hinnangut. Seejärel on jälgimine vajalik iga kuue kuu järel ja jälgimine peab olema sagedasem pärast annuse kohandamist.

Abiained

Intuniv sisaldab laktoosi. Seda ravimit ei tohi võtta patsiendid, kellel on harvaesinev pärilik galaktoosi talumatus, laktaasi puudulikkus või glükoosi-galaktoosi malabsorptsioon.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Ravimi Intuniv samaaegsel kasutamisel CYP3A4/5 inhibiitorite või indutseerijatega võivad guanfatsiini plasmakontsentratsioonid tõusta või alaneda, mis võib mõjutada ravimi Intuniv efektiivsust ja ohutust. Intuniv võib suurendada CYP3A4/5 vahendusel metaboliseeritavate samal ajal manustatavate ravimite plasmakontsentratsioone (vt lõigud 4.2, 4.4 ja 5.2).

Guanfatsiin on *in vitro* MATE1 inhibiitor ning MATE1 inhibeerimise kliinilist olulisust ei saa välistada. Guanfatsiini manustamisel samaaegselt MATE1 substraatidega võivad nende ravimite plasmakontsentratsioonid tõusta. *In vitro* uuringute põhjal võib guanfatsiin olla ka OCT1 inhibiitor maksimaalsete kontsentratsioonidega portaalveenis. Guanfatsiini samaaegne manustamine sarnase T_{max} -iga OCT1 substraatidega (nt metformiin) võib suurendada nende ravimite C_{max} -i.

Ravimi Intuniv farmakodünaamiline toime võib võimenduda, kui seda võetakse koos muude preparaatidega, mis teadaolevalt põhjustavad sedatsiooni, hüpotensiooni või QT-intervalli pikenedamist (vt lõik 4.4).

Kõik ravimite koostoimete uuringud on tehtud täiskasvanutel, kuid tulemused on osutatud laste vanusevahemikus arvatavasti sarnased.

QT-intervalli pikendavad ravimid

Intuniv põhjustab südamerütmi aeglustumist. Arvestades Intuniv'i mõju pulsile, ei ole Intuniv'i samaaegne kasutamine QT-intervalli pikendavate ravimitega üldjuhul soovitatav (vt lõik 4.4).

CYP3A4 ja CYP3A5 inhibiitorid

Ettevaatlik tuleb olla Intuniv'i manustamisel patsientidele, kes võtavad ketokonasooli ning teisi mõõdukaid ja tugevaid CYP3A4/5 inhibiitoreid, ning kaaluda tuleb Intuniv'i annuse vähendamist soovitatavas annusevahemikus (vt lõik 4.2). Intuniv'i samaaegne manustamine mõõdukate ja tugevate CYP3A4/5 inhibiitoritega tõstab guanfatsiini plasmakontsentratsioone ning suurendab selliste kõrvaltoimete nagu hüpotensioon, bradükardia ja sedatsioon tekkeriski. Guanfatsiini ekspositsiooni kiirus ja määr tõusid ketokonasooliga manustamisel märkimisväärselt; guanfatsiini maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) ja ekspositsioon (AUC) suurenesid vastavalt 2 ja 3 korda. Muudel CYP3A4/5 inhibiitoritel võib olla sarnane mõju, vt mõõdukate ja tugevate CYP3A4/5 inhibiitorite näidete mittetäieliku loendiga tutvumiseks tabelit 3.

CYP3A4 indutseerijad

Kui patsiendid võtavad Intuniv'i samal ajal CYP3A4 indutseerijaga, tuleb kaaluda Intuniv'i annuse suurendamist soovitatavas annusevahemikus (vt lõik 4.2). Guanfatsiini ekspositsiooni kiirus ja määr alanesid märkimisväärselt koosmanustamisel rifampiiniga, CYP3A4 indutseerijaga. Guanfatsiini maksimaalsed plasmakontsentratsioonid (C_{max}) ja ekspositsioon (AUC) vähenesid vastavalt 54% ja 70%. Muudel CYP3A4 indutseerijatel võib olla sarnane mõju, vt CYP3A4/5 indutseerijate näidete mittetäieliku loendiga tutvumiseks tabelit 3.

Tabel 3

Mõõdukad CYP3A4/5 inhibiitorid	Tugevad CYP3A4/5 inhibiitorid	CYP3A4 indutseerijad
Aprepitant	Botsepreviir	Bosentaan
Atasanaviir	Kloramfenikool	Karbamasepiin
Tsiprofloksatsiin	Klaritromütsiin	Efavirens

Mõõdukad CYP3A4/5 inhibiitorid	Tugevad CYP3A4/5 inhibiitorid	CYP3A4 indutseerijad
Krisotiniib	Indinaviir	Etraviriin
Diltiaseem	Itrakonasool	Modafiniil
Erütromütsiin	Ketokonasool	Nevirapiin
Flukonasool	Posakonasool	Okskarbasepiin
Fosamprenaviir	Ritonaviir	Fenobarbitaal
Imatiniib	Sakvinaaviir	Fenütoin
Verapamiil	Suboxone	Primidoon
Greibimahl	Telapreviir	Rifabutiin
	Telitromütsiin	Rifampitsiin
		Naistepuna
<i>Annustamissoovitusi vt lõik 4.2.</i>		

Valproehape

Intuniv'i ja valproehappe koosmanustamisega võib kaasuda valproehappe kontsentratsioonide tõus. Selle koostoime mehhanism ei ole teada, ehkki nii guanfatsiin kui ka valproehappe metaboliseeruvad glükuronisatsiooni teel, millega võib kaasuda konkureeriv inhibitsioon. Intuniv'i koosmanustamisel valproehappega tuleb patsiente jälgida kesknärvisüsteemile avalduva võimaliku lisamõju suhtes ning kaaluda tuleb seerumi valproehappe kontsentratsioonide jälgimist. Koosmanustamisel võib olla vajalik valproehappe ja Intuniv'i annuse kohandamine.

Antihüpertensiivsed ravimid

Intuniv'i koosmanustamisel antihüpertensiivsete ravimitega tuleb võimalike farmakodünaamiliste lisatoimete (näiteks hüpotensiooni ja minestamise) tõttu olla ettevaatlik.

Kesknärvisüsteemi depressandid

Intuniv'i koosmanustamisel kesknärvisüsteemi depressantidega (näiteks alkoholi, sedatiivsete ravimite, uinutite, bensodiasepiinide, barbituraatide ja antipsühhootikumidega) tuleb võimalike farmakodünaamiliste lisatoimete (näiteks sedatsiooni ja somnolentsuse) tõttu olla ettevaatlik.

Suukaudne metüülfenidaat

Ravimite koostoime uuringus ei täheldatud Intunivi või osmootse vabastusega suukaudse süsteemiga (*Osmotic Release Oral System*) aeglaselt vabaneva metüülfenidaatvesinikkloriidi korral mõju kombinatsioonis võetavate muude ravimite farmakokineetikale.

Lisdeksamfetamiindimesülaat

Ravimite koostoime uuringus kutsus ravimi Intuniv manustamine kombinatsioonis lisdeksamfetamiindimesülaadiga esile guanfatsiini maksimaalsete plasmakontsentratsioonide tõusu 19% võrra ja ekspositsiooni (AUC) suurenemise 7% võrra. Neid väikesi muutusi ei peeta kliiniliselt oluliseks. Selles uuringus ei täheldatud ravimi Intuniv ja lisdeksamfetamiindimesülaadi kombinatsiooni mõju d-amfetamiini ekspositsioonile.

