1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Intuniv 1 mg Retardtabletten
Intuniv 2 mg Retardtabletten
Intuniv 3 mg Retardtabletten
Intuniv 4 mg Retardtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Intuniv 1 mg Retardtabletten

Eine Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 1 mg Guanfacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Tablette enthält 22,41 mg Lactose (als Monohydrat).

Intuniv 2 mg Retardtabletten

Eine Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 2 mg Guanfacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Tablette enthält 44,82 mg Lactose (als Monohydrat).

Intuniv 3 mg Retardtabletten

Eine Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 3 mg Guanfacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Tablette enthält 37,81 mg Lactose (als Monohydrat).

Intuniv 4 mg Retardtabletten

Eine Tablette enthält Guanfacinhydrochlorid entsprechend 4 mg Guanfacin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung
Eine Tablette enthält 50,42 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Retardtablette

Intuniv 1 mg Retardtabletten

Runde, weiße bis fast weiße Tabletten, Durchmesser 7,14 mm, mit der Prägung „1MG“ auf der einen Seite und „503“ auf der anderen.

Intuniv 2 mg Retardtabletten

Längliche, weiße bis fast weiße Tabletten, 12,34 mm x 6,10 mm, mit der Prägung „2MG“ auf der einen Seite und „503“ auf der anderen.

Intuniv 3 mg Retardtabletten

Runde, grüne Tabletten, Durchmesser 7,94 mm, mit der Prägung „3MG“ auf der einen Seite und „503“ auf der anderen.

Intuniv 4 mg Retardtabletten

Längliche, grüne Tabletten, 12,34 mm x 6,10 mm, mit der Prägung „4MG“ auf der einen Seite und „503“ auf der anderen.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Intuniv wird angewendet zur 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.

Intuniv 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.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Behandlung muss unter der Aufsicht eines geeigneten Spezialisten für Verhaltensstörungen bei Kindern und/oder Jugendlichen begonnen werden.

Untersuchungen vor Behandlungsbeginn

Vor einer Verordnung ist es notwendig, den Patienten hinsichtlich eines erhöhten Risikos für Somnolenz und Sedierung, Hypotonie und Bradykardie sowie Arrhythmien mit QT-Verlängerung, Gewichtszunahme/Adipositas-Risiko in der Ausgangslage zu beurteilen.

Diese Untersuchung sollte den kardiovaskulären Status des Patienten, einschließlich Blutdruck und Herzfrequenz, beurteilen 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 (Abschnitt 4.4) beinhalten.

Dosierung

Zu Beginn der Behandlung 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 Dosissenkung 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 4.4).

Tabelle 1

Dosistitrationsschema für Kinder im Alter von 6-12 Jahren				
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

Dosistitrationsschema für Jugendliche (im Alter von 13-17 Jahren)							
Gewichtsgruppe[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 Köpergewicht 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, der sich entschließt, Guanfacin über einen längeren Zeitraum (mehr als 12 Monate) anzuwenden, sollte im ersten Behandlungsjahr alle 3 Monate und danach mindestens einmal jährlich den Nutzen von Guanfacin basierend auf der klinischen Beurteilung neu bewerten (siehe Abschnitt 4.4). Es sollten behandlungsfreie Zeitabschnitte, vorzugsweise während der Schulferien, in Erwägung gezogen werden, um das Verhalten des Patienten ohne medikamentöse Behandlung zu beurteilen.

Abtitrierung und Absetzen des Arzneimittels

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

Beim Beenden der Behandlung muss die Dosis ausschleichend in Schritten von höchstens 1 mg alle 3 bis 7 Tage reduziert werden. Blutdruck und Puls sollten kontrolliert werden, um potenzielle Absetzerscheinungen zu minimieren, insbesondere eine Erhöhung des Blutdrucks und der Herzfrequenz (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Studie zur Aufrechterhaltung der Wirksamkeit trat bei einem Wechsel von Guanfacin zu Placebo bei 7 von 158 (4,4 %) der Probanden eine Erhöhung des Blutdrucks auf Werte über 5 mmHg und über dem 95. Perzentil für Alter, Geschlecht und Statur auf (siehe Abschnitte 4.8 und 5.1).

