



## Guanfacin

### Die wichtigsten Fakten auf einen Blick (Drug Facts)

- Indikation:** Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6–17 Jahren, für die eine Behandlung mit Stimulanzien nicht in Frage kommt oder unverträglich ist oder sich als unwirksam erwiesen hat.
- Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise:** Medikamentöse Behandlung von Patienten mit ADHS im Kindes- und Jugendalter nur im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts. Mittel der ersten Wahl ist Methylphenidat (MPH). Bei unzureichendem Ansprechen auf MPH oder Kontraindikationen oder Unverträglichkeiten kann eine Umstellung auf ein anderes Stimulans (Dexamfetamin bzw. Lisdexamfetamin) oder auf Atomoxetin erfolgen. Evidenzbasierte Daten für eine Überlegenheit eines Wirkstoffs gegenüber dem anderen liegen nicht vor. Guanfacin darf nur dann eingesetzt werden, wenn der Behandlungserfolg nach Therapieversuchen mit MPH, Dexamfetamin oder Lisdexamfetamin ausgeblieben ist oder wenn Stimulanzien nicht vertragen werden. Bei Erwägung des Einsatzes gegenüber den bestehenden Alternativen muss das hohe Nebenwirkungspotenzial berücksichtigt und der Einsatz sorgfältig abgewogen werden.
- Wirkungsweise:** Guanfacin ist ein zentralwirksamer  $\alpha_{2A}$ -Adrenorezeptor-Agonist, der bevorzugt auf die im Gehirn vorherrschenden  $\alpha_{2A}$ -adrenergen Rezeptoren wirkt. Durch die erhöhte  $\alpha_{2A}$ -adrenerge Signalübertragung im zentralen Nervensystem scheint Guanfacin das Arbeitsgedächtnis und die Aufmerksamkeit zu verbessern.
- Kontraindikationen:** Überempfindlichkeit gegen Wirkstoff oder sonstige Bestandteile des Fertigarzneimittels.
- Warnhinweise:** Sehr häufige unerwünschte Wirkungen sind u. a. Somnolenz und Ermüdung, häufige Sedierung, Blutdruckabfall, Bradykardie und Synkopen. Zudem kann eine Verlängerung der QTc-Zeit auftreten. Cave Blutdruckanstieg bei abruptem Absetzen. Erhöhte Exposition bei gleichzeitiger Einnahme einer fettreichen Mahlzeit. Kontrollen von Körpergröße, Körpergewicht und BMI wegen möglicher Gewichtszunahme.
- Kosten:** Die Kosten einer Behandlung mit Guanfacin betragen jährlich 1203–2977 €.

Studienergebnisse			
	ADHD-RS-IV-Werte		
Studie SPD503-316	Placebo	Atomoxetin	Guanfacin
n (FAS <sup>1</sup> )	111	112	114
ADHD Rating Scale (RS) total score			
Studienbeginn (Baseline)	43,2	43,7	43,1
Studienende	28,2	25,1	19,2
Differenz (95 % CI <sup>2</sup> ) und p-Wert im Vergleich zu Placebo	–	–3,8 (–6,8 bis –0,7) 0,017	–8,9 (–11,9 bis –5,8) < 0,001

<sup>1</sup>Full analysis set (FAS): alle randomisierten Patienten, die eine Behandlung und mindestens eine ADHD-RS-Bewertung nach Studienbeginn erhielten; <sup>2</sup>CI: Konfidenzintervall

## Indikation

Guanfacin ist angezeigt zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6–17 Jahren, für die eine Behandlung mit Stimulanzien nicht infrage kommt oder unverträglich ist oder sich als unwirksam erwiesen hat.

Guanfacin muss im Rahmen einer umfassenden therapeutischen Gesamtstrategie zur Behandlung der ADHS angewendet werden, die in der Regel sowohl psychologische, pädagogische als auch soziale Maßnahmen umfasst.

## Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise (1)

