

Zusammensetzung**Wirkstoffe**

Guanfacin als Guanfacinhydrochlorid.

Hilfsstoffe**Retardtablette:**

Hypromellose, Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1), Lactose-Monohydrat, Povidon K-30, Crospovidon Typ A, mikrokristalline Cellulose, hochdisperses Siliciumdioxid, Natriumlaurylsulfat, Polysorbat 80, Fumarsäure, Glyceroldibehentat, sowie bei Retardtabletten 3 mg und 4 mg Indigotin (E 132) und gelbes Eisenoxid (E 172).

Eine Retardtablette zu 1 mg enthält 23.59 mg Lactose-Monohydrat und 0.04 mg Natrium.

Eine Retardtablette zu 2 mg enthält 47.18 mg Lactose-Monohydrat und 0.07 mg Natrium.

Eine Retardtablette zu 3 mg enthält 39.80 mg Lactose-Monohydrat und 0.04 mg Natrium.

Eine Retardtablette zu 4 mg enthält 53.07 mg Lactose-Monohydrat und 0.05 mg Natrium.

Darreichungsform und Wirkstoffmenge pro Einheit

Intuniv 1 mg: 1 Retardtablette enthält 1.14 mg Guanfacinhydrochlorid entsprechend 1 mg Guanfacin.

Intuniv 2 mg: 1 Retardtablette enthält 2.28 mg Guanfacinhydrochlorid entsprechend 2 mg Guanfacin.

Intuniv 3 mg: 1 Retardtablette enthält 3.42 mg Guanfacinhydrochlorid entsprechend 3 mg Guanfacin.

Intuniv 4 mg: 1 Retardtablette enthält 4.56 mg Guanfacinhydrochlorid entsprechend 4 mg Guanfacin.

Indikationen/Anwendungsmöglichkeiten

Intuniv ist angezeigt zur Behandlung der Aufmerksamkeitsdefizit-/Hyperaktivitätsstörung (ADHS) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren, wenn eine Behandlung mit Stimulanzien nicht ausreichend wirksam oder auf Grund von unerwünschten Wirkungen oder Fehlgebrauchs nicht indiziert ist.

Die Behandlung soll nur von Ärztinnen bzw. Ärzten, die auf Verhaltensstörungen von Kindern und Jugendlichen bzw. Erwachsenen spezialisiert sind, begonnen werden und muss auch von ihnen überwacht werden.

Die Wirksamkeit von Intuniv bei der Behandlung von ADHS wurde in kontrollierten klinischen Studien an Kindern und Jugendlichen zwischen 6 und 17 Jahren, die die DSM-IV-Kriterien für ADHS aufwiesen, dokumentiert.

Die Anwendung von Intuniv sollte sich auf jene Patienten und Patientinnen beschränken, welche ein Präparat benötigen, bei dem die Wirkungen bei morgendlicher Einnahme bis zum Abend andauern.

Intuniv sollte als Teil eines umfassenden Therapieprogramms eingesetzt werden, wenn sich Verhaltensmassnahmen allein als unzureichend erwiesen haben. Ein umfassendes Therapieprogramm zur Behandlung von ADHS kann psychologische, pädagogische und soziale Massnahmen beinhalten.

Die Diagnose sollte entsprechend den DSM-IV-Kriterien oder der ICD-10-Klassifikation gestellt werden und sollte sich auf eine vollständige Anamnese und Untersuchung des Patienten stützen.

Eine Behandlung mit Intuniv ist nicht bei allen Kindern und Jugendlichen mit ADHS angezeigt, und die Entscheidung über die Anwendung des Arzneimittels muss auf einer sehr sorgfältigen Beurteilung des Schweregrads der Symptome des Patienten beruhen. Geeignete pädagogische Massnahmen sind essenziell und eine psychosoziale Betreuung ist oft hilfreich.

Die spezifische Ätiologie dieses Syndroms ist unbekannt. Eine adäquate Diagnose kann nicht durch einen einzelnen diagnostischen Test gestellt werden. Sie erfordert den Einsatz medizinischer, spezieller psychologischer, pädagogischer und sozialer Ressourcen. Das Lernen kann, muss aber nicht, beeinträchtigt sein.

Durch die Behandlung mit Intuniv können die Hauptsymptome des ADHS wie mässige bis starke Ablenkbarkeit, rasch nachlassende Aufmerksamkeit, Impulsivität, verstärkte motorische Aktivität und gestörtes Sozialverhalten gemildert werden.

Dosierung/Anwendung**Abklärungen vor Behandlungsbeginn**

Vor Beginn der Behandlung mit Intuniv ist es notwendig, die Ausgangslage zu evaluieren, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für Somnolenz und Sedierung, Hypotonie und Bradykardie sowie Arrhythmien mit QT-Verlängerung und Gewichtszunahme/Adipositas zu identifizieren.

Eine kardiovaskuläre Untersuchung, einschliesslich Messung von Blutdruck und Herzfrequenz, ist durchzuführen und zu dokumentieren, einer umfassenden Anamnese der vorausgegangenen ADHS-Medikation und der Begleitmedikation, früherer und aktueller internistischer und psychiatrischer Begleiterkrankungen oder Symptome sowie familienanamnestisch bekannter plötzlicher kardialer/unerklärter Todesfälle. Da keine Langzeitdaten vorliegen, sollten regelmässige kardiovaskuläre Untersuchungen bei Vorliegen eines Risikofaktoren-Profiles erfolgen (siehe unter «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Vor Beginn der Behandlung sind das Gewicht und die Grösse zu erheben und in einer Wachstumskurve zu dokumentieren.

Dosierung

Zu Beginn der Behandlung mit Intuniv ist eine sorgfältige Dosistitration und Überwachung des Patienten erforderlich, da die Erzielung einer klinischen Besserung und 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 Dosisreduktion 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 Intuniv liegt die empfohlene Erhaltungsdosis bei 0,05 – 0,12 mg/kg/Tag. Die Empfehlungen für die Dosistitration bei Kindern und Jugendlichen sind unten aufgeführt (siehe Tabellen 1 und 2). Dosisanpassungen (Dosiserhöhung bzw. -senkung) bis zu einer verträglichen Höchstdosis innerhalb des empfohlenen optimalen, an das Körpergewicht angepassten Dosisbereichs basieren auf der klinischen Beurteilung des therapeutischen Ansprechens des Patienten und der Verträglichkeit und können nach der Initialdosis in wöchentlichen Abständen vorgenommen werden.

Überwachung während der Dosistitration

Während der Dosistitration sollten die Patienten einmal wöchentlich auf Anzeichen und Symptome von Somnolenz und Sedierung, Hypotonie und

Bradykardie untersucht werden.