Versäumte Dosis

Wenn eine Dosis versäumt wird, kann die Behandlung mit der verordneten Dosis 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. Daher sollte Guanfacin bei dieser Patientengruppe nicht angewendet werden.

Eingeschränkte Leberfunktion
Bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen aller Schweregrade kann daher eine Dosisanpassung erforderlich sein (siehe Abschnitt 5.2).

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
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 (siehe Abschnitt 5.2).

Kinder unter 6 Jahren
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Guanfacin bei Kindern im Alter unter 6 Jahren ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

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 4.5).

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. Wird die Behandlung mit dem Induktor beendet, wird in den darauffolgenden Wochen eine Abtitrierung zur Senkung der Guanfacin-Dosis empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Guanfacin wird einmal täglich entweder morgens oder abends eingenommen. Die Tabletten dürfen 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.

Guanfacin 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 4.5 und 5.2).

Guanfacin darf nicht zusammen mit Grapefruitsaft eingenommen werden (siehe Abschnitt 4.5).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Hypotonie, Bradykardie und Synkope

Guanfacin 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 4.8 und 4.7).

Vor Einleitung der Therapie sollte der kardiovaskuläre Status des Patienten mit Blutdruck- und Herzfrequenzparametern und familienanamnestisch bekannten plötzlichen kardialen/unerklärten Todesfällen beurteilt werden, um Patienten mit einem erhöhten Risiko für Hypotonie, Bradykardie und QT-Verlängerung/einem Arrhythmie-Risiko zu ermitteln. 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. Danach sollten Kontrolluntersuchungen alle 6 Monate erfolgen, nach Dosisanpassungen häufiger.

Die Behandlung mit Guanfacin 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 Kreislaufkollapses 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 (siehe Abschnitt 4.5). Die Patienten sind anzuweisen, reichlich Flüssigkeit zu trinken.

Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz bei Therapieabbruch

Nach dem Absetzen von Guanfacin kann es zu einem Anstieg des Blutdrucks und der Pulsfrequenz kommen. Nach der Markteinführung wurde bei abruptem Absetzen der Behandlung in sehr seltenen Fällen eine hypertensive Enzephalopathie beschrieben (siehe Abschnitt 4.8). Um das Risiko eines Blutdruckanstiegs beim Absetzen zu minimieren, ist die Tagesgesamtdosis in Schritten von höchstens 1 mg alle 3 bis 7 Tage zu verringern (siehe Abschnitt 4.2). Bei einer Reduktion der Dosis oder beim Absetzen der Behandlung müssen Blutdruck und Puls überwacht werden.

QTc-Intervall

In randomisierten doppelblinden Monotherapie-Studien der Phase II-III wurden jeweils Zunahmen der Verlängerung des QT_C-Intervalls von 0 (0,0 %) bzw. 2 (0,3 %) unter Placebo und von 1 (0,1 %) bzw. 1 (0,1 %) unter Guanfacin festgestellt, die gegenüber den Ausgangswerten eine Veränderung von über > 60 ms nach Fridericia-Korrektur und Bazett-Korrektur darstellten.

Nach der Markteinführung gab es Berichte über verlängerte QT-/QTc-Intervalle (siehe Abschnitt 4.8). Bei einem verlängerten QT-Intervall im Elektrokardiogramm kann auf der Grundlage einer klinischen Beurteilung eine Dosisreduktion oder ein Abbruch der Behandlung in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.2).

Guanfacin sollte Patienten mit einer bekannten Vorgeschichte mit QT-Verlängerung, Risikofaktoren für Torsade de Pointes (z. B. Herzblock, Bradykardie, Hypokaliämie) oder Patienten, die eine medikamentöse Behandlung erhalten, die bekanntermaßen eine Verlängerung des QT-Intervalls verursacht, mit Vorsicht verordnet werden (siehe Abschnitt 4.5). Bei diesen Patienten ist eine weitere Abklärung des kardialen Status auf der Grundlage des klinischen Urteils erforderlich (siehe Abschnitt 4.8).

Sedierung und Schläfrigkeit

Guanfacin 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 4.2) und danach alle 3 Monate während des ersten Jahres, wobei die klinische Beurteilung zu berücksichtigen ist. Bevor Guanfacin 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 (siehe Abschnitt 4.5). 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 (siehe Abschnitt 4.7).