Koostoime toiduga

Tõusnud plasmakontsentratsiooni tõttu ei tohi Intuniv'i manustada suure rasvasisaldusega toidukorra ajal, sest on tõendatud, et suure rasvasisaldusegaained mõjutavad märkimisväärselt guanfatsiini imendumist.

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasedus

Guanfatsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

Intuniv'i ei ole soovitatav kasutada raseduse ajal ja fertiilses eas naistel, kes ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid.

Imetamine

Ei ole teada, kas guanfatsiin ja selle metaboliidid erituvad rinnapiima.

Olemasolevad farmakodünaamilised ja toksikoloogilised andmed loomadel on näidanud, et guanfatsiin ja selle metaboliidid erituvad piima (vt lõik 5.3). Riski rinnapiimaga toidetavatele imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/jätkamine ravimiga Intuniv tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Guanfatsiini kasutamise mõju kohta inimeste fertiilsusele andmed puuduvad või on piiratud hulgal.

Loomkatsed on näidanud mõju isaste loomade fertiilsusele (vt lõik 5.3).

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

Intuniv võib põhjustada peeringlust ja somnolentsust. Need kõrvaltoimed avalduvad eeskätt ravi alguses ja neid võib ravi jätkumisel esineda harvem. Täheldatud on ka minestamist. See võib mõjutada mõõdukalt kuni tugevalt autojuhtimise, masinate käsitlemise või jalgrattaga sõitmise võimet. Patsiente tuleb nendest võimalikest kõrvaltoimetest teavitada ning kõrvaltoimete esinemisel tuleb neile soovitada nende tegevuste vältimist (vt lõik 4.4).

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili ülevaade

Ravimiga Intuniv tehtud kontrollitud, kahepoolse pimemenetlusega ja avatud kliinilistest uuringutest kogutud andmete põhjal kuuluvad kõige sagedamini teatatud (väga sage) kõrvaltoimete hulka somnolentsus (40,6%), peavalu (27,4%), väsimus (18,1%), valu ülakõhus (12,0%) ja sedatsioon (10,2%). Sageli teatatud raskete kõrvaltoimete hulka kuuluvad hüpotensioon (3,2%), kaalutõus (2,9%), bradükardia (1,5%) ja minestamine (aeg-ajalt esinev kõrvaltoime) (0,7%). Somnolentsus ja sedatsioon esinesid eeskätt ravi alguses ning püsisid üldjuhul 2–3 nädalat ja teatavatel juhtudel kauem.

Kõrvaltoimete loend tabelina

Alljärgnevas tabelis on esitatud kõik kõrvaltoimed, mis on avaldanud kliinilistes uuringutes ja millest on teatatud. Kõik turuletulekujargsetest kogemustest teadaolevad kõrvaltoimed on toodud *kaldkirjas*.

Kasutatud esinemissageduse määratlused on alljärgnevad:

väga sage ($\geq 1/10$);

sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$);

aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$);

harv ($\geq 1/10\ 000$ kuni $< 1/1000$);

väga harv ($< 1/10\ 000$);

teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Tabel 4. Ravimiga Intuniv teatatud kõrvaltoimed	
Organsüsteemi klass	Esinemissagedus
Ravimi kõrvaltoime	
Immuunsüsteemi häired	
Ülitundlikkus	Aeg-ajalt
Ainevahetus- ja toitumishäired	
Söögiisu vähenemine	Sage
Psühhiaatrilised häired	
Depressioon	Sage

Tabel 4. Ravimiga Intuniv teatatud kõrvaltoimed	
Organsüsteemi klass	Esinemissagedus
Ravimi kõrvaltoime	
Ärevus	Sage
Emotsionaalne labiilsus	Sage
Insomnia	Sage
Keskfaasi insomnia	Sage
Painajalikud unenäod	Sage
Agitatsioon	Aeg-ajalt
Hallutsinatsioonid	Aeg-ajalt
Närvisüsteemi häired	
Somnolentsus	Väga sage
Peavalu	Väga sage
Sedatsioon	Sage
Pearinglus	Sage
Letargia	Sage
Krambid	Aeg-ajalt
Minestamine/teadvusekaotus	Aeg-ajalt
Posturaalne pearinglus	Aeg-ajalt
Hüpersomnia	Harv
Südamehäired	
Bradükardia	Sage
Esimese astme atrioventrikulaarne blokaad	Aeg-ajalt
<i>Tahhükardia</i>	<i>Aeg-ajalt</i>
Siinusarütmia	Aeg-ajalt
Vaskulaarsed häired	
Hüpotensioon	Sage
Ortostaatiline hüpotensioon	Sage
Kahvatus	Aeg-ajalt
Hüpertensioon	Harv
<i>Hüpertensiivne entsefalopaatia</i>	<i>Väga harv</i>
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired	
Astma	Aeg-ajalt
Seedetrakti häired	
Kõhuvalu	Väga sage
Oksendamise	Sage
Kõhulahtisus	Sage
Iiveldus	Sage
Kõhukinnisus	Sage
Ebamugavustunne kõhus	Sage
Suukuivus	Sage
Düspepsia	Aeg-ajalt
Naha ja nahaaluskoe kahjustused	
<i>Lööve</i>	<i>Sage</i>
<i>Sügelus</i>	<i>Aeg-ajalt</i>
Neerude ja kuseteede häired	
Enurees	Sage

Tabel 4. Ravimiga Intuniv teatatud kõrvaltoimed	
Organsüsteemi klass	Esinemissagedus
Ravimi kõrvaltoime	
Sagedane urineerimisvajadus	Aeg-ajalt
Reproduktiivse süsteemi ja rinnanäärme häired	
<i>Ereksioonihäire</i>	<i>Teadmata</i>
Üldised häired	
Väsimus	Väga sage
Ärrituvus	Sage
Asteenial	Aeg-ajalt
Valu rinnakeres	Aeg-ajalt
Haiglane enesetunne	Harv
Uuringud	
Vererõhu langus	Sage
Kaalutõus	Sage
Vererõhu tõus	Aeg-ajalt
Alanenud pulss	Aeg-ajalt
Alaniinaminotransferaasi tõus	Aeg-ajalt

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Somnolentsus/sedatsioon, hüpotensioon, bradiükardia ja minestamine

Guanfatsiiniga ravitud patsientide üldiste koondandmete alusel esines somnolentsust 40,6% ja sedatsiooni 10,2% guanfatsiiniga ravitud patsientidest. Bradükardiat esines 1,5%, hüpotensiooni 3,2% ja minestamist 0,7% kõigist guanfatsiiniga ravitud patsientidest. Somnolentsust/sedatsiooni ja hüpotensiooni esines kõige enam ravi esimesel paaril nädalal ning esinemissagedus vähenes seejärel järk-järgult.

Mõju pikkusele, kaalule ja kehamassiindeksile

Hoolikas kaalu järelkontroll osutab sellele, et lastel ja noorukitel, kes said uuringus ravimit Intuniv (s.t aastast ravi seitsmel päeval nädalas), avaldus ühe aasta jooksul vanuse ja soo alusel normeeritud algtaaseme kehamassiindeksi protsentiili keskmine muutus 4,3 (keskmised protsentiilid algtaasemel ja 12 kuu möödumisel olid vastavalt 68,3 ja 73,1). Seetõttu tuleb rutiinse monitooringu osana pikkust, kaalu ja kehamassiindeksit jälgida ravi alguses, esimesel aastal iga kolme kuu järel ja seejärel iga kuue kuu järel, võttes arvesse kliinilist hinnangut ning märkides andmed kasvutabelisse.