Fortlaufende Überwachung

Im ersten Jahr der Behandlung sollten die Patienten mindestens alle 3 Monate untersucht werden auf

- Anzeichen und Symptome von:
 - Somnolenz und Sedierung
 - Hypotonie
 - Bradykardie
- Gewichtszunahme/Adipositasrisiko

Es wird empfohlen, sich während dieses Zeitraums an der klinischen Beurteilung zu orientieren. Danach sollten Kontrolluntersuchungen alle 6 Monate durchgeführt und die Überwachung nach Dosisanpassungen intensiviert werden (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Tabelle 1

<i>Dosistitrationsschema für Kinder im Alter von 6-12 Jahren</i>				
Gewichtsgruppe	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4
25 kg und mehr Höchstdosis= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg

Tabelle 2

<i>Dosistitrationsschema für Jugendliche (im Alter von 13 – 17 Jahren)</i>							
Gewichtsguppe ^a	Woche 1	Woche 2	Woche 3	Woche 4	Woche 5	Woche 6	Woche 7
34 – 41,4 kg Höchstdosis= 4 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg			
41,5 – 49,4 kg Höchstdosis= 5 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg		
49,5 - 58,4 kg Höchstdosis= 6 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	
58,5 kg und mehr Höchstdosis= 7 mg	1 mg	2 mg	3 mg	4 mg	5 mg	6 mg	7 mg ^b

^a Jugendliche müssen ein Körpergewicht von mindestens 34 kg haben.

^b Jugendliche mit einem Körpergewicht von 58,5 kg und darüber können auf eine Dosis von 7 mg/Tag titriert werden, wenn der betreffende Patient mindestens 1 Woche lang mit einer Dosis von 6 mg/Tag behandelt wurde und der Arzt eine gründliche Überprüfung der Verträglichkeit und Wirksamkeit der Behandlung bei diesem Patienten vorgenommen hat.

Der Arzt bzw. die Ärztin, der bzw. die sich entschliesst, Guanfacin über längere Zeit (mehr als 12 Monate) anzuwenden, sollte im ersten Behandlungsjahr alle 3 Monate den Nutzen von Guanfacin neu bewerten und danach entsprechend seinem klinischen Urteil mindestens einmal jährlich (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»), indem er behandlungsfreie Zeitabschnitte einlegt, vorzugsweise während der Schulferien, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen.

Abtiterung und Absetzen des Arzneimittels

Patienten / Betreuungspersonen sind darauf hinzuweisen, dass sie Guanfacin nicht ohne Rücksprache mit dem behandelnden Arzt bzw. der Ärztin absetzen dürfen.

Intuniv muss, wenn es abgesetzt werden soll, in Schritten von nicht mehr als 1 mg alle 3 bis 7 Tage ausschleichend dosiert werden, und der Blutdruck sowie die Herzfrequenz müssen überwacht werden, um mögliche Entzugserscheinungen, insbesondere Erhöhung des Blutdrucks mit möglicher nachfolgender Enzephalopathie und Erhöhung der Herzfrequenz zu minimieren (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

In einer Wirksamkeitserhaltungsstudie, bei der von Guanfacin zu Placebo gewechselt wurde, zeigten 7 von 158 (4,4%) Patienten eine Blutdruckerhöhung bis zu Werten über 5 mm Hg und ebenso über der 95sten Perzentile für Alter, Geschlecht und Statur (siehe Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen» und Abschnitt «Eigenschaften/Wirkungen»).

Versäumte Dosis

Im Fall einer versäumten Dosis kann die Behandlung mit Intuniv am nächsten Tag wieder aufgenommen werden. Wurden zwei oder mehr aufeinander folgende Dosen versäumt, wird eine Neutitration der Dosis auf der Grundlage der Verträglichkeit von Guanfacin für den Patienten empfohlen.

Umstellung von anderen Guanfacin-Formulierungen

Guanfacin-Tabletten mit sofortiger Wirkstofffreisetzung sollten auf Grund der unterschiedlichen pharmakokinetischen Profile nicht auf mg /mg-Basis substituiert werden.

Besondere Patientengruppen

Erwachsene und ältere Personen

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Guanfacin bei Erwachsenen und älteren Personen mit ADHS ist nicht erwiesen und es sollte daher bei diesen Personengruppen nicht angewendet werden.

Eingeschränkte 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.

Eingeschränkte Nierenfunktion

Guanfacin wird sowohl über die Leber als auch über die Nieren ausgeschieden, und ca. 30 % des unveränderten Wirkstoffs werden im Urin ausgeschieden. Bei Patienten mit stark eingeschränkter Nierenfunktion (GFR 29 - 15 ml/min) und 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.

Kinder unter 6 Jahren

In kontrollierten Studien wurde die Anwendung von Intuniv bei Patienten unter sechs Jahren nicht untersucht. Intuniv darf deshalb bei Patienten unter sechs Jahren nicht angewendet werden.

Hinweis: Wenn sich die Symptome nach Dosissteigerung über 8 Wochen nicht bessern, sollte das Arzneimittel ausschleichend abgesetzt werden (siehe Abtitrierung und Absetzen des Arzneimittels).

Intuniv muss von Zeit zu Zeit (spätestens nach 12 Monaten) abgesetzt werden und der Nutzen der Therapie neu bewertet werden.

Patienten, die mit CYP3A4- und CYP3A5-Inhibitoren / -Induktoren behandelt wurden

CYP3A4/5-Inhibitoren haben nachweislich einen erheblichen Einfluss auf die Pharmakokinetik von Guanfacin, wenn sie gleichzeitig mit diesem Arzneimittel angewendet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von moderaten / starken CYP3A4/5-Inhibitoren (z.B. Ketoconazol, Grapefruitsaft) oder starken CYP3A4-Induktoren (z.B. Carbamazepin) wird eine Dosisanpassung empfohlen (siehe Abschnitt «Interaktionen»). Bei gleichzeitiger Anwendung von starken und moderaten CYP3A-Inhibitoren wird eine Reduktion der Guanfacin-Dosis um 50 % empfohlen. Auf Grund der Variabilität der Wechselwirkungen kann eine weitere Dosisreduktion erforderlich sein (siehe oben). Wenn Guanfacin mit starken Enzyminduktoren kombiniert wird, kann bei Bedarf eine erneute Titration zur Erhöhung der Dosis auf eine Tageshöchstdosis von 7 mg in Erwägung gezogen werden (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung»).

Wird die Behandlung mit dem Induktor beendet, wird in den darauf folgenden Wochen eine Abtitrierung zur Senkung der Guanfacin-Dosis empfohlen (siehe Abschnitt «Interaktionen»).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Intuniv wird einmal täglich entweder morgens oder abends eingenommen. Intuniv darf vor dem Schlucken nicht zerbissen, zerkaut oder anders zerkleinert werden, weil dies die Freisetzung von Guanfacin beschleunigt.

Die Behandlung wird nur für Kinder empfohlen, die in der Lage sind, die Tablette problemlos im Ganzen zu schlucken.

Intuniv kann mit oder ohne gleichzeitige Nahrungsaufnahme eingenommen werden, es darf aber wegen der erhöhten Exposition nicht in Verbindung mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen werden (siehe Abschnitt «Pharmakokinetik»).