- Die Behandlung von Patienten mit ADHS im Kindes- und Jugendalter sollte immer im Rahmen eines therapeutischen Gesamtkonzepts erfolgen. Dies muss psychoedukative Elemente für Betroffene und deren Eltern beinhalten, des Weiteren kann es Psychotherapie (z. B. kognitive Verhaltenstherapie, interpersonelle Therapie), Training sozialer Kompetenzen sowie eine medikamentöse Behandlung umfassen. Auch Lehrer und andere an der Erziehung beteiligte Personen sollten in die Behandlung einbezogen werden.
- Eine Arzneimittelbehandlung ist nicht bei allen Kindern mit ADHS notwendig. Nur wenn mit den oben genannten, allgemeinen, symptomatischen Maßnahmen in angemessener Zeit keine befriedigende Besserung erkennbar ist und Gefahr für die weitere Entwicklung des Kindes und/oder eine deutliche Beeinträchtigung im Leistungsbereich und psychosozialen Bereich mit Leidensdruck bei Kindern/Jugendlichen und Eltern bestehen, ist eine Arzneimitteltherapie indiziert.
- Für die Arzneimitteltherapie sind in Deutschland verschiedene Optionen zugelassen: Stimulanzien (MPH in unterschiedlichen, auch retardierten Formulierungen, Dexamfetamin, Lisdexamfetamin), Atomoxetin und Guanfacin. Alle dürfen nur „im Rahmen einer therapeutischen Gesamtstrategie“ (2–7) bzw. „als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms“ (8) eingesetzt werden. Gemäß der Zulassung in Deutschland kann MPH angewandt werden bei Kindern ab sechs Jahren, „wenn sich andere therapeutische Maßnahmen allein als unzureichend erwiesen haben“ (2;3). Dexamfetamin ist ebenfalls zugelassen bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren mit ADHS, „die auf eine ausreichend lange Behandlung mit MPH in maximaler und verträglicher Dosis nicht ansprechen“ (5). Auch Atomoxetin kann als Teil eines umfassenden Behandlungsprogramms bei Kindern und Jugendlichen ab sechs Jahren und zusätzlich auch bei Erwachsenen eingesetzt werden (8).
- Gemäß aktuellen Leitlinien werden Stimulanzien, insbesondere MPH, als Mittel erster Wahl empfohlen. Die schottische Leitlinie (9) empfiehlt bei Nichtansprechen auf ein erstes Stimulans zunächst die Umstellung auf ein anderes Stimulans. Die britische NICE-Leitlinie (10) rät zur Umstellung auf Atomoxetin, wenn MPH in maximal verträglicher Dosierung keinen ausreichenden Effekt zeigt. In der kanadischen Leitlinie der Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH), die ein systematisches Review der bis dahin vorhandenen Leitlinien darstellt, werden MPH und Dexamfetamin als Mittel der ersten Wahl vor Atomoxetin empfohlen (11). In Deutschland ist Dexamfetamin gemäß Zulassung jedoch erst indiziert, wenn das klinische Ansprechen auf eine vorangegangene Behandlung mit MPH unzureichend war. Atomoxetin kann auch eine Option sein bei speziellen Komorbiditäten wie Tic-Störung, Tourette-Syndrom, Angsterkrankung, Substanzmissbrauch. Allerdings entfaltet Atomoxetin seine volle Wirkung evtl. erst nach mehreren Wochen. Alle diese Leitlinien wurden jedoch vor der Veröffentlichung der relevanten Studien zu Guanfacin erstellt. Bisher wurde lediglich in einer Studie Guanfacin direkt mit Atomoxetin verglichen (12), in der sich unter Therapie mit Guanfacin zwar numerisch stärkere Effekte auf die Verbesserung des ADHD-RS-IV-Scores zeigten, jedoch insgesamt eine höhere Nebenwirkungsrate auftrat. Darüber hinaus sind bisher keine Daten zum direkten Vergleich von Guanfacin mit anderen Wirkstoffen zur Behandlung von ADHS verfügbar (13). Zum Stellenwert im Vergleich zu Atomoxetin kann daher derzeit noch keine Aussage getroffen werden. In der Behandlung komorbider Tic-Störung kann Guanfacin eine Option sein, da es auch in der Behandlung von Tics wirksam ist (14;15).
- Vor Behandlungsbeginn mit Guanfacin soll eine sorgfältige körperliche und neurologische Unter-

suchung unter Beachtung von Entwicklungsaspekten und Erhebung von Eigen-, Familien- und Sozialanamnese stattfinden. Insbesondere ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich seines kardiovaskulären Status einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz zu beurteilen. Bei Hinweisen auf eine Herzerkrankung des Patienten oder familiäre kardiologische Vorbelastungen sind weiterführende kardiologische Untersuchungen zu veranlassen. In den bisherigen Studien zu Guanfacin zeigten sich im Allgemeinen keine wesentlichen Veränderungen von Laborparametern. In Einzelfällen fand sich jedoch ein Anstieg des Serumglukosespiegels sowie ein Abfall der Zahl der Neutrophilen (12). Da das langfristige Sicherheitsprofil von Guanfacin für Kinder und Jugendliche nicht bekannt ist, kann zum Ausschluss/Erkennen eventuell vorbestehender Auffälligkeiten sowie nach Erreichen der Erhaltungsdosis eine Blutuntersuchung (großes Blutbild, Blutzucker, Schilddrüsen-, Leber-, Nierenwerte) indiziert sein. Darüber hinaus sollten vor Beginn der Behandlung Körpergröße und -gewicht erfasst und in einem Wachstumsdiagramm dokumentiert werden.