Suizidgedanken

Nach dem Inverkehrbringen wurden bei Patienten, die mit Guanfacin behandelt wurden, suizidale Ereignisse (einschließlich Suizidgedanken, Suizidversuche und vollendeter Suizid) gemeldet. In den meisten Fällen hatten die Patienten psychiatrische Grunderkrankungen. Daher wird empfohlen, dass Betreuer und Ärzte Patienten auf Anzeichen von suizidalen Ereignissen überwachen, sowohl bei der Dosisfindung und -optimierung, als auch beim Absetzen des Arzneimittels. Patienten und Betreuer sollten angehalten werden, dem zuständigen medizinischen Fachpersonal alle beunruhigenden Gedanken oder Gefühle jederzeit mitzuteilen.

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 Guanfacin 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. Danach sollten Kontrolluntersuchungen alle 6 Monate erfolgen, nach Dosisanpassungen häufiger.

Sonstige Bestandteile

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

Dieses Arzneimittel enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d. h., es ist nahezu „natriumfrei“.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wenn Guanfacin gleichzeitig mit CYP3A4/5-Inhibitoren oder -Induktoren angewendet wird, können die Guanfacin-Plasmakonzentrationen ansteigen oder sinken, was sich auf die Wirksamkeit und Sicherheit von Guanfacin auswirken kann. Guanfacin kann die Plasmakonzentrationen von gleichzeitig angewendeten Arzneimitteln, die durch CYP3A4/5 metabolisiert werden, erhöhen (siehe Abschnitte 4.2, 4.4 und 5.2).

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.

Die pharmakodynamische Wirkung von Guanfacin 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 4.4).

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt. Man rechnet jedoch mit vergleichbaren Resultaten bei Kindern und Jugendlichen im angegebenen Altersbereich.

Arzneimittel, die zur QT-Verlängerung führen

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 QT-Intervalls führen, generell nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

CYP3A4- und CYP3A5-Inhibitoren

Vorsicht ist geboten, wenn Guanfacin bei Patienten angewendet wird, die Ketoconazol und andere moderate oder starke CYP3A4/5-Inhibitoren einnehmen. Es wird zu einer Senkung der Guanfacin-Dosis innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs geraten (siehe Abschnitt 4.2). Die gleichzeitige Anwendung von Guanfacin 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 endgültig ist.

CYP3A4-Induktoren

Wenn die Patienten Guanfacin gleichzeitig mit einem CYP3A4-Induktor einnehmen, wird zu einer Erhöhung der Dosis von Guanfacin innerhalb des empfohlenen Dosisbereichs geraten (siehe Abschnitt 4.2). Zu einer signifikanten Abnahme der Rate und des Umfangs der Guanfacin-Exposition kam es bei gleichzeitiger Anwendung von Rifampicin, 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

Moderate CYP3A4/5-Inhibitoren	Starke CYP3A4/5-Inhibitoren	CYP3A4-Induktoren
Fluconazol	Posaconazol	Oxcarbazepin
Fosamprenavir	Ritonavir	Phenobarbital
Imatinib	Saquinavir	Phenytoin
Verapamil	Suboxon	Primidon
Grapefruitsaft	Telaprevir	Rifabutin
	Telithromycin	Rifampicin
		Johanniskraut
Siehe Abschnitt 4.2 zu weiteren Dosierungsempfehlungen		

Valproinsäure

Die gleichzeitige Anwendung von Guanfacin 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 Guanfacin gleichzeitig mit Valproinsäure angewendet wird, sollten die Patienten auf mögliche additive zentralnervöse (ZNS) Wirkungen 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 Guanfacin angezeigt sein.

Antihypertensiva

Vorsicht ist geboten, wenn Guanfacin gleichzeitig mit antihypertensiven Arzneimitteln angewendet wird, da ein Potenzial für additive pharmakodynamische Wirkungen wie Hypotonie und Synkope besteht (siehe Abschnitt 4.4).

Arzneimittel mit zentral dämpfender Wirkung

Bei gleichzeitiger Anwendung von Guanfacin mit zentral dämpfenden Arzneimitteln (z. B. Alkohol, Sedativa, Hypnotika, Benzodiazepine, Barbiturate und Antipsychotika) ist wegen des Potenzials für additive pharmakodynamische Wirkungen wie Sedierung und Somnolenz Vorsicht geboten (siehe Abschnitt 4.4).