Intuniv darf nicht zusammen mit Grapefruits oder Zubereitungen aus Grapefruits eingenommen werden (siehe Abschnitt «Interaktionen»).

Kontraindikationen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt «Sonstige Hinweise» genannten sonstigen Bestandteile.

Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen

Es gibt ungenügende Daten betreffend der Wirksamkeit, Sicherheit und Dosierung bei Kindern unter 6 Jahren.

Hypotonie, Bradykardie und Synkope

Intuniv kann Synkope, Hypotonie und Bradykardie auslösen. Eine Synkope kann mit einem Risiko für Stürze oder Unfälle verbunden sein, die zu ernsthaften Verletzungen führen können (siehe Abschnitt «Unerwünschte Wirkungen» und «Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und Bedienen von Maschinen»).

Vor Einleitung der Therapie sollte der kardiovaskuläre Status des Patienten mit Blutdruck- und Herzfrequenzparametern und familienanamnestisch bekannten plötzlichen kardialen/unerklärten Todesfällen oder ventrikuläre Arrhythmien beurteilt werden, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hypotonie, Bradykardie und QT-Verlängerung/einem Arrhythmie-Risiko zu ermitteln. Wenn erste Resultate auf eine Krankheit dieser Art hinweisen, müssen andere kardiologische Abklärungen (z.B. Elektrokardiogramm, Echokardiogramm) durchgeführt werden. Während der Dosistitration und -stabilisierung sollten die Herzfrequenz- und Blutdruckparameter fortlaufend einmal wöchentlich und im ersten Jahr mindestens alle 3 Monate unter Berücksichtigung der klinischen Beurteilung kontrolliert werden. Falls die Behandlung nach Überprüfung der Indikationsstellung fortgesetzt wird, sollten Kontrolluntersuchungen alle 6 Monate erfolgen, nach Dosisanpassungen häufiger.

Die Intuniv-Behandlung von Patienten mit anamnestisch bekannter Hypotonie, Herzblock, Bradykardie oder Herz-Kreislauf-Erkrankungen oder einer Vorgeschichte mit Synkope oder einem Zustand, der sie für das Auftreten eines Kreislaufkollaps anfällig machen kann, wie z.B. Hypotonie, orthostatische Hypotonie, Bradykardie oder Dehydratation, ist mit Vorsicht durchzuführen. Vorsicht ist ferner geboten bei gleichzeitiger Behandlung mit Antihypertensiva oder anderen Arzneimitteln, die den Blutdruck oder die Herzfrequenz senken oder das Risiko für eine Synkope erhöhen. Die Patienten sind anzuweisen, reichlich Flüssigkeit zu trinken.

Blutdruck- und Herzfrequenzerhöhung nach Absetzen

Nach Absetzen von Intuniv kann es zu einer Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz kommen. Nach Markteinführung (Post-Marketing) wurde darüber berichtet, dass das sofortige Absetzen von Intuniv in sehr seltenen Fällen zu hypertensiver Enzephalopathie führen kann (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»). Um das Risiko einer Blutdruckerhöhung und nachfolgender hypertensiver Encephalopathie nach Absetzen zu minimieren, sollte die maximale tägliche Dosis von Intuniv in Schritten von nicht mehr als 1 mg alle 3 bis 7 Tage ausschleichend dosiert werden (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung»). Blutdruck und Herzfrequenz sollten bei einer Dosisreduktion, beim Ausschleichen und beim Absetzen von Intuniv überwacht werden.

QTc-Intervall

Der Einfluss von zwei Dosierungsniveaus bei Guanfacin mit sofortiger Freisetzung (4 mg und 8 mg) auf das QT-Intervall wurde in einer randomisierten, Placebo- und aktiv kontrollierten, cross-over Doppelblind-Studie in gesunden Erwachsenen untersucht. Eine offensichtliche Erhöhung des QTc-Mittelwerts um 10 ms wurde bei beiden Dosierungen beobachtet. Dieses Ergebnis hat keine bekannte klinische Relevanz. Guanfacin zeigt keine Wechselwirkung mit kardialer Repolarisierung in der Form, wie sie bei pro-arrhythmischen Arzneimitteln vorkommt.

Sedierung und Schläfrigkeit

Intuniv kann überwiegend zu Beginn der Behandlung Schläfrigkeit und Sedierung verursachen, die in der Regel 2-3 Wochen andauern, in manchen Fällen aber auch länger fortbestehen können. Daher wird empfohlen, die Patienten während der Dosistitration und -stabilisierung in wöchentlichen Intervallen engmaschig zu überwachen (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung») und danach alle 3 Monate während des ersten Jahres, wobei die klinische Beurteilung zu berücksichtigen ist. Bevor Intuniv zusammen mit anderen zentral dämpfenden Substanzen (wie z.B. Alkohol, Sedativa, Phenothiazine, Barbiturate oder Benzodiazepine) angewendet wird, sollte das Potenzial für additive sedierende Wirkungen berücksichtigt werden. Die Patienten sollten während der Behandlung mit Intuniv 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 Intuniv reagieren (siehe Abschnitt «Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen»).

Suizidgedanken

Patienten mit sich abzeichnenden Suizidgedanken oder Suizidverhalten während der Behandlung des ADHS sollten sofort von ihrem Arzt bzw. ihrer Ärztin untersucht werden. Unter Umständen kann es notwendig sein, eine psychiatrische Grunderkrankung zu behandeln, und man sollte das Suizidrisiko bei dem begleitenden Therapieprogramm ausreichend berücksichtigen.

Aggression

Aggressives Verhalten oder Feindseligkeit wurden in klinischen Studien und in den Erfahrungen nach der Markteinführung von Guanfacin berichtet. Patienten, die mit Guanfacin behandelt werden, sollten auf das Auftreten von aggressivem Verhalten oder Feindseligkeit überwacht werden.

Wirkungen auf Körpergrösse, Körpergewicht und Körpermassenindex (BMI)

Bei Kindern und Jugendlichen, die mit Intuniv behandelt werden, kann es zu einer Zunahme des BMI kommen. Daher sind Kontrollen von Körpergrösse, Körpergewicht und BMI erforderlich, bevor die Therapie eingeleitet wird, die danach alle 3 Monate während des ersten Jahres wiederholt werden, wobei die klinische Beurteilung zu berücksichtigen ist. Falls die Behandlung nach Überprüfung der Indikationsstellung fortgesetzt wird, sollten Kontrolluntersuchungen alle 6 Monate erfolgen, nach Dosisanpassungen häufiger.

Sonstige Bestandteile

Intuniv enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Retardtablette, d.h. es ist nahezu «natriumfrei».

Interaktionen

Wenn Intuniv gleichzeitig mit CYP3A4/5-Inhibitoren und -Induktoren angewendet wird, können die Guanfacin-Plasmakonzentrationen ansteigen oder sinken, was sich auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Intuniv auswirken kann. Intuniv kann die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die durch CYP3A4/5 metabolisiert werden, erhöhen (siehe Abschnitte «Dosierung/Anwendung», «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen» und «Pharmakokinetik»).