- Wirksamkeit und weitere Notwendigkeit der Medikation sind regelmäßig, z. B. anlässlich einer Folgeverordnung zu überprüfen. Empfohlen werden vierteljährliche Gespräche mit Patient und Eltern, bei Bedarf auch mit Erziehern/Lehrern. Bei akuten Problemen sollte eine zeitnahe Erreichbarkeit eines in der Behandlung von ADHS erfahrenen Arztes gewährleistet sein (Kriseninterventionsbereitschaft). Vorgeschrieben sind Untersuchungen mit Bestimmung und grafischer Dokumentation von Blutdruck, Herzfrequenz, Körpergewicht und Körpergröße. Blutuntersuchungen während der Behandlung sind nur bei Auftreten von Nebenwirkungen wie z. B. starker Gewichtszunahme und bei Symptomen mit Hinweis auf Blut-/Darm-/Lebererkrankungen notwendig. Routinemäßige Blutuntersuchungen sind nicht nötig.

- Im Behandlungsverlauf kann eine Dosisanpassung wegen unerwünschter Arzneimittelwirkungen, unzureichender Wirkung, Änderung der Lebenssituation und entwicklungsbedingten Veränderungen (z. B. Pubertät) notwendig werden. Die Dosis sollte in kleinen Schritten und nach ausreichend langer Beobachtungszeit angepasst werden. Nebenwirkungen können ggf. durch eine Dosisreduzierung verringert werden. Die Medikation muss in der Regel zunächst über 6–12 Monate täglich eingenommen werden.
- Bei einer Stimulanzientherapie empfiehlt es sich, die Ersteinstellung zunächst mit schnell resorbierbaren, kurzwirksamen Präparaten vorzunehmen, da so die individuell erforderliche Dosis besser ermittelt werden kann (z. B. MPH-Titrierung). Eine Ersteinstellung mit retardierten MPH-Präparaten ist bei gegebener Indikation auch möglich (1). Nach erfolgter Dosisfindung ist häufig die Umstellung auf ein Fertigarzneimittel mit modifizierter Freisetzung (Retardform) sinnvoll. Bei nicht ausreichender Wirkung oder nicht tolerablen Nebenwirkungen ist ein Wechsel von MPH zu Atomoxetin, Dexamfetamin oder Lisdexamfetamin zu versuchen. Guanfacin darf erst eingesetzt werden, wenn der Behandlungserfolg nach Therapieversuchen mit MPH und Dexamfetamin oder Lisdexamfetamin ausgeblieben ist oder wenn Stimulanzien nicht vertragen werden (16). Aufgrund der erheblichen Nebenwirkungen wie der sehr häufig bzw. häufig auftretenden Somnolenz und Ermüdung bzw. Sedierung, Hypotonie und Bradykardie sollte der Einsatz von Guanfacin gegenüber den therapeutischen Alternativen sorgfältig abgewogen werden.
- Die Therapie sollte von einem Arzt begonnen oder überwacht werden, der angemessenes Wissen und Erfahrung in der Behandlung von ADHS besitzt.

## Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) <sup>1</sup>	Dosis/Tag <sup>2</sup>	Kosten für 1 Jahr [€] <sup>3,4</sup>
<b>α<sub>2A</sub>-Adrenorezeptor-Agonist</b>				
Guanfacin	Intuniv® 1 mg, 3 mg, 4 mg Retardtabletten	–	0,05 mg/kg	1202,81 <sup>5</sup>
			0,12 mg/kg	1591,40 <sup>5</sup>
			≥ 58,5 kg: 7 mg	2976,84
<b>Stimulanzien</b>				
Methylphenidat-hydrochlorid	Ritalin® 10 mg Tabletten	30 <sup>6</sup>	10 mg	161,76
			20 mg	323,51
			60 mg	970,54
Methylphenidat-hydrochlorid	Medikinet® 10 mg, 20 mg Tabletten	30 <sup>6</sup>	10 mg	158,99
			20 mg	317,99
			60 mg	874,03
Methylphenidat-hydrochlorid	Generikum 10 mg, 20 mg Tabletten	30 <sup>6</sup>	10 mg	120,96
			20 mg	241,92
			60 mg	614,95
Methylphenidat-hydrochlorid	Ritalin® LA 10 mg, 20 mg, 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 <sup>6</sup>	10 mg	219,13
			20 mg	304,32
			60 mg	876,78
Methylphenidat-hydrochlorid	Medikinet® retard 10 mg, 20 mg, 60 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 <sup>6</sup>	10 mg	181,41
			20 mg	305,94
			60 mg	826,63
Methylphenidat-hydrochlorid	Equasym® 10 mg, 20 mg, 30 mg Hartkapseln mit veränderter Wirkstofffreisetzung	30 <sup>6</sup>	10 mg	164,91
			20 mg	303,68
			60 mg	879,16
Methylphenidat-hydrochlorid	Concerta® 18 mg, 27 mg, 36 mg, 54 mg Retardtabletten	30 <sup>6</sup>	18 mg	549,93
			27 mg	525,60
			36 mg	633,28
			54 mg	854,46
Methylphenidat-hydrochlorid	Generikum 18 mg, 36 mg, 54 mg Retardtabletten	30 <sup>6</sup>	18 mg	353,44
			36 mg	552,97
			54 mg	774,16
Dexamfetamin-hemisulfat	Attentin® 10 mg, 20 mg Tabletten	15 <sup>6</sup>	10 mg	923,57
			20 mg	1340,64
			40 mg	2681,29
Lisdexamfetamin-dimesilat	Elvanse® 30 mg, 50 mg, 70 mg Hartkapseln	30 <sup>6</sup>	30 mg	1313,51
			50 mg	1418,02
			70 mg	1441,99

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben (mg) <sup>1</sup>	Dosis/Tag <sup>2</sup>	Kosten für 1 Jahr [€] <sup>3,4</sup>
<b>Noradrenalin-Wiederaufnahmehemmer</b>				
Atomoxetin	Strattera® 18 mg, 40 mg, 80 mg, 100 mg Hartkapseln	80	≤ 70 kg:	
			0,5 mg/kg	1205,02 <sup>5</sup>
			1,2 mg/kg	1236,96 <sup>5</sup>
			> 70 kg:	
40 mg	1236,96			
80 mg	1611,61			
100 mg	1762,95			

Stand Lauertaxe: 15.04.2016

<sup>1</sup>nach (17) für orale Darreichungsformen; <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation (FI); <sup>3</sup>Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der FI anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>Kostenberechnung ohne Berücksichtigung der Dosistitration; <sup>5</sup>berechnet für ein 30 kg schweres Kind; <sup>6</sup>Kinder-DDD.

Neben den dargestellten Wirkstärken/Darreichungsformen stehen noch weitere zur Verfügung. Weitere Angaben zu Dosierungen sind den Fachinformationen zu entnehmen. Die Kostendarstellung erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

## Wirkungsweise (6;12)

Guanfacin ist in seiner Struktur und Wirkung dem Clonidin ähnlich, welches als Antihypertensivum zugelassen ist. Es hat aber eine geringere blutdrucksenkende und sedierende Wirkung. Im Gegensatz zum Clonidin, das unselektiv agonistisch an  $\alpha_{2A}$ -,  $\alpha_{2B}$ - und  $\alpha_{2C}$ -Adrenozeptoren wirkt, stimuliert Guanfacin bevorzugt den  $\alpha_{2A}$ -Adrenozeptor-Subtyp, der prä- und postsynaptisch im ZNS vorkommt. Der Wirkmechanismus von Guanfacin bei der Behandlung von ADHS ist nicht vollständig geklärt. Es wird diskutiert, dass die agonistische Wirkung an postsynaptischen  $\alpha_{2A}$ -Adrenozeptoren, vor allem im präfrontalen Kortex, entscheidend ist. Präklinische Forschung hat ergeben, dass Guanfacin bei Versuchstieren, einschließlich Primaten, das Arbeitsgedächtnis, die Aufmerksamkeit und die Impulskontrolle verbessert.

Guanfacin wird rasch resorbiert und die Spitzenkonzentrationen im Plasma werden bei pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6–17 Jahren) etwa fünf Stunden nach der oralen Anwendung erreicht. Die Einnahme mit einer fettreichen Mahlzeit erhöht  $C_{max}$ - und AUC-Werte signifikant und kann unerwünschte Arzneimittelwirkungen verstärken. Guanfacin wird über eine CYP3A4/5-vermittelte Oxidation mit Sulfatierung und Glucuronidierung als anschließenden Phase-II-Reaktionen verstoffwechselt. Der im Blut auftretende Hauptmetabolit ist 3-OH-Guanfacinsulfat. Guanfacin wird über die Nieren und über die Leber ausgeschieden. Die renale Ausscheidung ist der Haupteliminationsweg (50 %). Die Eliminationshalbwertszeit von Guanfacin liegt bei etwa 18 Stunden.