Orales Methylphenidat

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen hatten weder Guanfacin noch retardiertes Methylphenidat-HCl (als *Osmotic Release Oral System*) einen Einfluss auf die Pharmakokinetik des jeweils anderen Arzneimittels, wenn beide in Kombination eingenommen wurden.

Lisdexamfetamindimesilat

In einer Studie zur Erfassung von Wechselwirkungen induzierte die Anwendung von Guanfacin 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 Guanfacin und Lisdexamfetamindimesilat beobachtet.

Wechselwirkungen mit Nahrungsmitteln

Guanfacin 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 (siehe Abschnitt 4.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und 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 5.3).

Die Anwendung von Guanfacin während der Schwangerschaft und bei Frauen im gebärfähigen Alter, die nicht verhüten, wird nicht empfohlen.

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 5.3). 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 Guanfacin verzichtet werden soll/die Behandlung mit Guanfacin 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 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Guanfacin hat mäßigen bis großen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Guanfacin kann Schwindel und Schläfrigkeit verursachen. Diese Wirkungen treten vorwiegend zu Beginn der Behandlung auf und können bei Fortsetzung der Behandlung seltener werden. Auch Synkope wurde beobachtet.
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 4.4).

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten Nebenwirkungen sind Somnolenz (40,6 %), Kopfschmerzen (27,4 %), Ermüdung (18,1 %), Oberbauchschmerzen (12,0 %) und Sedierung (10,2 %). Die schwerwiegendsten, häufig gemeldeten Nebenwirkungen sind Hypotonie (3,2 %), Gewichtszunahme (2,9 %), Bradykardie (1,5 %) und Synkope (0,7 %). Die Nebenwirkungen Somnolenz und Sedierung traten überwiegend zu Beginn der Behandlung auf und können im typischen 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 nachfolgend verwendeten Häufigkeitsangaben sind wie folgt definiert:
sehr häufig (≥ 1/10),
häufig (≥ 1/100, < 1/10),
gelegentlich (≥ 1/1 000, < 1/100),
selten (≥ 1/10 000, < 1/1 000),
sehr selten (< 1/10 000) und
nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 4. Nebenwirkungen

Systemorganklasse Unerwünschte Arzneimittelwirkung	**Häufigkeitskategorie**
Erkrankungen des Immunsystems	
Überempfindlichkeit	Gelegentlich
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Appetit vermindert	Häufig
Psychiatrische Erkrankungen	
Depression	Häufig
Angst	Häufig
Affektlabilität	Häufig
Insomnie	Häufig
Durchschlafstörung	Häufig
Alptraum	Häufig
Agitiertheit	Gelegentlich
Aggression	Gelegentlich
Halluzination	Gelegentlich
Erkrankungen des Nervensystems	
Somnolenz	Sehr häufig
Kopfschmerzen	Sehr häufig
Sedierung	Häufig
Schwindelgefühl	Häufig
Lethargie	Häufig
Konvulsion	Gelegentlich
Synkope/Verlust des Bewusstseins	Gelegentlich
Orthostatischer Schwindel	Gelegentlich
Hypersomnie	Selten
Herzerkrankungen	
Bradykardie	Häufig
Atrioventrikulärer Block ersten Grades	Gelegentlich
Tachykardie	*Gelegentlich*
Sinusarrhythmie	Gelegentlich
Gefäßerkrankungen	
Hypotonie	Häufig

Systemorganklasse Unerwünschte Arzneimittelwirkung	Häufigkeitskategorie
Orthostasesyndrom	Häufig
Blässe	Gelegentlich
Hypertonie	Selten
Hypertensionsenzephalopathie	*Sehr selten*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Asthma	Gelegentlich
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Abdominalschmerz	Sehr häufig
Erbrechen	Häufig
Diarrhö	Häufig
Übelkeit	Häufig
Obstipation	Häufig
Bauch-/Magenbeschwerden	Häufig
Mundtrockenheit	Häufig
Dyspepsie	Gelegentlich
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
Ausschlag	*Häufig*
Pruritus	*Gelegentlich*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Enuresis	Häufig
Pollakisurie	Gelegentlich
Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse	
Erektionsstörung	*Nicht bekannt*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Ermüdung	Sehr häufig
Reizbarkeit	Häufig
Asthenie	Gelegentlich
Brustkorbschmerz	Gelegentlich
Unwohlsein	Selten
Untersuchungen	
Blutdruck erniedrigt	Häufig
Gewicht erhöht	Häufig
Elektrokardiogramm QT verlängert	Gelegentlich
Blutdruck erhöht	Gelegentlich
Herzfrequenz erniedrigt	Gelegentlich
Alaninaminotransferase erhöht	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 allmählich ab.