Die pharmakodynamische Wirkung von Intuniv kann einen additiven Effekt haben, wenn das Arzneimittel gleichzeitig mit anderen Mitteln eingenommen wird, die zu Sedierung, Hypotonie oder einer Verlängerung des QT-Intervalls führen (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Alle Studien zu den Arzneimittelwechselwirkungen wurden an Erwachsenen durchgeführt, aber man rechnet mit vergleichbaren Resultaten bei Kindern und Jugendlichen im angegebenen Altersbereich.

Arzneimittel, die zur QT-Verlängerung führen

Intuniv verursacht eine Abnahme der Herzfrequenz. Angesichts der Wirkung von Intuniv auf die Herzfrequenz wird die gleichzeitige Anwendung von Intuniv mit Arzneimitteln, die zu einer Verlängerung des QT-Intervalls führen, generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

CYP3A4- und CYP3A5-Inhibitoren

Vorsicht ist geboten, wenn Intuniv bei Patienten angewendet wird, die Ketoconazol und andere moderate oder starke CYP3A4/5-Inhibitoren einnehmen. Es wird zu einer Senkung der Intuniv-Dosis innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs geraten (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung»). Die gleichzeitige Anwendung von Intuniv mit moderaten oder starken CYP3A4/5-Inhibitoren erhöht die Guanfacin-Konzentrationen im Plasma und das Risiko für unerwünschte Reaktionen wie Hypotonie, Bradykardie und Sedierung. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Ketoconazol kam es zu einem erheblichen Anstieg der Rate und des Umfangs der Guanfacin-Exposition. Die Höchstkonzentrationen von Guanfacin im Plasma (C_{max}) und die Exposition (AUC) nahmen um das 2- bzw. 3-Fache zu. Andere CYP3A4/5-Inhibitoren können eine vergleichbare Wirkung haben; Tabelle 3 enthält eine Auflistung von Beispielen für moderate und starke CYP3A4/5-Inhibitoren, die jedoch nicht vollständig sein muss.

CYP3A4-Induktoren

Wenn die Patienten Intuniv gleichzeitig mit einem CYP3A4-Induktor einnehmen, wird zu einer Erhöhung der Dosis von Intuniv innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs geraten (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung»). Zu einer signifikanten Abnahme der Rate und des Umfangs der Guanfacin-Exposition kam es bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampin, einem CYP3A4-Induktor. Die Spitzenkonzentrationen im Plasma (C_{max}) und die Exposition (AUC) von Guanfacin nahmen um 54 % bzw. 70 % ab. Andere CYP3A4-Induktoren können eine ähnliche Wirkung haben; Tabelle 3 enthält eine Auflistung von Beispielen für CYP3A4/5-Induktoren, die jedoch nicht endgültig ist.

Tabelle 3

Moderate CYP3A4/5- Inhibitoren	Starke CYP3A4/5-Inhibitoren	CYP3A4-Induktoren
Aprepitant	Boceprevir	Bosentan
Atazanavir	Chloramphenicol	Carbamazepin
Ciprofloxacin	Clarithromycin	Efavirenz
Crizotinib	Indinavir	Etravirin
Diltiazem	Itraconazol	Modafinil
Erythromycin	Ketoconazol	Nevirapin
Fluconazol	Posaconazol	Oxcarbazepin
Fosamprenavir	Ritonavir	Phenobarbital
Imatinib	Saquinavir	Phenytoin
Verapamil	Suboxon	Primidon
Grapefruitsaft	Telaprevir	Rifabutin
	Telithromycin	Rifampicin
		Johanniskraut
Siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung» zu weiteren Dosierungsempfehlungen		

Transportproteine

Guanfacin ist *in vitro* ein Inhibitor von MATE1. Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass die Hemmung von MATE1 klinische Relevanz hat. Die Anwendung von Guanfacin begleitend zu MATE1-Substraten kann zu erhöhten Plasmakonzentrationen dieser Arzneimittel führen. Studien *in vitro* haben zudem gezeigt, dass Guanfacin bei Maximalkonzentrationen in einer Pfortader eine inhibitorische Wirkung auf OCT1 ausüben kann. Die Anwendung von Guanfacin begleitend zu OCT1-Substraten mit ähnlichem T_{max} -Wert (z.B. Metformin) kann zu erhöhten C_{max} -Werten dieser Arzneimittel führen.

Valproinsäure

Die gleichzeitige Anwendung von Intuniv und Valproinsäure kann zu einem Anstieg der Valproinsäurekonzentrationen führen. Der Mechanismus dieser Wechselwirkung ist nicht bekannt; allerdings werden Guanfacin und Valproinsäure durch Glucuronidierung verstoffwechselt, und dies führt möglicherweise zu einer kompetitiven Hemmung. Wenn Intuniv gleichzeitig mit Valproinsäure angewendet wird, sollten die Patienten auf mögliche additive zentralnervöse (ZNS) Wirkungen hin beobachtet werden, und eine Überwachung der Valproinsäurekonzentrationen im Serum sollte in Erwägung gezogen werden. Bei gleichzeitiger Anwendung kann eine Anpassung der Dosis von Valproinsäure und Intuniv angezeigt sein.

Antihypertensiva

Vorsicht ist geboten, wenn Intuniv gleichzeitig mit antihypertensiven Arzneimitteln angewendet wird, da ein Potenzial für additive pharmakodynamische

Wirkungen wie Hypotonie und Synkope besteht.

Arzneimittel mit zentral dämpfender Wirkung

Bei gleichzeitiger Anwendung von Intuniv mit zentral dämpfenden Arzneimitteln (z.B. Alkohol, Sedativa, Hypnotika, Benzodiazepine, Barbiturate und Neuroleptika) ist wegen des Potenzials für additive pharmakodynamische Wirkungen wie Sedierung und Somnolenz Vorsicht geboten.

Orales Methylphenidat

In einer Wechselwirkungsstudie hatten weder Intuniv noch Methylphenidat-OROS (Osmotic Release Oral System) als retardiertes Methylphenidat-HCl-Präparat einen Einfluss auf die Pharmakokinetik anderer Arzneimittel, wenn diese in Kombination eingenommen wurden.

Lisdexamfetamindimesilat

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen induzierte die Anwendung von Intuniv in Kombination mit Lisdexamfetamindimesilat einen Anstieg der maximalen Guanfacin-Plasmakonzentrationen um 19 %, während die Exposition (AUC) um 7 % erhöht war. Diese geringfügigen Änderungen werden nicht als klinisch bedeutsam gewertet. In dieser Studie wurde keine Wirkung auf die D-Amphetamin-Exposition nach der Kombination von Intuniv und Lisdexamfetamindimesilat beobachtet.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Intuniv sollte nicht zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen werden, da dies die Exposition erhöht. Es wurde nachgewiesen, dass fettreiche Mahlzeiten einen signifikanten Einfluss auf die Resorption von Guanfacin haben.