Põhjalik QT-/QTc-intervalli uuring

Toimeainet kohe vabastava guanfatsiini kahe annuse (4 mg ja 8 mg) mõju QT-intervallile hinnati tervete täiskasvanutega tehtud kahepoolse pimemenetlusega, randomiseeritud, platseebo ja toimeainega ravimiga kontrollitud ristuvuuringus. Mõlema annuse puhul täheldati keskmise QTc-intervalli ilmselt suurenemist. Selle leid ei ole teadaolevalt kliiniliselt oluline.

II–III faasi randomiseeritud kahepoolse pimemenetlusega monoterapia uuringutes oli nende patsientide hulk, kelle QTc-intervalli pikenemise muutus oli Fridericia-korreksioonil ja Bazett-korreksioonil algtaasemega võrreldes suurem kui 60 ms, vastavalt 0 (0,0%) ja 2 (0,3%) platseeborühmas ning 1 (0,1%) ja 1 (0,1%) Intuniv'i saanud rühmas. Selle leiu kliiniline olulisus ei ole teada.

Vererõhu tõus ja südame löögisageduse kiirenemine pärast Intuniv-ravi lõpetamist

Pärast Intuniv'i kasutamise lõpetamist võivad vererõhk tõusta ja pulss kiirenedada. Turuletulekujärgselt on pärast Intuniv'i kasutamise järsku lõpetamist väga harva esinenud hüpertensiivset entsefalopaatiat (vt lõik 4.4).

Efektiivsuse püsimise uuringus laste ja noorukitega täheldati pärast Intuniv-ravi lõpetamist keskmise süstoolse ja diastoolse vererõhu tõusu vastavalt ligikaudu 3 mmHg ja 1 mmHg võrra üle ravieelse algse taseme. Individuaalne tõus võib olla ka keskmistest muutustest suurem. Mõnel isikul täheldati vererõhu tõusu järelkontrolli perioodi lõpus, mille kestus oli 3 kuni 26 nädalat alates viimasest annusest (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

Täiskasvanud patsiendid

Intuniv'i ei ole aktiivsus- ja tähelepanuhäire all kannatavatel täiskasvanutel uuritud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teavitamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse teavitada kõigist võimalikest kõrvaltoimetest riikliku teavitamissüsteemi, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu.

4.9 Üleannustamine

Üleannustamise nähtude ja sümptomite hulka võivad kuuluda hüpotensioon, esmane hüpertensioon, bradükardia, letargia ja respiratoorne depressioon. Soovitatavast ööpäevasest annusest kolm korda suurema guanfatsiini annuse manustamisega on seostatud ka hemodünaamilist ebastabiilsust. Intuniv'i üleannustamise ravi peab hõlmama nende nähtude ja sümptomite jälgimist ning ravimist.

Pediaatrilisi patsiente (lapsi ja noorukeid vanuses 6...17 aastat (kaasa arvatud)), kellel tekib letargia, tuleb raskekujulisema mürgisuse nähtude (muu hulgas kooma, bradükardia ja hüpotensiooni) tekkimise suhtes jälgida kuni 24 tundi nende sümptomite võimaliku hilisema avaldumise tõttu.

Üleannustamise ravi võib hõlmata maoloputust, kui see tehakse kohe pärast ravimi sissevõtmist. Aktiivsusi võib olla kasulik imendumise minimeerimisel. Guanfatsiin ei ole kliiniliselt olulistest kogustes dialüüsitav (2,4%).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: hüpertensioonivastased ained, tsentraalse toimega antiadrenergilised ained, ATC-kood: C02AC02.

Toimemehhanism

Guanfatsiin on selektiivne alfa_{2A}-adrenergilise retseptori agonist, millel on selle retseptori alamtüübi suhtes 15–20 korda suurem afiinsus kui alfa_{2B} või alfa_{2C} alamtüüpide suhtes. Guanfatsiin ei ole stimulaator. Guanfatsiini toimemehhanism aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravis ei ole täielikult tõestatud. Prekliinilised uuringud osutavad sellele, et guanfatsiin moduleerib prefrontaalse korteksi ja basaalganglionite vahelist signaalivahetust, modifitseerides alfa-2-adrenergiliste retseptorite juures vahetult sünaptilist noradrenaliini ülekannet.

Farmakodünaamilised toimed

Guanfatsiin on teadaolevalt antihüpertensiivne ravim. Guanfatsiin vähendab alfa_{2A}-adrenergiliste retseptorite stimuleerimisega sümpaatiliste närviimpulsside edastamist vasomotoorsest keskusest südamele ja veresoontele. Selle tagajärjel vähenevad perifeerne vaskulaarne resistentsus ja vererõhk ning aeglustub südamerütm.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Guanfatsiini toimet aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravis uuriti viies kontrollitud uuringus, mis tehti 6...17-aastaste laste ja noorukitega, kolmes lühiajalises kontrollitud uuringus, mis tehti 6...17-aastaste laste ja noorukitega, ühes lühiajalises kontrollitud uuringus, mis tehti 13...17-aastaste noorukitega, ning ühes randomiseeritud ärajätuuuringus, mis tehti 6...17-aastaste laste ja noorukitega, kes kõik vastasid DSM-IV-TR (*Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders, fourth edition, text*

revised) aktiivsus- ja tähelepanuhäire kriteeriumitele. Enamik patsientidest saavutas optimeeritud annuse vahemikus 0,05–0,12 mg kilogrammi kohta ööpäevas.

Kesktes III faasi uuringus SPD 503-316 hinnati 337 patsienti vanuses 6...17 aastat, et teha kindlaks üks kord ööpäevas manustatava annuse (lastel 1–4 mg ööpäevas, noorukitel 1–7 mg ööpäevas) ohutus ja efektiivsus. Selles 12-nädalases (6...12-aastased) või 15-nädalases (13...17-aastased), randomiseeritud, kahepoolse pimemenetlusega, paralleelrühmaga, platseebo ja võrdlusravimiga (atomoksetiiniga) kontrollitud, annuse tiitrimise uuringus tõendati, et guanfatsiin on platseeboga võrreldes aktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomite leevendamisel oluliselt efektiivsem, mille aluseks olid uurija antud hinnangud aktiivsus- ja tähelepanuhäire (*attention deficit hyperactivity disorder*, ADHD) hindamisskaalal (ADHD-RS; *ADHD Rating Scale*). Aktiivsus- ja tähelepanuhäire hindamisskaala abil hinnatakse aktiivsus- ja tähelepanuhäire põhisümptomeid. Ülevaade tulemustest uuringu esmase tulemusnäitaja osas on toodud tabelis 5.

Tabel 5. Ülevaade uuringu SPD503-316 esmasest tulemusnäitajast: ADHD-RS-IV

Ravirühmad	Uuringus osalejate arv	Algtaseme ADHD-RS-IV (standardhälve)	Algtaseme muutus (standardhälve)	Erinevus platseebost (95% usaldusvahemik) <i>Mõju suurus</i>	Ravivastuse uuringus osalejate osakaal	Erinevus platseebost (95% usaldusvahemik)
Guanfatsiin	114	43,1 (5,5)	-23,9 (12,4)	-8,9 (-11,9; -5,8)	64,3%	21,9% (9,2; 34,7)
Atomoksetiin	112	43,7 (5,9)	-18,6 (11,9)	0,8	55,4%	13,0% (0,0; 26,0)
Platseebo	111	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	-3,8 (-6,8; -0,7)	42,3%	0,3
				Ei kohaldu		Ei kohaldu

Teised tulemusnäitajad olid esmase tulemusnäitajaga konsistentsed. Ravivastuse kriteeriumitele (skaala ADHD-RS-IV koguskoori vähenemine algtasemega võrreldes $\geq 30\%$ ning CGI-I väärtus 1 või 2) vastavate patsientide osakaal oli guanfatsiini rühmas 64,3%, atomoksetiini rühmas 55,4% ja platseeborühmas 42,3%. Guanfatsiin parendas tõendatult oluliselt toimetulekut õppetöös, koolis ja perekonnas (WFIRS-P skoor).