## Wirksamkeit (6;12)

Die Wirksamkeit von Guanfacin in der ADHS-Behandlung wurde in fünf kontrollierten Studien an Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6–17 Jahren), drei kontrollierten Kurzzeitstudien an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6–17 Jahren, einer kontrollierten Kurzzeitstudie an Jugendlichen im Alter von 13–17 Jahren und einer randomisierten klinischen Prüfung zum Arzneimittelentzug an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6–17 Jahren untersucht.

In der zentralen Phase-3-Zulassungsstudie (SPD503-316) wurden 337 Patienten im Alter von 6–17 Jahren

eingeschlossen. In dieser 12-wöchigen (6–12 Jahre) bzw. 15-wöchigen (13–17 Jahre) randomisierten, placebokontrollierten Doppelblindstudie mit einem aktiven Kontrollarm (Atomoxetin) zeigte Guanfacin anhand der ADHS-Skala „ADHS-RS-IV“ (primärer Endpunkt) eine signifikant höhere Wirksamkeit als Placebo. Die um den Placebowert korrigierte mittlere Reduktion des ADHS-RS-IV-Gesamtscores gegenüber dem Studienbeginn (Baseline) betrug bei den mit Guanfacin behandelten Patienten 8,9 und bei den mit Atomoxetin behandelten Studienteilnehmern 3,8 (Tabelle 1).

**Tabelle 1: Studie SPD503-316 – Veränderung des ADHD-RS-IV-Gesamtscore**

Studienergebnisse			
	ADHD-RS-IV-Werte		
Studie SPD503-316	Placebo	Atomoxetin	Guanfacin
n (FAS <sup>1</sup> )	111	112	114
ADHD Rating Scale (RS) total score			
Studienbeginn (Baseline)	43,2	43,7	43,1
Studienende	28,2	25,1	19,2
Differenz (95 % CI) und p-Wert im Vergleich zu Placebo	–	–3,8 (–6,8 bis –0,7) 0,017	–8,9 (–11,9 bis –5,8) < 0,001

## Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (6;12;18;19)<sup>2</sup>

### □ Kontraindikationen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile des Fertigarzneimittels.

### □ Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

- Vor einer Verordnung ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich eines hohen Risikos für Somnolenz und Sedierung, Hypotonie und Bradykardie sowie Verlängerung des QTc-Intervalls, sowie für Gewichtszunahme und Adipositas in der Ausgangslage zu beurteilen und aufzuklären. Diese Untersuchung sollte den kardiovaskulären Status des Patienten einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz erfassen, und eine umfassende Anamnese sollte Begleitmedikationen, frühere und aktuelle internistische und psychiatrische Begleiterkrankungen oder Symptome, familienanamnestisch bekannte plötzliche kardiale/unerklärte Todesfälle sowie eine exakte Erfassung von Körpergröße und -gewicht vor der Behandlung in einem Wachstumsdiagramm beinhalten.
- Zu Beginn der Behandlung mit Guanfacin ist eine sorgfältige Dosistitration und Überwachung des Patienten erforderlich, da sowohl die Erzielung einer klinischen Besserung als auch die Risiken für das Auftreten verschiedener klinisch signifikanter unerwünschter Reaktionen (Kreislaufkollaps, Hypotonie, Bradykardie, Somnolenz und Sedierung) dosis- und expositionsabhängig sind. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass es zu Somnolenz und Sedierung kommen kann, besonders zu Beginn der Behandlung und nach einer Dosissteigerung. Wenn Somnolenz und Sedierung als klinisch bedenklich einzustufen sind oder persistieren, sollte eine Dosisreduzierung oder ein Behandlungsabbruch in Erwägung gezogen werden.  
Für alle Patienten beträgt die empfohlene Initialdosis 1 mg Guanfacin einmal täglich oral. Die Dosis kann in wöchentlichen Abständen in Schritten von maximal 1 mg angepasst werden. Die Dosis ist je nach Ansprechen des Patienten

und Verträglichkeit der Behandlung individuell einzustellen. In Abhängigkeit vom Ansprechen des Patienten und der Verträglichkeit von Guanfacin liegt die empfohlene Erhaltungsdosis bei 0,05–0,12 mg/kg/Tag.