Schwangerschaft/Stillzeit

Schwangerschaft

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Anwendung von Guanfacin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt «Präklinische Daten»). Intuniv darf während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, nicht angewendet werden, es sei denn es ist klar notwendig.

Stillzeit

Es ist nicht bekannt, ob Guanfacin und dessen Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen und toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Guanfacin und seine Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt «Präklinische Daten»). Ein Risiko für das gestillte Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es muss eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Intuniv verzichtet werden soll / die Behandlung mit Intuniv zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen mit der Wirkung von Guanfacin auf die Fertilität beim Menschen vor.

Tierexperimentelle Studien haben eine Wirkung auf die männliche Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt «Präklinische Daten»).

Wirkung auf die Fahrtüchtigkeit und auf das Bedienen von Maschinen

Intuniv kann Müdigkeit, Schwindel und Schläfrigkeit verursachen. Diese Wirkungen treten vorwiegend zu Beginn der Behandlung auf und können bei Fortsetzung der Behandlung seltener werden. Auch Synkopen wurden beobachtet. Das Arzneimittel kann einen mässigen bis grossen Einfluss auf die Fähigkeit, Fahrzeuge zu führen, Maschinen zu bedienen oder Rad zu fahren haben. Die Patienten sind vor diesen möglichen Wirkungen zu warnen und darauf hinzuweisen, dass sie auf die genannten Tätigkeiten verzichten müssen, falls sie von diesen Wirkungen betroffen sind (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

Unerwünschte Wirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

In dem aus kontrollierten doppelblinden und unverblindeten klinischen Studien mit Intuniv gewonnenen Datenset sind die am häufigsten berichteten Nebenwirkungen (sehr häufig) Somnolenz (40,6 %), Kopfschmerzen (27,4 %), Müdigkeit (18,1 %), Oberbauchschmerzen (12,0 %) und Sedierung (10,2 %). Schwerwiegende, häufig gemeldete Nebenwirkungen sind Hypotonie (3,2 %), Gewichtszunahme (2,9 %), Bradykardie (1,5 %) und Synkope (gelegentlich) (0,7 %). Die Nebenwirkungen Somnolenz und Sedierung traten überwiegend zu Beginn der Behandlung auf und können im günstigen Fall 2-3 Wochen andauern, in manchen Fällen aber auch länger fortbestehen.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die folgende Tabelle zeigte alle Nebenwirkungen, die aus klinischen Studien und Spontanmeldungen zusammengetragen wurden. Alle Nebenwirkungen aus Erfahrungen nach dem Inverkehrbringen sind *kursiv* gesetzt.

Die unerwünschten Wirkungen sind nach MedDRA-Systemorganklassen und Häufigkeit gemäss folgender Konvention geordnet: sehr häufig ($\geq 1/10$) häufig ($\geq 1/100$, $< 1/10$) gelegentlich ($\geq 1/1'000$, $< 1/100$) selten ($\geq 1/10'000$, $< 1/1'000$) sehr selten ($< 1/10'000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf der Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 4. Unerwünschte Arzneimittelwirkungen, die unter Intuniv gemeldet wurden

Systemorganklasse	Häufigkeitskategorie
Unerwünschte Arzneimittelwirkung	
<i>Erkrankungen des Immunsystems</i>	
Überempfindlichkeit	Gelegentlich
<i>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</i>	
Verminderter Appetit	Häufig
<i>Psychiatrische Erkrankungen</i>	
Depression	Häufig
Angst	Häufig
Affektlabilität	Häufig
Insomnie	Häufig
Durchschlafstörungen	Häufig
Alpträume	Häufig

Agitiertheit	Gelegentlich
Aggression	Gelegentlich
Halluzinationen	Gelegentlich
<i>Erkrankungen des Nervensystems</i>	
Somnolenz	Sehr häufig (35,6%)
Kopfschmerzen	Sehr häufig (22,1%)
Sedierung	Häufig
Schwindel	Häufig
Lethargie	Häufig
Krampfanfall	Gelegentlich
Synkope/Bewusstlosigkeit	Gelegentlich
Orthostatischer Schwindel	Gelegentlich
Hypersomnie	Selten
<i>Herzerkrankungen</i>	
Bradykardie	Häufig
AV-Block 1. Grades	Gelegentlich
Tachykardie	Gelegentlich
Sinusarrhythmie	Gelegentlich
<i>Gefässerkrankungen</i>	
Hypotonie	Häufig
Orthostatische Hypotonie	Häufig
Blässe	Gelegentlich
Hypertonie	Selten
Hypertensive Enzephalopathie	Sehr selten
<i>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums</i>	
Asthma	Gelegentlich
<i>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</i>	
Bauchschmerzen	Sehr häufig (12,1%)
Erbrechen	Häufig
Diarrhö	Häufig
Übelkeit	Häufig
Verstopfung	Häufig
Bauch-/Magenbeschwerden	Häufig
Mundtrockenheit	Häufig
Dyspepsie	Gelegentlich
<i>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</i>	
Hautausschlag	Häufig
Pruritus	Gelegentlich
<i>Erkrankungen der Nieren und Harnwege</i>	
Enuresis	Häufig
Pollakisurie	Gelegentlich
<i>Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse</i>	
Erektile Dysfunktion	Nicht bekannt
<i>Allgemeine Erkrankungen</i>	
Ermüdung	Sehr häufig (13,3%)
Reizbarkeit	Häufig
Asthenie	Gelegentlich

Brustkorbschmerzen	Gelegentlich
Unwohlsein	Selten
<i>Untersuchungen</i>	
Blutdruckabfall	Häufig
Gewichtszunahme	Häufig
Blutdruckanstieg	Gelegentlich
Abnahme der Herzfrequenz	Gelegentlich
Anstieg der Alaninaminotransferase	Gelegentlich

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen**Somnolenz / Sedierung, Hypotonie, Bradykardie und Synkope**

Der Gesamtpool der mit Guanfacin behandelten Patienten zeigt, dass es bei 40,6 % der mit Guanfacin behandelten Patienten zu Somnolenz und bei 10,2 % zu Sedierung kam. Bradykardie trat bei 1,5 %, Hypotonie bei 3,2 % und Synkope bei 0,7 % aller mit Guanfacin behandelten Patienten auf. Das Auftreten von Somnolenz / Sedierung und Hypotonie war in den ersten Wochen der Behandlung am stärksten ausgeprägt und nahm danach bei den meisten - aber nicht bei allen - Patienten allmählich ab.

Wirkungen auf Körpergrösse, Körpergewicht und Körpermassenindex (BMI)

Eine sorgfältige Überwachung des Körpergewichts deutet darauf hin, dass Kinder und Jugendliche, die Intuniv in den nicht kontrollierten Langzeitstudien SPD503-303 und 305 einnahmen (d.h. eine Behandlung an 7 Tagen pro Woche während des gesamten Jahres), eine um Alter und Geschlecht normalisierte mittlere Veränderung der BMI-Perzentile gegenüber dem Ausgangswert um 4,3 im Verlauf von 1 Jahr erreichten (die durchschnittlichen Perzentilen zu Studienbeginn (Baseline) und nach 12 Monaten waren 68,3 bzw. 73,1). Folglich sollten Körpergrösse, Körpergewicht und BMI im Rahmen der routinemässigen Überwachung zu Beginn der Behandlung und während des ersten Jahres alle 3 Monate kontrolliert werden, und danach alle 6 Monate unter Berücksichtigung der klinischen Beurteilung und Führen einer Wachstumstabelle.