Wirkungen auf Körpergröße, Körpergewicht und Körpermassenindex (BMI)

Eine sorgfältige Überwachung des Körpergewichts deutet darauf hin, dass Kinder und Jugendliche, die Guanfacin in der Studie 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 Ausgangwert 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.

QT/QTc-Intervall-Verlängerung

In einer umfassenden QT/QTc-Studie wurde die Wirkung von 2 Dosisstufen einer Guanfacin-Formulierung mit sofortiger Wirkstofffreisetzung (4 mg und 8 mg) auf das QT-Intervall in einer doppelblinden, randomisierten, placebo- und verumkontrollierten Crossover-Studie an gesunden Erwachsenen untersucht. Bei beiden Dosen wurde eine offensichtliche Zunahme des mittleren QTc-Intervalls 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 bei 0 (0,0 %) bzw. 2 (0,3 %) der Patienten unter Placebo und bei 1 (0,1 %) bzw. 1 (0,1 %) der Guanfacin-Patienten beobachtet, welche die Veränderung gegenüber dem Ausgangswert um mehr als 60 ms nach Fridericia-Korrektur und Bazett-Korrektur überschritten.

Während der Phase nach der Markteinführung gab es Berichte über ein verlängertes QT/QTc-Intervall, das sich nach einer Dosisreduktion oder dem Absetzen von Guanfacin normalisierte (siehe Abschnitt 4.4).

Anstieg des Blutdrucks und der Herzfrequenz beim Absetzen von Guanfacin

Nach dem Absetzen von Guanfacin kann es zu einem Anstieg des Blutdrucks und der Pulsfrequenz kommen. Nach der Markteinführung wurde bei abruptem Absetzen von Guanfacin in sehr seltenen Fällen eine hypertensive Enzephalopathie beschrieben (siehe Abschnitt 4.4).

In einer Studie zur Aufrechterhaltung der Wirksamkeit mit Kindern und Jugendlichen wurden nach dem Absetzen von Guanfacin Anstiege des mittleren systolischen bzw. diastolischen Blutdrucks von etwa 3 mmHg bzw. 1 mmHg über den ursprünglichen Ausgangswert hinaus beobachtet. Die individuellen Anstiegswerte können jedoch auch über den durchschnittlichen Veränderungen liegen. Die Blutdruckanstiege wurden bei einigen Patienten am Ende der Nachuntersuchungsphase beobachtet, deren Dauer zwischen 3 und 26 Wochen nach Gabe der letzten Dosis lag (siehe Abschnitte 4.2 und 5.1).

Erwachsene Patienten

Guanfacin wurde bei Erwachsenen mit ADHS nicht untersucht.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

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 Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: http://www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu den Anzeichen und Symptomen einer Überdosierung gehören Hypotonie, initiale Hypertonie, Bradykardie, Lethargie, Elektrokardiogramm QT verlängert und Atemdepression. Nach einer Überdosierung von Guanfacin um das 3-Fache der empfohlenen Tagesdosis wurde auch hämodynamische Instabilität beobachtet. Die Behandlung einer Guanfacin-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 für bis zu 24 Stunden auf die Entwicklung von schwerwiegenderen 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.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antihypertensiva, antiadrenerge Mittel, zentral wirkend, ATC-Code: C02AC02

Wirkmechanismus

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 alpha$_{2A}$-Adrenozeptoren verändert.