- Während der Dosistitration sollten die Patienten einmal wöchentlich auf Anzeichen und Symptome von Somnolenz und Sedierung, Hypotonie und Bradykardie untersucht werden.
- Im ersten Jahr der Behandlung sollten die Patienten mindestens alle drei Monate untersucht werden auf
  - Anzeichen und Symptome von:
    - Somnolenz und Sedierung
    - Hypotonie
    - Bradykardie
  - Gewichtszunahme/Adipositas

Es wird empfohlen, sich während dieses Zeitraums an der klinischen Beurteilung zu orientieren. Danach sollten Kontrolluntersuchungen alle sechs Monate durchgeführt und die Überwachung nach Dosisanpassungen intensiviert werden.

Der Arzt, der sich entschließt, Guanfacin über einen längeren Zeitraum (mehr als zwölf Monate) anzuwenden, sollte im ersten Behandlungsjahr alle drei Monate und danach mindestens einmal jährlich den Nutzen von Guanfacin basierend auf der klinischen Beurteilung neu bewerten. Es sollten behandlungsfreie Zeitabschnitte, vorzugsweise während der Schulferien, in Erwägung gezogen werden, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen.

- Patienten/Betreuungspersonen sind darauf hinzuweisen, dass sie Guanfacin nicht ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt absetzen dürfen. Nach dem Absetzen von Guanfacin kann es zu einem Blutdruck- und Herzfrequenzanstieg

<sup>1</sup>Full analysis set (FAS): alle randomisierten Patienten, die eine Behandlung und mindestens eine ADHD-RS-Bewertung nach Studienbeginn erhielten

<sup>2</sup> Die Informationen zu Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen erheben keinen Anspruch auf Vollständigkeit. Weitere Informationen sind der Fachinformation zu entnehmen. Aktuelle Warnhinweise wie z. B. Rote-Hand-Briefe sind zu beachten.

kommen. Nach dem Absetzen von Guanfacin wurden Anstiege des mittleren systolischen und diastolischen Blutdrucks von ca. 3 mmHg bzw. 1 mmHg über den ursprünglichen Ausgangswert hinaus beobachtet. Im Einzelfall kann es auch zu höheren Anstiegen als den durch die mittleren Veränderungen angezeigten kommen. Es wird daher empfohlen, bei allen Patienten während der Abtitrationsphase (mit Reduktionsschritten von nicht mehr als 1 mg alle 3–7 Tage) und nach dem Absetzen von Guanfacin Blutdruck und Puls zu überwachen. Ein Ausschleichen der Guanfacin-Dosis während des Absetzens der Behandlung wird empfohlen, um diese potenziellen Absetzerscheinungen zu minimieren.

- Keine gleichzeitige Anwendung von Guanfacin mit zentral dämpfenden Arzneimitteln (z. B. Sedativa, Hypnotika, Benzodiazepine, Barbiturate und Antipsychotika) wegen des Potenzials für additive pharmakodynamische Wirkungen wie Somnolenz und Sedierung. Die Patienten sollten während der Behandlung mit Guanfacin keinen Alkohol trinken. Den Patienten wird davon abgeraten, schwere Maschinen zu bedienen, Fahrzeuge zu führen oder Rad zu fahren, bis sie wissen, wie sie auf die Behandlung mit Guanfacin reagieren.
- Patienten mit sich abzeichnenden Suizidgedanken oder Suizidverhalten während der Behandlung des ADHS sollten sofort von ihrem Arzt untersucht werden. Unter Umständen kann es notwendig sein, eine psychiatrische Grunderkrankung zu behandeln und man sollte über eine mögliche Änderung des ADHS-Behandlungsprogramms nachdenken.
- Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Guanfacin behandelt werden, kann es zu einer Zunahme des Körpergewichts kommen. Daher sind vor Einleitung der Therapie Kontrollen von Körpergröße, Körpergewicht und BMI erforderlich, die im ersten Jahr alle drei Monate wiederholt werden sollten, wobei die klinische Beurteilung zu berücksichtigen ist. Danach sollten Kontrollun-

tersuchungen alle sechs Monate erfolgen, nach Dosisanpassungen häufiger.