Lisaks tehti 13...17-aastaste noorukitega (n = 314) 15-nädalane, kahepoolse pimemenetlusega, randomiseeritud, platseeboga kontrollitud, annuse optimeerimise uuring (SPD503-312), et kontrollida guanfatsiini (1–7 mg ööpäevas) efektiivsust, ohutust ning talutavust aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravis. Guanfatsiini rühmas oli skaala ADHD-RS-IV koguskoori paranemine platseebot saanud uuringus osalejatega võrreldes tõendatult oluliselt suurem. Guanfatsiiniga ravitud patsientide seisund oli toimetulekunäitaja põhjal platseebot saanud patsientidest statistiliselt oluliselt parem, mille mõõtmise aluseks oli raskusastme kliiniline üldmulje (CGI-S; *Clinical Global Impression of Severity*) uuringu lõpus. See uuring ei tõendanud platseeboga võrreldes paremust (statistiliselt olulisust) skaala WFIRS-P perekonna ning kooli ja õppetööga seotud sektionides.

Uuring (SPD503-315) oli 41-nädalane efektiivsuse pikaajalise püsivuse uuring, mis hõlmas avatud faasi (kuni 13 nädalat), millele järgnes kahepoolse pimemenetlusega, platseeboga kontrollitud, randomiseeritud ärajätufaas (kuni 26 nädalat), mis tehti pediaatriliste patsientidega (laste ja noorukitega vanuses 6...17 aastat (kaasa arvatud)) (n = 526 avatud faasis ja n = 315 kahepoolse pimemenetlusega, randomiseeritud võõrutusfaasis), et hinnata guanfatsiini üks kord ööpäevas manustatava annuse (lastel 1–4 mg ööpäevas, noorukitel 1–7 mg ööpäevas) efektiivsust, ohutust ja talutavust aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravis. Guanfatsiin oli aktiivsus- ja tähelepanuhäire all kannatavate laste ja noorukite pikaajalises ravis platseebost parem, hinnatuna kumulatiivse ravivastuse puudumise alusel (49,3% Intuniv'i korral ja 64,9% platseebo korral; p = 0,006). Ravivastuse puudumiseks peeti skaala ADHD-RS-IV koguskoori tõusu $\geq 50\%$ ja CGI-S skoori suurenemist ≥ 2 punkti võrra võrrelduna kahepoolse pimemenetlusega algviisidil määratud vastavate skooridega.

Kahepoolse pimemenetlusega ravi lõpus oli platseeborühmaga võrreldes oluliselt suurem osa guanfatsiini saanud uuringus osalejatest psüühikahäireta või piiripealse psüühikahäirega, mille mõõtmise aluseks oli raskusastme kliiniline üldmulje (CGI-S), mis hõlmab toimetuleku hindamist. See uuring ei tõendanud platseeboga võrreldes paremust (statistilist olulisust) skaala WFIRS-P skoori perekonna ning kooli ja õppetööga seotud seksioonides.

Sarnaseid guanfatsiini efektiivsustulemusi aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravis tõendati kahes randomiseeritud, kahepoolse pimemenetlusega, platseeboga kontrollitud, fikseeritud annusega (vahemikus 1–4 mg ööpäevas) monoterapia uuringus, mis tehti pediaatriliste patsientidega (laste ja noorukitega vanuses 6...17 aastat (kaasa arvatud)). Ameerika Ühendriikides korraldatud uuringud SPD503-301 ja SPD503-304 kestsid vastavalt 8 ja 9 nädalat. Guanfatsiin andis mõlemas uuringus platseeboga võrreldes oluliselt paremaid tulemusi aktiivsus- ja tähelepanuhäire hindamiskaala (ADHD-RS-IV) alg- ja lõppskooride erinevuse alusel (platseeboga kohandatud vähimruutkeskmise vähenemise vahemik 5,4 kuni 10,0; $p < 0,02$).

Uuring SPD503-314 tehti 6...12-aastaste lastega, et hinnata üks kord ööpäevas kas hommikul või õhtul manustatava guanfatsiini annuse (1–4 mg) efektiivsust. Tegu oli kahepoolse pimemenetlusega, randomiseeritud, platseeboga kontrollitud, annuse optimeerimise uuringuga, mis kestis 9 nädalat ning tehti Ameerika Ühendriikides ja Kanadas. Aktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomeid hinnati aktiivsus- ja tähelepanuhäire hindamiskaala (ADHD-RS-IV) koguskooride muutusena algtasemest 8. nädalani (ravi lõpphinnang). Guanfatsiin andis manustamisajast (võtmisest hommiku- või õhtupoolikul) olenemata platseeboga võrreldes oluliselt paremaid tulemusi (platseeboga kohandatud vähimruutkeskmise erinevus hommiku- ja õhtupoolikul võtmisel vastavalt –9,4 ja –9,8; $p < 0,001$).

Koosmanustamine psühhostimulaatoritega

Psühhostimulaatoritega koosmanustamise mõju uuriti preparaadi ravirežiimi lisamise uuringus, milles osalejate ravivastus psühhostimulaatoritele oli osaline. Tegu oli kahepoolse pimemenetlusega, randomiseeritud, platseeboga kontrollitud, mitmekeskuselise, annuse optimeerimise uuringuga, mis kestis 9 nädalat. Uuringu eesmärk oli hinnata guanfatsiini (1, 2, 3 ja 4 mg ööpäevas) efektiivsust ja ohutust pikatoimeliste psühhostimulaatoritega (amfetamiini, lisdeksamfetamiini, metüülfenidaadi, deksmetüülfenidaadiga) koosmanustamisel aktiivsus- ja tähelepanuhäire diagnoosiga 6...17-aastastel lastel ja noorukitel, kelle ravivastus psühhostimulaatoritele oli suboptimaalne ja osaline. Suboptimaalseks ravivastuseks peeti skaala ADHD-RS-IV koguskoori ≥ 24 ning CGI-I skoori ≥ 3 skriiningul ja algtasemel. Skaala ADHD-RS-IV koguskoor oli esmane efektiivsuse näitaja.

Tulemused näitasid, et skaala ADHD-RS-IV skoor paranes rohkem nendel patsientidel, kelle ravirežiimi lisati guanfatsiin, võrreldes patsientidega, kelle ravirežiimi lisati platseebo (20,7 (12,6) punkti vs 15,9 (11,8); erinevus: 4,9 95% usaldusvahemik 2,6, 7,2). Skaala ADHD-RS-IV skoori muutustes ei täheldatud vanusega seotud erinevusi.