Pharmakodynamische Wirkungen

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 Wirkungen 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, placebo- und verumkontrollierten (Atomoxetin) Dosistitrationsstudie mit Parallelgruppen zeigte Guanfacin eine signifikant größere Wirksamkeit als das Placebo auf die Symptome des ADHS, wie aus den Prüferbewertungen auf der ADHS-Bewertungsskala (ADHD-RS) hervorging. Die ADHS-Bewertungsskala ist ein Maß für die Hauptsymptome des ADHS. 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 sekundären Endpunkte stimmten mit denen des primären Endpunkts überein. Die prozentualen Anteile der Patienten, welche die Ansprechkriterien erfüllten (≥ 30 % Reduktion gegenüber dem Ausgangswert beim ADHD-RS-IV-Gesamtscore und ein CGI-I-Wert von 1 oder 2) betrugen 64,3 % für Guanfacin, 55,4 % für Atomoxetin und 42,3 % für Placebo. Guanfacin zeigte auch eine signifikante Besserung bei der Lernleistung, beim schulischen Verhalten sowie beim Verhalten in der Familie, wie die gemessenen WFIRS-P-Werte belegten.

Ferner wurde eine 15-wöchige, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Dosisoptimierungsstudie (SPD503-312) an Jugendlichen im Alter von 13-17 Jahren (n = 314) durchgeführt, um die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit von Guanfacin (1-7 mg/Tag) bei der ADHS-Behandlung zu bestätigen. Guanfacin zeigte eine signifikant größere Besserung des ADHD-RS-IV-Gesamtscores im Vergleich zu Placebo. Mit Guanfacin behandelte Patienten befanden sich am Endpunkt der Studie in Bezug auf das Funktionsergebnis in einem statistisch signifikant besseren Zustand 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. Die Überlegenheit (statistische Signifikanz) gegenüber Placebo in den Domänen Familie, Schule und Lernen des WFIRS-P-Score wurde in dieser Studie nicht nachgewiesen.

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 und an pädiatrischen Patienten (Kinder und Jugendliche im Alter von 6-17 Jahren je einschließlich) durchgeführt wurde (n = 526 in der offenen Phase und n = 315 in der doppelblinden randomisierten Absetzphase) und die Wirksamkeit, Sicherheit und Verträglichkeit einer einmal täglichen Gabe von Guanfacin (Kinder: 1-4 mg/Tag, Jugendliche: 1-7 mg/Tag) in der ADHS-Behandlung bewertete. Guanfacin war dem Placebo bei der langfristigen Erhaltungstherapie von Kindern und Jugendlichen mit ADHS überlegen, wie die Messungen des kumulativen Behandlungsversagens zeigten (49,3 % für Guanfacin 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 eine Borderline-Störung, wie die Messungen auf der CGI-S-Skala (*Global Clinical Impression of Severity*) belegten, die auch eine Bewertung der Funktionsfähigkeit einschlossen. Die Überlegenheit (statistische Signifikanz) gegenüber Placebo im Hinblick auf die Domänen Verhalten in Familie und Schule und Lernen des WFIRS-P-Scores konnte in dieser Studie nicht übereinstimmend nachgewiesen werden.

Ähnliche Ergebnisse für die Wirksamkeit von Guanfacin in der ADHS-Behandlung wurden in 2 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 beiden Studien zeigte Guanfacin im Vergleich zu Placebo eine signifikant größere Besserung in Bezug auf die Veränderung des Scores der ADHS-Bewertungsskala (ADHD-RS-IV) zwischen Ausgangswert und Abschlussbeurteilung während der Behandlung (die Placebo-adjustierte Abnahme des nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS) bestimmten Mittelwerts lag zwischen 5,4 und 10,0; p < 0,02).

Studie SPD503-314 wurde an Kindern im Alter von 6-12 Jahren durchgeführt, um die Wirksamkeit einer einmal täglich entweder morgens oder abends verabreichten Dosis von Guanfacin (1-4 mg) zu bewerten. Bei dieser Studie handelte es sich um eine doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Dosisoptimierungsstudie von 9 Wochen Dauer, die in den Vereinigten Staaten und in Kanada durchgeführt wurde. Die Symptome des ADHS wurden anhand der Veränderung der Gesamtscores gegenüber dem Ausgangswert bis Woche 8 (Abschlussbeurteilung während Behandlung) auf der ADHS-Bewertungsskala (ADHD-RS-IV) bewertet. Guanfacin zeigte eine signifikant größere Besserung im Vergleich zu Placebo, unabhängig von der Tageszeit (morgens oder abends) der Einnahme (Placebo-adjustierter Unterschied zwischen den nach der Methode der kleinsten Quadrate (LS) bestimmten Mittelwerten: -9,4 bei morgendlicher Einnahme und -9,8 bei abendlicher Einnahme; p < 0,001).