- Guanfacin enthält Laktose. Patienten mit der seltenen hereditären Galaktose-Intoleranz, Laktase-Mangel oder Glukose-Galaktose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

#### □ Wechselwirkungen

- Guanfacin verursacht eine Abnahme der Herzfrequenz. Angesichts der Wirkung von Guanfacin auf die Herzfrequenz wird die gleichzeitige Anwendung von Guanfacin mit Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung des QTc-Intervalls führen, generell nicht empfohlen.
- Guanfacin wird über CYP3A4/5 metabolisiert und ist zudem ein Inhibitor dieser CYP-Subtypen. Die gleichzeitige Anwendung von Ketoconazol oder anderen moderaten oder starken CYP3A4/5-Inhibitoren kann zu einer erhöhten Plasmakonzentration von Guanfacin und damit zu einem höheren Risiko für das Auftreten unerwünschter Wirkungen wie Hypotonie, Bradykardie und Sedierung führen. Bei gleichzeitiger Anwendung von moderaten oder starken CYP3A4/5-Inhibitoren wird daher zu einer Senkung der Guanfacin-Dosis geraten.
- Wenn die Patienten Guanfacin gleichzeitig mit einem CYP3A4-Induktor (z. B. Rifampicin) einnehmen, wird zu einer Erhöhung der Dosis von Guanfacin innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs geraten.
- Vorsicht ist geboten, wenn Guanfacin gleichzeitig mit anderen antihypertensiv wirkenden Arzneimitteln angewendet wird, da ein Potenzial für additive pharmakodynamische Wirkungen wie Hypotonie und Synkope besteht.
- Guanfacin sollte nicht zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen werden, da dies die Absorption im Darm erhöht.

Nebenwirkungen <sup>1</sup>	
sehr häufig (≥ 1/10)	<b>Somnolenz</b> , Kopfschmerzen, Bauchschmerzen, <b>Ermüdung</b>
häufig (≥ 1/100, < 1/10)	verminderter Appetit, Depression, Angst, Affektlabilität, Insomnie, Durchschlafstörungen, Alpträume, <b>Sedierung</b> , Schwindel, Lethargie, <b>Bradykardie</b> , <b>Hypotonie</b> , orthostatische Hypotonie, Erbrechen, Diarrhö, Übelkeit, Verstopfung, Bauch-/Magenbeschwerden, Mundtrockenheit, Hautausschlag, Enuresis, Reizbarkeit, <b>Blutdruckabfall</b> , Gewichtszunahme
gelegentlich (≥ 1/1000, < 1/100)	Überempfindlichkeit, Agitiertheit, Halluzinationen, Krampfanfall, <b>Synkope/Bewusstlosigkeit</b> , orthostatischer Schwindel, AV-Block 1. Grades, Tachykardie, Sinusarrhythmie, Blässe, Asthma, Dyspepsie, Pruritus, Pollakisurie, Asthenie, Brustkorbschmerzen, <b>Blutdruckanstieg</b> , Abnahme der Herzfrequenz, Anstieg der Alaninaminotransferase
selten (≥ 1/10.000, < 1/1000)	Hypersomnie, Hypertonie, Unwohlsein

<sup>1</sup>**Fettgedruckte Nebenwirkungen:** im Rahmen des Zulassungsverfahrens identifizierte Risiken (Evidenz für Zusammenhang zwischen Arzneimittel und Bestehen eines Risikos liegt vor) (12).

### Hinweise zu besonderen Patientengruppen

Erwachsene und ältere Patienten	Die Sicherheit und Wirksamkeit von Guanfacin bei Erwachsenen und älteren Personen mit ADHS ist nicht erwiesen. Guanfacin sollte daher bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.
Kinder < 6 Jahre	Keine Anwendung bei Kindern unter 6 Jahren, weil Wirksamkeit und Sicherheit bei dieser Patientengruppe nicht untersucht wurden.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Guanfacin wird sowohl über die Leber als auch über die Nieren ausgeschieden, und ca. 30 % des unveränderten Wirkstoffs erscheinen im Urin. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 15–29 ml/min) oder terminalem Nierenversagen (GFR < 15 ml/min oder Dialysepflichtigkeit) ist eine Dosisreduktion erforderlich. Die Auswirkungen einer eingeschränkten Nierenfunktion auf die Pharmakokinetik von Guanfacin bei pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6–17 Jahren) wurde nicht untersucht.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Guanfacin wird sowohl über die Leber als auch über die Nieren ausgeschieden, und mindestens 50 % der Ausscheidung von Guanfacin erfolgt über die Leber. Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen aller Schweregrade kann daher eine Dosisanpassung erforderlich sein. Der Einfluss einer eingeschränkten Leberfunktion auf die Pharmakokinetik von Guanfacin bei pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6–17 Jahren) wurde nicht untersucht.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Keine Anwendung.