Umfassende QT/QTc-Studie

Die Wirkung von 2 Dosisstufen einer Guanfacin-Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (4 mg und 8 mg) auf das QT-Intervall wurde in einer doppelblinden, randomisierten, Placebo- und

Verum-kontrollierten Cross-over-Studie an gesunden Erwachsenen untersucht. Bei beiden Dosen wurde eine offensichtliche Zunahme des mittleren QTc-Intervalls um 10 ms beobachtet. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

In randomisierten, doppelblinden Monotherapie-Studien der Phase II-III wurden jeweils Zunahmen der QTc-Intervall-Verlängerung um mehr als 60 ms nach Fridericia-Korrektur und Bazett-Korrektur bei 0 (0,0 %) bzw. 2 (0,3 %) der Patienten unter Placebo und bei 1 (0,1 %) bzw. 1 (0,1 %) der Intuniv-Patienten beobachtet. Die klinische Relevanz dieser Befunde ist unklar.

Erhöhung von Blutdruck und Herzfrequenz bei Absetzen von Intuniv

Nach Absetzen von Intuniv kann es zu einer Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz kommen. Nach Markteinführung (Post-Marketing) wurde darüber berichtet, dass das sofortige Absetzen von Intuniv in sehr seltenen Fällen zu hypertensiver Enzephalopathie führte (siehe Abschnitt «Warnhinweise und Vorsichtsmassnahmen»).

In einer Wirksamkeitserhaltungsstudie bei Kindern und Jugendlichen wurde beobachtet, dass nach Absetzen von Intuniv der mittlere systolische und diastolische Blutdruck um etwa 3 mm Hg bzw. 1 mm Hg über den ursprünglichen Basiswert anstieg. Bei Einzelnen kann der Anstieg über dem Mittelwert liegen. Der Anstieg des Blutdrucks wurde bei einigen Patienten noch 3 bis 26 Wochen nach der letzten Gabe (am Ende der Follow-up-Periode) beobachtet (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung» und Abschnitt «Eigenschaften/Wirkungen»).

Erwachsene Patienten

Intuniv wurde bei Erwachsenen mit ADHS nicht untersucht.

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von grosser Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdacht einer neuen oder schwerwiegenden Nebenwirkung über das Online-Portal ELViS (Electronic Vigilance System) anzuzeigen. Informationen dazu finden Sie unter www.swissmedic.ch.

Überdosierung

Zu den Anzeichen und Symptomen einer Überdosierung gehören Hypotonie, initiale Hypertonie, Bradykardie, Lethargie und Atemdepression. Nach einer Überdosierung von Guanfacin um das 3-Fache der empfohlenen Tagesdosis wurde auch hämodynamische Instabilität beobachtet. Die Behandlung einer Intuniv-Überdosierung sollte eine Überwachung auf diese Anzeichen und Symptome und entsprechende Therapiemassnahmen einschliessen.

Pädiatrische Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren je einschliesslich), die Lethargie zeigen, sollten mindestens 3 Tage lang auf die Entwicklung von schwerwiegenden Toxizitätserscheinungen, wie u.a. Koma, Bradykardie oder Hypotonie, beobachtet werden, weil die Möglichkeit besteht, dass diese Symptome verzögert auftreten.

Die Behandlung einer Überdosierung kann eine Magenspülung beinhalten, wenn diese bald nach der Einnahme des Arzneimittels durchgeführt wird. Zur Begrenzung der Resorption ist die Gabe von Aktivkohle sinnvoll. Guanfacin kann durch Dialyse nur zu 2,4 % und damit nicht in klinisch bedeutsamen Mengen aus dem Körper entfernt werden.

Bei der Behandlung von Patienten, die eine Überdosis eingenommen haben, ist es unbedingt notwendig, die verzögerte Freisetzungseigenschaft von Intuniv in Betracht zu ziehen und eine mindestens dreitägige Überwachung zu gewährleisten.

Eigenschaften/Wirkungen**ATC-Code**

C02AC02

Wirkungsmechanismus

Guanfacin ist ein selektiver alpha_{2A}-adrenerger Rezeptor-Agonist mit einer 15-20 Mal höheren Affinität für diesen Rezeptor-Subtyp als für Alpha_{2B}- oder Alpha_{2C}-Subtypen. Guanfacin ist kein Stimulans. Der Wirkmechanismus von Guanfacin bei der Behandlung von ADHS ist nicht vollständig geklärt. Präklinische Forschungen deuten darauf hin, dass Guanfacin die Signalübertragung im präfrontalen Kortex und in den Basalganglien durch eine direkte Modifikation der synaptischen Noradrenalin-Übertragung an den alpha₂-adrenergen Rezeptoren verändert.

Pharmakodynamik

Guanfacin ist ein bekanntes Antihypertensivum. Durch die Stimulation der alpha_{2A}-adrenergen Rezeptoren bewirkt Guanfacin eine Reduktion der sympathischen Nervenimpulse vom vasomotorischen Zentrum zum Herzen und zu den Blutgefässen. Dies führt zu einer Abnahme des peripheren Gefässwiderstandes und des Blutdrucks und zu einer Senkung der Herzfrequenz.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Die Wirksamkeit von Guanfacin in der ADHS-Behandlung wurden in 5 kontrollierten Studien an Kindern und Jugendlichen (im Alter von 6 bis 17 Jahren), 3 kontrollierten Kurzzeitstudien an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis 17 Jahren, 1 kontrollierten Kurzzeitstudie an Jugendlichen im Alter von 13 bis 17 Jahren und 1 randomisierten klinischen Prüfung zum Arzneimittelentzug an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren untersucht. Alle Teilnehmer erfüllten die Kriterien des DSM-IV-TR für ein ADHS. Die Mehrheit der Patienten erreichte eine optimierte Dosis zwischen 0,05 und 0,12 mg/kg/Tag.

In der Phase-3-Zulassungsstudie SPD503-316 wurden 337 Patienten im Alter von 6-17 Jahren untersucht, um die Sicherheit und Wirksamkeit einer einmal täglichen Gabe (Kinder: 1-4 mg/Tag, Jugendliche: 1-7 mg/Tag) zu bewerten. In dieser 12-wöchigen (6-12 Jahre) oder 15-wöchigen (13-17 Jahre) randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Dosistitrationstudie mit Parallelgruppen, in der in einem dritten Arm auch ein für ADHS angewendetes Arzneimittel (Atomoxetin) untersucht wurde, wurden in der Behandlungsgruppe, die Guanfacin eingenommen hatte, in dem primären Symptomen-Endpunkt (ADHD-Rating Scale IV) signifikant bessere Ergebnisse erzielt als in der Gruppe, die Placebo eingenommen hatte. Die Ergebnisse für den primären Endpunkt der Studie sind in Tabelle 5 zusammengestellt.