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire ning tõrges-trotsliku käitumise sümptomite uuring

Uuring SPD503-307 oli guanfatsiini (1–4 mg ööpäevas) 9-nädalane kahepoolse pimemenetlusega, randomiseeritud, platseeboga kontrollitud, annuse optimeerimise uuring, mis tehti 6...12-aastaste lastega, kellel avaldusid aktiivsus- ja tähelepanuhäire ning tõrges-trotsliku käitumise sümptomid ($n = 217$). Tõrges-trotsliku käitumise sümptomeid hinnati algtasemest uuringu lõpuni avaldunud muutusena lapsevanematele mõeldud Connersi redigeeritud hindamiskaala pika versiooni tõrges-trotsliku käitumise alaskaala (CPRS-R:L; *Oppositional Subscale of the Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form*) skooris. Tulemused tõendavad guanfatsiini rühmas platseeboga võrreldes skaala CPRS-R:L tõrges-trotsliku käitumise alaskaala algtaseme skooride statistiliselt oluliselt ($p \leq 0,05$) suuremat keskmist vähenemist uuringu lõpuks (guanfatsiini ja platseebo rühma võrdluses vastavalt 10,9 punkti vs 6,8), mis osutab seisundi paranemisele, ning mõju suurus oli 0,6 ($p < 0,001$). See vähenemine vastab guanfatsiini ja platseebo rühma võrdluses vastavalt protsentuaalsele vähenemisele 56% vs 33% võrra.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Imendumine

Guanfatsiin imendub kiiresti ja maksimaalsed plasmakontsentratsioonid saavutatakse pediaatrilistel patsientidel (lastel ja noorukitel vanuses 6...17 aastat (kaasa arvatud)) suukaudselt manustamisest ligikaudu 5 tunni möödumisel. Kui Intuniv'i võeti suure rasvasisaldusega toidukorra ajal, suurenes täiskasvanutel guanfatsiini keskmine ekspositsioon tühja kõhuga manustamisega võrreldes (C_{max} ligikaudu 75% ja AUC ligikaudu 40%) (vt lõik 4.2).

Jaotumine

Guanfatsiin seondub ravimi kontsentratsioonist olenemata mõõdukal määral plasmaproteiinidele (ligikaudu 70%).

Biotransformatsioon

Guanfatsiin metaboliseeritakse CYP3A4/5 vahendusel toimuva oksüdatsiooni teel ning edasised II faasi reaktsioonid on sulfatsioon ja glükuronisatsioon. Peamine tsirkuleeriv metaboliit on farmakoloogilise toimeteta 3-OH-guanfatsiin-sulfaat.

Guanfatsiin on CYP3A4 ja CYP3A5 substraat ning ekspositsiooni mõjutavad CYP3A4 ja CYP3A5 indutseerijad ja inhibiitorid. Inimese maksa mikroosoomides ei pärssinud guanfatsiin teiste peamiste tsütokroom P450 isoensüümide (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 või CYP3A5) toimet; guanfatsiin ei ole ka eeldatavalt CYP3A, CYP1A2 ja CYP2B6 indutseerija.

Transporterid

In vitro uuringute põhjal on guanfatsiin OCT1 ja OCT2 substraat, kuid mitte BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 või MATE2 substraat. Guanfatsiin ei ole BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 ega MATE2K inhibiitor, kuid on MATE1 inhibiitor ja võib olla OCT1 inhibiitor maksimaalsetel kontsentratsioonidel portaalveenis.

Eritumine

Guanfatsiini kõrvaldavad filtratsiooni ja aktiivse sekretsiooni teel neerud ning maks. Aktiivset renaalset sekretsiooni vahendab OCT2 transporter. Eritumine neerude kaudu on peamine eritumistee (80%) ning lähteravim tingib 30% radioaktiivsusest uriinis. Peamised metaboliidid uriinis olid 3-hüdroksü-guanfatsiin-glükuroniid, guanfatsiin-dihüdrodiol, 3-hüdroksü-guanfatsiin-sulfaat. Guanfatsiini eliminatsiooni poolväärtusaeg on ligikaudu 18 tundi.

Guanfatsiini farmakokineetika on aktiivsus- ja tähelepanuhäire all kannatavatel 6...12-aastastel lastel ja 13...17-aastastel noorukitel ning tervetel täiskasvanud vabatahtlikel sarnane.

Eripopulatsioonid

Ravimiga Intuniv ei ole uuringuid tehtud alla 6-aastastel aktiivsus- ja tähelepanuhäire all kannatavatel lastel.

Guanfatsiini süsteemne ekspositsioon on sama annuse (mg/kg) manustamisel meestel ja naistel sarnane.

Rassipõhiseid vormikohaseid farmakokineetika uuringuid ei ole tehtud. Puuduvad tõendid, et etniline kuuluvus avaldaks Intuniv'i farmakokineetikale mis tahes mõju.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Guanfatsiini kartsinogeensust ei täheldatud 78-nädalastes hiirtega tehtud uuringutes, kus kasutati ööpäevaseid annuseid kuni 10 mg kilogrammi kohta. Isastel rottidel, keda raviti 102 nädalat guanfatsiini ööpäevase annusega 5 mg kilogrammi kohta, täheldati pankrease saarekeste adenoomide esinemissageduse märkimisväärset suurenemist, kuid sarnast toimet ei täheldatud emastel rottidel. Selle kliiniline olulisus ei ole teada.

Guanfatsiin ei olnud mitmesugustes testmudelites, muu hulgas Ames testis ja *in vitro* kromosoomaberratsiooni testis genotoksiline.

Pärast ravi guanfatsiinga täheldati loomadel (rottidel, koertel) üldist toksilisust, mis hõlmas korrigeerimata QT-intervalli pikenemist (mõju südamele), atroofilist põrna ja valgete vereliblede vähenemist, maksakahjustusi, muu hulgas bilirubiini ja alaniinaminotransferaasi taseme tõusu, soolestiku ärritust ja põletikku, kreatiini ja vere urea lämmastiku taseme tõusu (mõju neerudele), sarvkesta tuhmumist (mõju silmadele) üksnes rottidel ja hiirtel, alveolaarset makrofaagide infiltratsiooni ja pneumooniiti ning vähenenud spermatogeneesi.

Kõrvaltoimeid fertiilsusele ei täheldatud uuringus, kus emastele rottidele manustati annuseid, mis olid inimestele soovitatavast maksimaalsest annusest kuni 22 korda suuremad (mg/m² alusel).

Toime isaste fertiilsusele avaldus ööpäevase annusega 8 mg kilogrammi kohta ning madalaim testitud annus oli 10,8 korda suurem inimestele soovitatavast maksimaalsest annusest 0,12 mg kilogrammi kohta (mg/m² alusel). Sobivate toksikokineetiliste andmete vähesuse tõttu ei ole võrdlus inimeste kliinilise ekspositsiooniga võimalik.

Emasloomal avalduva toksilisuse korral oli guanfatsiini embrüo/loote arengutoksilisus hiirtel ja rottidel (NOAEL 0,5 mg kilogrammi kohta ööpäevas) ning küülikutel (NOAEL 3,0 mg kilogrammi kohta ööpäevas). Sobivate toksikokineetiliste andmete vähesuse tõttu ei ole võrdlus inimeste kliinilise ekspositsiooniga võimalik.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

Hüpromelloos 2208
Metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer
Laktoosmonohüdraat
Polüvidoon
Krospovidoon, tüüp A
Mikrokristalliline tselluloos
Veevaba kolloidne ränidioksiid
Naatriumlaaurüülsulfaat
Polüsorbaat 80
Fumaarhape
Glütserooldibehenaat

3 mg ja 4 mg tablettide koostisse kuuluvad ka
Indigokarmiini alumiiniumlakk E 132
Kollane raudoksiid E 172

6.2 Sobimatus

Ei kohaldata.

6.3 Kõlblikusaeg

4 aastat.

6.4 Säilitamise eritingimused

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

Blister ribapakendid koosnevad kahest kihist, läbipaistvast termovormitavast jäigast kilest, mille polüklorotrifluoroetüleeniga lamineeritud polüvinüülkloriidist taustale on kinnitatud läbisurutav alumiiniumfoolium. Blisterpakendid on saadaval kartongkarpides.

Intuniv 1 mg pakendi suurus: 7 või 28 tabletti.

Intuniv 2 mg pakendi suurus: 7, 28 või 84 tabletti.

Intuniv 3 mg pakendi suurus: 28 või 84 tabletti.

Intuniv 4 mg pakendi suurus: 28 või 84 tabletti.

Kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
IIRIMAA

8. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

Intuniv 1 mg tablett

EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg tablett

EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg tablett

EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg tablett

EU/1/15/1040/008-009

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 17. september 2015

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Raviameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
IIRIMAA

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

Müügiloa hoidja peab esitama asjaomase ravimi esimese perioodilise ohutusaruande 6 kuu jooksul pärast müügiloa saamist.

D. RAVIMIPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

• Riski minimeerimise lisameetmed

1. Enne liikmesriigis Intuniv'i turuletoomist peab müügiloa hoidja kooskõlastama riikliku pädeva asutusega teavituse programmi sisu ja formaadi, muu hulgas teabevahetuskanalid, jaotusmeetodid ning programmi mis tahes muud aspektid.
2. Müügiloa hoidja peab tagama, et pärast arutelusid ja kokkuleppeid riikliku pädeva asutusega liikmesriigis, kus Intuniv turule tuuakse, edastatakse kõigile tervishoiuspetsialistidele, kes arvatavalt ravimit Intuniv määrama hakkavad, järgmistele materjalidele juurdepääsu käsitlev teavituskiri või vastavad materjalid:
 - ravimi omaduste kokkuvõte ja pakendi infoleht;
 - tervishoiuspetsialistidele mõeldud teabematerjal (muu hulgas ravimi määraja kontrollnimekiri).

Teabematerjal ja ravimi määraja kontrollnimekiri peavad sisaldama alljärgnevat põhiteavet:

- teave ravimiga Intuniv seotud riskidest: bradükardia, minestamine, hüpotensioon / vererõhu langus, vererõhu tõus ravimi ärajätul, sedatsioon ja kaalutõus;
 - kontrollnimekiri enne Intuniv'iga ravi alustamist, et teha kindlaks patsiendid, kellel on raskete kõrvaltoimete tekkerisk;
 - kontrollnimekiri patsientide pidevaks jälgimiseks ja ohutuse tagamiseks Intuniv-ravi ajal, muu hulgas tiitrimisfaasis;
 - tabel patsientide pidevaks jälgimiseks (elutähtsad näitajad, pikkus, kaal) Intuniv-ravi ajal.
 - kontroll-loend guanfatsiini kasutamise lõpetamiseks, sealhulgas vererõhu ja pulsi jälgimiseks patsientidel annuse vähendamisel.
-
- **Müügiloajärgsed kohustused**

Müügiloa hoidja rakendab ettenähtud aja jooksul järgmisi meetmeid:

Kirjeldus	Kuupäev
SHP503-401: ravimi Intuniv pikaajalise ohutuse (eeskätt neurokognitiivsele funktsioonile avalduva toime) hindamiseks aktiivsuse- ja tähelepanuhäire all kannatavatel 6...17-aastastel lastel ja noorukitel peab müügiloa hoidja kokku lepitud uuringuplaani kohaselt tegema võrdleva ohutusuuringu ning esitama selle tulemused.	Uuringu lõpparuande esitamine: 31. Jaanuar 2022

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED**KARP****1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS**

Intuniv 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Guanfatsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 1 milligrammile guanfatsiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vaadake lisateabe saamiseks infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tablett tuleb alla neelata tervelt. Mitte närida, poolitada ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)**8. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1040/001 7 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
EU/1/15/1040/002 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Intuniv 1 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intuniv 1 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Guanfatsiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intuniv 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Guanfatsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 2 milligrammile guanfatsiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vaadake lisateabe saamiseks infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

7 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tablett tuleb alla neelata tervelt. Mitte närida, poolitada ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1040/003 7 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
EU/1/15/1040/004 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
EU/1/15/1040/005 84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Intuniv 2 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intuniv 2 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Guanfatsiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intuniv 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Guanfatsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 3 milligrammile guanfatsiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vaadake lisateabe saamiseks infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tablett tuleb alla neelata tervelt. Mitte närida, poolitada ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1040/006 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
EU/1/15/1040/007 84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Intuniv 3 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intuniv 3 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Guanfatsiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intuniv 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid
Guanfatsiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 4 milligrammile guanfatsiinile.

3. ABIAINED

Sisaldab laktoosi. Vaadake lisateabe saamiseks infolehte.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.

Suukaudne.

Tablett tuleb alla neelata tervelt. Mitte närida, poolitada ega purustada.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Dublin 2
Iirimaa

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/15/1040/008 28 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti
EU/1/15/1040/009 84 toimeainet prolongeeritult vabastavat tabletti

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim.

15. KASUTUSJUHEND

16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)

Intuniv 4 mg

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC:
SN:
NN:

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA BLISTER- VÕI RIBAPAKENDIL
BLISTERPAKENDID**

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

Intuniv 4 mg toimeainet prolongeeritult vabastavad tabletid

Guanfatsiin

2. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited (müügiloa hoidja logona)

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Intuniv 1 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

Intuniv 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

Intuniv 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

Intuniv 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid

Guanfatsiin

▼ Käesoleva ravimi suhtes kohaldatakse täiendavat järelevalvet, mis võimaldab kiiresti tuvastada uut ohutusteavet. Te saate sellele kaasa aidata, teavitades ravimi kõigist võimalikest kõrvaltoimetest. Kõrvaltoimetest teavitamise kohta vt lõik 4.

Enne ravimi võtmist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Ravim on välja kirjutatud üksnes teile. Ärge andke seda kellelegi teisele. Ravim võib olla neile kahjulik, isegi kui haigusnähud on sarnased.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.
- See infoleht on koostatud nii, nagu seda loeks ravimi võtja. Kui annate seda ravimit oma lapsele, asendage „teie” läbivalt sõnadega „teie laps”.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Intuniv ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne ravimi Intuniv võtmist
3. Kuidas ravimit Intuniv võtta
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas ravimit Intuniv säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Intuniv ja milleks seda kasutatakse

Mis ravim on Intuniv

Intuniv sisaldab toimeainet guanfatsiini. See ravim kuulub selliste ravimite rühma, mis mõjutavad ajuaktiivsust. See ravim võib aidata parandada teie tähelepanu ja keskendumisvõimet ning vähendada teie impulsiivsust ja hüperaktiivsust.

Milleks ravimit Intuniv kasutatakse

Seda ravimit kasutatakse aktiivsus- ja tähelepanuhäire ravimiseks 6...17-aastastel lastel ja noorukitel, kellele praegune ravi stimulaatoriga ei sobi ja/või kelle puhul ei hoiu praegune ravim aktiivsus- ja tähelepanuhäire sümptomeid piisavalt kontrolli all.

Ravimit antakse osana raviprogrammist, mis üldjuhul hõlmab alljärgnevat:

- psühholoogiline teraapia;
- koolitusteraapia;
- sotsiaalteraapia.

Kui olete seda ravimit võtnud umbes kuus nädalat ja te ei tunne end paremini või tunnete end halvemini ja väga uniselt või uimaselt, peate võtma ühendust arstiga, kes võib pidada vajalikuks ravi kohandamist.

Teave aktiivsus- ja tähelepanuhäire kohta

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire all kannatavatel inimestel on raske:

- olla paigal;
- keskenduda.

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire võib põhjustada igapäevaelus probleeme. Aktiivsus- ja tähelepanuhäire all kannatavatel lastel ja noorukitel võib olla raskusi õppimisel ning kodutööde tegemisel. Neil võib olla probleeme käitumisega kodus, koolis või muudes kohtades.

Aktiivsus- ja tähelepanuhäire ei mõjuta lapse või nooruki intelligentsust.