### Literatur

1. Arbeitsgemeinschaft der Kinder- und Jugendärzte e.V.: Leitlinie ADHS bei Kindern und Jugendlichen (Aufmerksamkeits-Defizit-Hyperaktivitäts-Störung): [http://www.ag-adhs.de/uploads/Leitlinie2014fertig\\_korrmedikamTeilLesefassungkorrKPG2942014\\_.pdf](http://www.ag-adhs.de/uploads/Leitlinie2014fertig_korrmedikamTeilLesefassungkorrKPG2942014_.pdf). Aktualisierte Fassung Januar 2007 mit Update des Kapitels „Medikamentöse Therapie“ März 2014. Zuletzt geprüft: 11. April 2016.
2. Novartis Pharma GmbH: Fachinformation "Ritalin® 10 mg Tabletten". Stand: Oktober 2014.
3. Janssen-Cilag GmbH: Fachinformation "Concerta® 27 mg Retardtabletten". Stand: März 2015.
4. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG: Fachinformation "Medikinet® 5 mg/10mg/20 mg Tabletten". Stand: Mai 2014.
5. Medice Arzneimittel Pütter GmbH & Co. KG: Fachinformation "Attentin® 5 mg, Tablette". Stand: Juli 2015.
6. Shire Pharmaceutical Contracts Ltd: Fachinformation "Intuniv® 1 mg/ 2 mg/ 3 mg/ 4 mg Retardtabletten". Stand: September 2015.
7. Shire Pharmaceutical Contracts Ltd: Fachinformation "Elvanse® 30 mg/50 mg/70 mg, Hartkapseln". Stand: Juli 2015.
8. Lilly Deutschland GmbH: Fachinformation "Strattera®". Stand: Juni 2015.
9. Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN): Management of attention deficit and hyperkinetic disorders in children and young people. A national clinical guideline. Nr. 112. 2009.
10. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE), National Collaborating Centre for Mental Health: Attention deficit hyperactivity disorder. The NICE Guideline on Diagnosis and Management of ADHD in Children, Young People and Adults. National Clinical Practice Guideline Number 72. The British Psychological Society and The Royal College of Psychiatrists. 2009.
11. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH): Summary of Current Evidence - Guidelines and Recommendations for ADHD in Children and Adolescents. Oktober 2011.
12. European Medicines Agency (EMA): Intuniv® - Guanfacin: European Public Assessment Report (EPAR) (Assessment Report): [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Public\\_assessment\\_report/human/003759/WC500195132.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/003759/WC500195132.pdf). Stand: 23. Juli 2015. Zuletzt geprüft: 11. April 2016.
13. Scottish Medicines Consortium: Guanfacin (Intuniv®): [https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC\\_Advice/Advice/1123\\_16\\_guanfacine\\_hydrochloride\\_Intuniv/guanfacine\\_hydrochloride\\_Intuniv](https://www.scottishmedicines.org.uk/SMC_Advice/Advice/1123_16_guanfacine_hydrochloride_Intuniv/guanfacine_hydrochloride_Intuniv). Date Advice Published: 08.01.2016. Zuletzt geprüft: 11. April 2016.
14. Pringsheim T, Doja A, Gorman D et al.: Canadian guidelines for the evidence-based treatment of tic disorders: pharmacotherapy. Can J Psychiatry 2012; 57: 133-143.
15. Hollis C, Pennant M, Cuenca J et al.: Clinical effectiveness and patient perspectives of different treatment strategies for tics in children and adolescents with Tourette syndrome: a systematic review and qualitative analysis. Health Technol Assess 2016; 20: 1-450.
16. National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): Attention deficit hyperactivity disorder in children and young people: guanfacine prolonged-release. [nice.org.uk/guidance/esnm70](http://www.nice.org.uk/guidance/esnm70). Published date: 22 March 2016. Zuletzt geprüft: 11. April 2016.
17. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WiDO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2016. Berlin: DIMDI, 2016.
18. Elbe D, Reddy D: Focus on Guanfacine Extended-release: A Review of its Use in Child and Adolescent Psychiatry. J Can Acad Child Adolesc Psychiatry 2014; 23: 48-60.
19. Ruggiero S, Clavenna A, Reale L et al.: Guanfacine for attention deficit and hyperactivity disorder in pediatrics: a systematic review and meta-analysis. Eur Neuropsychopharmacol 2014; 24: 1578-1590.

Sie finden das Fortbildungsportal der KBV im sicheren Netz der Kassenärztlichen Vereinigungen. Sollten Sie dafür noch keinen Anschluss haben, wenden Sie sich bitte an Ihre KV. Nähere Informationen finden Sie auch online unter [http://www.kbv.de/html/sicheres\\_netz.php](http://www.kbv.de/html/sicheres_netz.php).