Tabelle 5. Zusammenfassung der primären Wirksamkeitsparameter für Studie: SPD503-316: ADHD- RS-IV

Behandlungsgruppen	N	Baseline- ADHD-RS-IV (SD)	Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (SD)	Unterschied gegenüber Placebo (95 % KI) Effektgrösse	Responder	Unterschied gegenüber Placebo (95 % KI)
Guanfacin	114	43,1 (5,5)	-23,9 (12,4)	-8,9 (-11,9; -5,8) 0,8	64,3 %	21,9 % (9,2; 34,7)
Atomoxetin	112	43,7 (5,9)	-18,6 (11,9)	-3,8 (-6,8; -0,7) 0,3	55,4 %	13,0 % (0,0; 26,0)
Placebo	111	43,2 (5,6)	-15,0 (13,1)	NZ	42,3 %	NZ

Die Ergebnisse der auf eine Funktionsbeeinträchtigung bezogenen Endpunkte stimmten mit denen des primären Endpunkts überein. Guanfacin zeigte auch in dem auf die Lernleistung, das schulische Verhalten sowie auf das Verhalten in der Familie bezogenen WFIRS-P-Score bessere Ergebnisse als Placebo.

Ferner wurde eine 15-wöchige, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Dosisoptimierungsstudie (SPD503-312) an Jugendlichen im Alter von 13-17 Jahren (n=314) mit Guanfacin (1 bis 7 mg/Tag) durchgeführt, wobei die Dosisoptimierungsphase 7 Wochen und die Aufrechterhaltungs-Phase 6 Wochen dauerte. In der Behandlungsgruppe, die Guanfacin eingenommen hatte, zeigten sich in der ADHD-RS-IV Skala signifikant bessere Ergebnisse als in der Gruppe, die mit Placebo behandelt wurde. Mit Guanfacin behandelte Patienten zeigten am Ende der Studie auch in Bezug auf den funktionellen Endpunkt bessere Ergebnisse als die mit Placebo behandelten Patienten, wie die CGI-S-Messung (Global Clinical Impression of Severity; Skala zur Erhebung des globalen klinischen Eindrucks des Schweregrades) zeigte.

In den Endpunkten, die sich auf das Verhalten in der Familie, Schule und auf das Lernen beziehen (WFIRS-P-Score), konnte in dieser Studie bei den mit Guanfacin behandelten Studienteilnehmern dagegen keine Überlegenheit gegenüber den mit Placebo behandelten Teilnehmer nachgewiesen werden.

Studie (SPD503-315) war eine 41-wöchige Studie zur Untersuchung der Langzeitwirksamkeit einer Erhaltungstherapie, die eine offene Phase (bis zu 13 Wochen), gefolgt von einer doppelblinden, placebokontrollierten, randomisierten Absetzphase (bis zu 26 Wochen) umfasste. Es nahmen daran pädiatrische Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren, n=526 in der offenen Phase und n=315 in der doppelblinden randomisierten Absetzphase) teil. Die Dosierung von Guanfacin betrug einmal täglich 1-4 mg/Tag bei Kindern und 1-7 mg/Tag bei Jugendlichen.

Die Messungen des kumulativen Behandlungsversagens zeigten, dass bei der langfristigen Erhaltungstherapie von Kindern und Jugendlichen mit ADHS die mit Guanfacin behandelten im Vergleich zu Placebo bessere Ergebnisse aufwiesen (49,3 % für Intuniv und 64,9 % für Placebo, p = 0,006). Ein Behandlungsversagen war definiert als ein Anstieg des ADHD-RS-IV- Gesamtscores um ≥ 50 % und ein Anstieg des CGI-S-Scores um ≥ 2 Punkte im Vergleich zu den entsprechenden Scores beim Baseline-Besuch der Doppelblindphase. Am Ende der doppelblinden Behandlung zeigte ein signifikant grösserer Anteil von Patienten in der Guanfacin-Gruppe im Vergleich zur Placebo-Gruppe ein unauffälliges Verhalten oder nur grenzwertige Befunde, wie die Messungen auf der CGI-S-Skala (Global Clinical Impression of Severity), die auch eine Bewertung der Funktionsfähigkeit einschlossen, belegen.

In den Endpunkten, die sich auf das Verhalten in der Familie, Schule und auf das Lernen beziehen (WFIRS-P-Score), konnte in dieser Studie bei den mit Guanfacin behandelten Studienteilnehmern dagegen keine übereinstimmende Überlegenheit gegenüber den mit Placebo behandelten Teilnehmer nachgewiesen werden.

Ähnliche Ergebnisse für die Wirksamkeit von Guanfacin in der ADHS-Behandlung, allerdings nur anhand eines Scores, der die Verbesserung von ADHS-Symptomen erfasst, und nicht auch eines Scores, mit dem die Funktionseinschränkungen bei ADHS beurteilt werden kann, wurden in randomisierten, doppelblinden, placebokontrollierten Monotherapie-Studien mit Gabe einer Fixdosis (Bereich 1-4 mg/Tag) an pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren je einschliesslich) erzielt. Studie SPD503-301 und SPD503-304 waren 8- bzw. 9-wöchige Studien, die beide in den Vereinigten Staaten durchgeführt wurden.

In einer weiteren 9-wöchigen, doppelblinden, randomisierten, placebokontrollierten Dosisoptimierungsstudie (SPD503-314), durchgeführt in den Vereinigten Staaten und Kanada, gab es in einer Subgruppe, nämlich bei Kindern im Alter von 6-12 Jahren, Hinweise auf eine Wirksamkeit einer einmal täglich entweder morgens oder abends verabreichten Dosis von Guanfacin (1-4 mg).

Studie zu ADHS mit «oppositionellen Symptomen»

In einer 9-wöchigen placebokontrollierten Dosisoptimierungsstudie zu Intuniv (SPD503-307) mit 6 – 12-jährigen Kindern mit ADHS und «oppositionellen Symptomen» gab es Hinweise auf stärkere Verbesserungen bei diesen Symptomen (gemessen mit Conner's Parent Rating Scale (CPRS-R:L)) im Vergleich zu Placebo.

Pharmakokinetik**Absorption**

Guanfacin wird rasch resorbiert und die Spitzenkonzentrationen im Plasma werden bei pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren je einschliesslich) etwa 5 Stunden nach der oralen Anwendung erreicht. Bei Erwachsenen (für die eine Behandlung mit diesem Präparat nicht vorgesehen ist) stieg die mittlere Exposition gegenüber Guanfacin ($C_{max} \sim 75$ % und $AUC \sim 40$ %), wenn Intuniv zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wurde und nicht auf nüchternen Magen (siehe Abschnitt «Dosierung/Anwendung»).