2. Mida on vaja teada enne ravimi Intuniv võtmist

Ärge võtke ravimit Intuniv:

- kui olete guanfatsiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne selle ravimi võtmist pidage nõu oma arsti või apteekriga, kui:

- teil on madal või kõrge vererõhk, südameprobleeme või teie perekonnas on esinenud südameprobleeme;
- olete hiljuti minestanud;
- teil on suitsidaalseid mõtteid või tundeid;
- kannatate mõne muu psüühikahäire all.

Intuniv võib mõjutada teie kaalu ja pikkust, kui seda võetakse pikka aega. Seetõttu jälgib arst teie kasvu.

Ärge lõpetage Intuniv'i kasutamist arstiga nõu pidamata. Intuniv'i kasutamise järsul lõpetamisel võivad teil tekkida ärajätunähud südamegevuse kiirenemise ja vererõhu tõusu näol (vt lõik 4).

Kui mõni ülaltoodutest kehtib teie kohta (või te ei ole selles kindel), pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga. See on vajalik, sest ravim võib neid probleeme süvendada. Teie arst jälgib teid tavapäraselt, et teha kindlaks, kuidas see ravim teile mõjub.

Lapsed (alla 6-aastased) ja täiskasvanud (vähemalt 18-aastased)

Seda ravimit ei tohi kasutada alla 6-aastaselt lastel ega vähemalt 18-aastastel täiskasvanutel, sest ei ole teada, kas ravim on nende puhul efektiivne või ohutu.

Ravimi Intuniv võtmise ajal tehtavad arstlikud kontrollid

Enne selle ravimi võtmise alustamist kontrollib teie arst, kas see ravim on teile ohutu ja aitab teid. Neid arstlikke kontrole korratakse selle ravimi võtmise ajal ning neid tehakse algannuse määramisel ja pärast annuse kohandamist kord nädalas, esimesel aastal vähemalt iga kolme kuu järel ning seejärel vähemalt kaks korda aastas. Need arstlikud kontrollid võivad hõlmata alljärgnevat:

- teie vererõhu ja südamerütmi mõõtmist ning teisi südame töö hindamisi, kui see on asjakohane;
- teie ravivastuse hindamist, eeskätt seda, kas ravim teeb teid uniseks või uimaseks;
- teie pikkuse ja kaalu mõõtmist.

Muud ravimid ja Intuniv

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See on vajalik, sest Intuniv võib mõjutada teatatavate teiste ravimite toimet ja teatavad teised ravimid võivad mõjutada Intuniv'i toimet.

Teatage kindlasti oma arstile või apteekrile, kui võtate mõnda järgmist tüüpi ravimiteist:

- vererõhku langetavad ravimid (antihüpertensiivsed ravimid);
- epilepsiaravimid, näiteks valproehape;
- ravimid, mis teevad teid uniseks (rahustid);
- psüühikahäirete ravimid (bensodiasepiinid, barbituraadid ja antipsühhootikumid);
- ravimid, mis võivad mõjutada seda, kuidas maks Intuniv'i kõrvaldab (vaadake alljärgnevat tabelit).

Ravim	Ravimi näidustus
Aprepitant	Iiveldus ja peapööritus
Atasanaviir, efavirens, etraviriin, fosamprenaviir, indinaviir, nevirapiin, ritonaviir, sakvinaaviir	HIV-nakkus
Tsiprofloksatsiin, kloramfenikool, klaritromütsiin, erütromütsiin, rifabutiin, rifampitsiin, telitromütsiin	Bakteriaalsed infektsioonid
Flukonasool, itrakonasoool, posakonasoool	Seeninfektsioonid
Krisotiniib, imatiniib	Vähkkasvaja
Diltiaseem, verapamiil	Kardiovaskulaarsed probleemid
Botsepreviir, telapreviir	Viirushepatiit
Suboxone	Psühhoaktiivsete ainete sõltuvus
Bosentaan	Kardiovaskulaarsed probleemid (näiteks kopsu veresoonte ahenemine)
Karbamasepiin, okskarbasepiin, fenobarbitaal, fenütoiin, primidoon	Epilepsia kontrolli all hoidmine
Modafiniil	Erksust tõstev ravim, mida kasutatakse unehäirete ravimiseks
Naistepuna	Depressiooni ravimiseks kasutatav taimne preparaat

Kui mõni ülaltoodutest kehtib teie kohta või te ei ole selles kindel, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

Intuniv koos toidu, joogi ja alkoholiga

- Ärge võtke seda ravimit koos rasvase einega (näiteks suure rasvasisaldusega hommikusöögi ajal), sest see võib mõjutada ravimi toimet.
- Ärge jooge selle ravimi võtmise ajal greibimahla, sest see võib mõjutada ravimi toimet.
- Ärge tarbige selle ravimi võtmise ajal alkoholi, sest see võib teha teid uniseks või uimaseks.

Rasedus ja imetamine

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või apteekriga.

- Ärge võtke seda ravimit, kui olete rase või kui te ei kasuta rasestumisvastaseid vahendeid. Ei ole teada, kas Intuniv'il on kahjulik toime sündimata lapsele.
- Ärge imetage Intuniv'i võtmise ajal, kui teie arst ei ole teile selleks luba andnud.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Võite selle ravimi võtmise ajal kogeda pearinglust ja tunda end uimaselt, eriti ravi alguses. Need kõrvaltoimed võivad püsida kaks kuni kolm nädalat või isegi kauem. Kui teil esineb neid kõrvaltoimeid, ärge juhtige autot, sõitke jalgrattaga, kasutage tööriistu või masinaid ega tegelege millegagi, mis võiks lõppeda kehavigastusega, enne kui oskate arvestada sellega, kuidas see ravim teile mõjub. Teatatud on ka minestamisest, kuid see ei ole sageli esinev kõrvaltoime.

Intuniv sisaldab laktoosi

Laktoos on teatavat tüüpi suhkur. Kui teie arst on teile öelnud, et te ei talu või ei ole suuteline seedima teatavaid suhkruid, pidage enne selle ravimi võtmist nõu oma arsti või apteekriga.

3. Kuidas ravimit Intuniv võtta

Ravi alustatakse laste ja/või noorukite käitumishäirete spetsialisti järelevalve all.

Võtke seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst või apteeker on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

Ravi osana jälgib teie arst algannuse määramisel ja/või annuse kohandamisel hoolikalt, kuidas Intuniv teid mõjutab.

Kui palju tuleb ravimit võtta

- Arst alustab ravi annusega 1 mg ööpäevas. Arst võib annust teie kehakaalust ja Intuniv'i toimest olenevalt suurendada, kuid nädalas mitte rohkem kui 1 mg võrra. Ravivastusest olenevalt võib arst teie annust aeglasemalt suurendada. Soovitatav ööpäevane annus on 0,05 kuni 0,12 mg kehamassi kilogrammi kohta.
- Te ei pruugi ravi alguses kohe toimet märgata. Mõned patsiendid täheldavad paranemist esimese nädala möödudes, kuid selleks võib kuluda ka rohkem aega.
- Teie ööpäevane annus jääb vahemikku 1 kuni 7 mg olenevalt teie vanusest ja ravivastusest Intuniv'ile, kuid annus ei ole suurem kui 7 mg.

Kuidas ravimit Intuniv võtta

- Seda ravimit tuleb võtta üks kord ööpäevas, kas hommikul või õhtul.
- Seda võib võtta toidukordadest sõltumatult, kuid ärge võtke ravimit koos rasvase ainega (näiteks suure rasvasisaldusega hommikusöögi ajal).
- Neelake tabletti vee või muu vedelikuga (kuid mitte greibimahlaga) tervelt alla.
- Ärge murdke, purustage ega närige tabletti, sest see mõjutab tableti toimet. Öelge oma arstile, kui te ei saa tabletti tervelt alla neelata.

Ravi kestus

Kui peate Intuniv'i võtma kauem kui aasta, jälgib arst teie ravivastust ja võib ravi ka lühikeseks ajaks katkestada, mis võib juhtuda koolivaheajal. Ravi katkestamise eesmärk on teha kindlaks, kas peate ravimi võtmist jätkama.

Kui te võtate ravimit Intuniv rohkem kui ette nähtud

Kui võtate Intuniv'i rohkem kui ette nähtud, pidage nõu arstiga või pöörduge kohe haiglasse. Võtke ravim koos pakendiga kaasa ja öelge meditsiinitöötajatele, kui palju tablette olete võtnud.

Avalduda võivad järgmised kõrvaltoimed: madal või kõrge vererõhk, aeglane pulss, aeglane hingamissagedus, väsimus või kurnatustunne.

Kui te unustate ravimit Intuniv võtta

Kui unustate annuse, oodake järgmise päevani ja võtke tavapärane annus.

- Kahe või enama annuse võtmata jäämisel pidage nõu oma arstiga, sest teil võib osutuda vajalikuks alustada Intuniv-ravi uuesti väiksema annusega.
- Ärge võtke kahekordset annust, kui annus jäi eelmisel korral võtmata.

Kui te lõpetate ravimi Intuniv võtmise

Ärge lõpetage selle ravimi võtmist ilma kõigepealt oma arstiga rääkimata.

- Kui lõpetate selle ravimi võtmise, võivad teie vererõhk ja pulsisagedus tõusta (vt lõik 4 allpool).
- Ravimi võtmise lõpetamiseks vähendab arst Intuniv'i annust aeglaselt, et kõrvaltoimeid oleks võimalikult vähe.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti või apteekriga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Kui teil on küsimusi, pidage nõu oma arstiga.

Kui te ei tunne end ravimi võtmise ajal hästi, rääkige sellest kohe täiskasvanule.

Rasked kõrvaltoimed

Teatatud on järgmistest rasketest kõrvaltoimetest.

Sageli esinevad kõrvaltoimed: uimasus (sedatsioon), pearinglus (hüpotensioon), aeglane südame löögisagedus (bradükardia).

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed: nõrkustunne või teadvusekaotus (minestamine).

Väga harva esinev kõrvaltoime: ärajätunäht – tõsine vererõhu tõus pärast Intuniv-ravi järsku lõpetamist; sümptomiteks võivad olla peavalud, segasustunne, närvilisus, agiteeritus ja treemorid (hüpertensiivne entsefalopaatia).

Mõned nendest kõrvaltoimetest esinevad suurema tõenäosusega ravi alguses ja võivad ravi jätkamisel taanduda. Kui teil esineb mõni nendest kõrvaltoimetest, võtke viivitamatult ühendust oma arstiga.

Väga sageli: võivad esineda rohkem kui ühel inimesel 10-st

- Unisus (somniaolentsus)
- Väsimus (kurnatus)
- Peavalu
- Kõhuvalu

Sage: võivad esineda kuni ühel inimesel 10-st

- Rahutus või ärrituvus
- Unumisraskused (insomnia), öine ärkamine (keskfaasi insomnia) või painajalikud unenäod
- Depressioon, murelikkus (ärevus) või meeleolu kõikumine (emotsionaalne labiilsus)
- Energiapuudus (letargia)
- Kaalutõus
- Söögiisu vähenemine
- Suukuivus
- kusepidamatus (enurees)
- Iiveldus või oksendamine
- Kõhulahtisus, ebamugavustunne kõhus või kõhukinnisus
- Madal vererõhk püsti tõusmisel (ortostaatiline hüpotensioon)

- Lööve

Aeg-ajalt: võivad esineda kuni ühel inimesel 100-st

- Allergiline reaktsioon (ülitundlikkus)
- Valu rindkeres
- Seedehäired (düspepsia)
- Hingamisraskused (astma)
- Nõrkustunne (asteenia)
- Kahvatu nahavärv
- Krambid või konvulsioonid
- Sagedane urineerimisvajadus
- Agiteeritus
- Muutused maksa vereanalüüsi tulemustes (alaniinaminotransferaasi tõus)
- Vererõhu tõus
- Ebatavaline südamerütm (siinusarütmia ja esimese astme atrioventrikulaarne blokaad)
- Kiire südame löögisagedus (tahhükardia)
- Aeglasem pulss
- Pearinglus püsti tõusmisel (posturaalne peeringlus)
- Nahasügelus
- Meelepetted (nägemis- või kuulmishallutsinatsioonid)

Harva esinevad kõrvaltoimed: võivad esineda kuni ühel inimesel 1000-st

- Magamine tavapärasest rohkem (hüpersomnia)
- Kõrge vererõhk (hüpertensioon)
- Haiglane enesetunne

Väga harv: võivad esineda kuni 1 inimesel 10 000st

- Ärajätunäht - tõsine vererõhu tõus pärast Intuniv-ravi järsku lõpetamist; sümptomiteks võivad olla peavalud, segasustunne, närvilisus, agiteeritus ja treemorid (hüpertensiivne entsefalopaatia).

Teadmata: sagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel

- Raskused erektsiooni saavutamisel või hoidmisel (erektsioonihäire)

Kõrvaltoimetest teavitamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti või apteekriga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise **teavitada riikliku teavitussüsteemi**, mis on loetletud [V lisas](#), kaudu. Teavitades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas ravimit Intuniv säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud karbil ja blisterpakendil pärast tähist „EXP” („Kõlblik kuni:”). Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

See ravimpreparaat ei vaja säilitamisel eritingimusi.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate tablettidel või blisterpakendil kahjustumise märke.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma apteekrilt, kuidas visata ära ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Intuniv sisaldab

- Üks 1 mg tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 1 milligrammile guanfatsiinile.
- Üks 2 mg tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 2 milligrammile guanfatsiinile.
- Üks 3 mg tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 3 milligrammile guanfatsiinile.
- Üks 4 mg tablett sisaldab guanfatsiinvesinikkloriidi, mis vastab 4 milligrammile guanfatsiinile.
- Teised koostisosad on hüpromelloos, metakrüülhappe-etüülakrülaadi kopolümeer, laktoosmonohüdraat, polüvidoon, krosповidoon (A-tüüpi), mikrokristalliline tselluloos, veevaba kolloidne ränidioksiid, naatriumlaurüülsulfaat, polüsorbaat 80, fumaarhape, glütseroolidibehenaat.
- 3 mg ja 4 mg tabletid sisaldavad ka indigokarmiini E 132 ning kollast raudoksiidi E 172.

Kuidas Intuniv välja näeb ja pakendi sisu

Intuniv on toimeainet prolungeeritult vabastav tablett, mis tähendab, et toimeaine vabaneb tablettist pikema ajaperioodi vältel. Pakendi suurus on 7, 28 või 84 tabletti, kuid kõik pakendi suurused ei pruugi olla müügil.

- 1 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid on ümmargused, valged, kõvad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „1MG” ja teisel „503”.
- 2 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid on ovaalsed, valged, kõvad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „2MG” ja teisel „503”.
- 3 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid on ümmargused, rohelised, kõvad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „3MG” ja teisel „503”.
- 4 mg toimeainet prolungeeritult vabastavad tabletid on ovaalsed, rohelised, kõvad tabletid, mille ühel küljel on pimetrükk „4MG” ja teisel „503”.

Müügiloa hoidja ja tootja

Shire Pharmaceuticals Ireland Limited
Block 2 & 3 Miesian Plaza
50 – 58 Baggot Street Lower
Dublin 2
Iirimaa
tel + 44 (0) 1256 894 959
e-post medinfoEMEA@shire.com

Infoleht on viimati uuendatud

Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.