Distribution

Unabhängig von der Wirkstoffkonzentration wird Guanfacin in moderatem Umfang (zu etwa 70 %) an Plasmaproteine gebunden.

Metabolismus

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.

CYP-P450-Enzyme

Guanfacin ist ein Substrat von CYP3A4 und CYP3A5 und die Exposition wird von CYP3A4- und CYP3A5-Induktoren und -Inhibitoren beeinflusst. In menschlichen Lebermikrosomen zeigte Guanfacin keine Hemmung der Aktivitäten der anderen wichtigen Cytochrom-P450-Isoenzyme (CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6, CYP3A4 oder CYP3A5). In humanen Hepatozyten ist Guanfacin vermutlich auch kein Induktor von CYP3A, CYP1A2 und CYP2B6 bei klinisch relevanten Konzentrationen.

Transportproteine

Studien *in vitro* haben gezeigt, dass Guanfacin bei klinisch relevanten Konzentrationen ein Substrat von OCT1 und OCT2, jedoch nicht von BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2K ist. Guanfacin ist bei klinisch relevanten Konzentrationen kein Inhibitor von BSEP, MRP2, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, OCT2 oder MATE2K, jedoch ein Inhibitor von MATE1. Es kann bei Maximalkonzentrationen in einer Pfortader ein Inhibitor von OCT1 sein.

Elimination

Guanfacin wird über die Nieren mittels Filtration und aktiver Sekretion sowie über die Leber ausgeschieden. Die aktive renale Sekretion wird durch den OCT2-Transporter vermittelt. Die renale Ausscheidung ist der Haupteliminationsweg (80 %), wobei die Muttersubstanz für 30 % der Radioaktivität im Urin verantwortlich ist. Die im Urin ausgeschiedenen Hauptmetaboliten waren 3-Hydroxy-Guanfacinglucuronid, Guanfacindihydrodiol und 3-Hydroxyguanfacinsulfat. Die Eliminationshalbwertszeit von Guanfacin liegt bei etwa 18 Stunden.

Die Pharmakokinetik von Guanfacin bei Kindern (6 bis 12 Jahre) und Jugendlichen (13 bis 17 Jahre) mit ADHS und gesunden erwachsenen Probanden ist vergleichbar.

Kinetik spezieller Patientengruppen

Es wurden keine Studien mit Intuniv an Kindern unter 6 Jahren mit ADHS durchgeführt.

Die systemische Exposition gegenüber Guanfacin ist bei Männern und Frauen, die mit derselben mg/kg-Dosis behandelt werden, vergleichbar.

Formale pharmakokinetische Untersuchungen zur Ethnie wurden nicht durchgeführt. Es gibt keine Anhaltspunkte für einen Einfluss der Ethnie auf die Pharmakokinetik von Intuniv.

Präklinische Daten

In Studien von 78 Wochen Dauer an Mäusen, die mit Dosen von bis zu 10 mg/kg/Tag behandelt wurden, wurde keine karzinogene Wirkung beobachtet. Bei männlichen Ratten wurde unter der Behandlung mit 5 mg/kg/Tag Guanfacin über 102 Wochen eine signifikante Zunahme der Inzidenz von Adenomen der Inselzellen des Pankreas beobachtet, aber nicht bei weiblichen Ratten. Die klinische Relevanz dieses Befundes ist nicht bekannt.

Guanfacin erwies sich in einer Reihe von Testmodellen, darunter der Ames-Test und ein chromosomaler Aberrationstest *in vitro*, als nicht genotoxisch.

Bei Tieren (Ratte, Hund) unter der Behandlung mit Guanfacin beobachtete allgemeine Toxizitätserscheinungen waren eine Verlängerung des nicht korrigierten QT-Intervalls (Herz), Milzatrophy und eine Abnahme der weissen Blutzellen, Beeinträchtigungen der Leberfunktion – mit Erhöhung von Bilirubin und ALT, Darmreizung und -entzündung, Creatininanstieg und erhöhte Harnstoff-Stickstoff-Werte im Blut (Niere) sowie Hornhauttrübung (Auge) nur bei Ratte und Maus, alveolare Makrophageninfiltration und Pneumonitis sowie reduzierte Spermatogenese.

In einer Fertilitätsstudie an weiblichen Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Eine Wirkung auf die Fertilität männlicher Tiere wurde nach einer Dosis von 8 mg/kg/Tag festgestellt. Auf Grund des Fehlens von brauchbaren toxikokinetischen Daten war kein Vergleich mit der klinischen Exposition beim Menschen möglich.

Guanfacin zeigte bei Mäusen und Ratten eine Toxizität auf die embryofetale Entwicklung (NOAEL 0,5 mg/kg/Tag) und ebenso bei Kaninchen (NOAEL 3,0 mg/kg/Tag) bei einer Toxizität für die Muttertiere. Auf Grund des Fehlens von brauchbaren toxikokinetischen Daten war kein Vergleich mit der klinischen Exposition beim Menschen möglich.

Sonstige Hinweise

Haltbarkeit

Das Arzneimittel darf nur bis zu dem auf der Packung mit «EXP» bezeichneten Datum verwendet werden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Besondere Lagerungshinweise

Ausser Reichweite von Kindern aufbewahren.

Nicht über 30°C und in der Originalpackung lagern.

Intuniv 1 mg Retardtabletten: Runde, weisse bis fast weisse Tabletten, Durchmesser 7,1 mm, mit der Prägung «1MG» auf der einen Seite und «503» auf der anderen.

Intuniv 2 mg Retardtabletten: Längliche, weisse bis fast weisse Tabletten, 12,3 mm x 6,1 mm, mit der Prägung «2MG» auf der einen Seite und «503» auf der anderen.

Intuniv 3 mg Retardtabletten: Runde, grüne Tabletten, Durchmesser 7,9 mm, mit der Prägung «3MG» auf der einen Seite und «503» auf der anderen.

Intuniv 4 mg Retardtabletten: Längliche, grüne Tabletten, 12,3 mm x 6,1 mm, mit der Prägung «4MG» auf der einen Seite und «503» auf der anderen.

Zulassungsnummer

66130 (Swissmedic)

Zulassungsinhaberin

Takeda Pharma AG, 8152 Opfikon

Stand der Information

Februar 2023

28297 / 10.03.2023

Produkt Beschreibung	Firma Kleinste Packung	Preis CHF	Abgabekat. Rückerstattungskat.
INTUNIV Ret Tabl 1 mg C02AC02 Guanfacin	Takeda Pharma AG Blister 7 Stk	36.75	B SL: 10% (LIM)
INTUNIV Ret Tabl 2 mg C02AC02 Guanfacin	Takeda Pharma AG Blister 7 Stk	37.20	B SL: 10% (LIM)
INTUNIV Ret Tabl 3 mg	Takeda Pharma AG	103.35	B

C02AC02 Guanfacin Blister 28 Stk SL: 10% (LIM)

INTUNIV Ret Tabl 4 mg Takeda Pharma AG 110.15 **B**
C02AC02 Guanfacin Blister 28 Stk SL: 10% (LIM)