Gleichzeitige Anwendung mit Psychostimulanzien

Die Wirkung der gleichzeitigen Anwendung mit Psychostimulanzien wurde in einer Studie zur zusätzlichen Gabe von Guanfacin bei Patienten untersucht, die teilweise auf Psychostimulanzien angesprochen hatten. Die Studie wurde als 9-wöchige doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte, multizentrische klinische Prüfung zur Dosisoptimierung durchgeführt. Sie war dazu angelegt, die Wirksamkeit und Sicherheit von Guanfacin (1, 2, 3 und 4 mg/Tag) zu bewerten, wenn es gleichzeitig mit langwirksamen Psychostimulanzien (Amphetamin, Lisdexamfetamin, Methylphenidat, Dexmethylphenidat) bei Kindern und Jugendlichen im Alter von 6-17 Jahren mit der Diagnose ADHS angewendet wurde, die nur suboptimal teilweise auf Psychostimulanzien angesprochen haben. Ein suboptimales Ansprechen war definiert als ein ADHD-RS-IV-Gesamtscore von ≥ 24 und ein CGI-S-Score ≥ 3 beim Screening und bei der Ausgangswerterhebung. Die primäre Wirksamkeitsbeurteilung war der ADHD-RS-IV-Gesamtscore.

Die Ergebnisse zeigten, dass die zusätzlich mit Guanfacin behandelten Patienten eine größere Besserung auf der ADHD-RS-IV erreichten als Patienten mit zusätzlicher Placebo-Gabe 20,7 (12,6) Punkte vs. 15,9 (11,8); Unterschied: 4,9; 95 % KI 2,6; 7,2). Im Hinblick auf das anhand der ADHD-RS-IV erhobene Ansprechen wurden keine Altersunterschiede beobachtet.

Studie zu ADHS mit oppositionellen Symptomen

Studie SPD503-307 war eine 9-wöchige, doppelblinde, randomisierte, placebokontrollierte Studie zur Dosisoptimierung mit Guanfacin (1-4 mg/Tag), die an Kindern im Alter von 6-12 Jahren mit ADHS und oppositionellen Symptomen durchgeführt wurde (n = 217). Die oppositionellen Symptome wurden bewertet als Veränderung des Scores der *Oppositional Subscale* der *Conners' Parent Rating Scale – revised Long Form* (CPRS-R:L) vom Ausgangswert bis zum Endpunkt. Die Ergebnisse zeigen eine statistisch signifikant ($p \leq 0,05$) größere mittlere Abnahme der Scores am Endpunkt im Vergleich zum Ausgangswert (was auf eine Besserung hinweist) auf der *Oppositional Subscale* der CPRS-R:L in der Guanfacin-Gruppe im Vergleich zu Placebo (10,9 Punkte vs. 6,8 für Guanfacin vs. Placebo), bei einer Effektgröße von 0,6 ($p < 0,001$). Diese Abnahmen stellen eine prozentuale Reduktion um 56 % vs. 33 % für Guanfacin vs. Placebo dar.

Studie zur Langzeitsicherheit

Studie SPD503-401 war eine nach der Zulassung durchgeführte 97-wöchige Studie an Kindern und Jugendlichen im Alter von 6 bis einschließlich 17 Jahren zur Bewertung der langfristigen Sicherheit und Wirksamkeit von Guanfacin in der Behandlung von ADHS. Die Studie umfasste zunächst eine 49-wöchige, im Verhältnis 1:1:1 randomisierte, doppelblinde, placebo-kontrollierte Phase mit aktivem Vergleichsarm (Atomoxetin), gefolgt von einer unverblindeten Phase (nur Guanfacin). Im Verlauf der Studie wurde die primäre Analyse auf Woche 18 verkürzt, wodurch keine zuverlässigen Schlussfolgerungen hinsichtlich der langfristigen neurokognitiven Wirkungen möglich waren. Insgesamt schlossen 138 Teilnehmer (47,9 %) die Doppelblindphase ab (67,7 % Placebo; 39,6 % Guanfacin; 36,5 % Atomoxetin). Zu einem Abbruch aufgrund von Nebenwirkungen kam es unter Guanfacin bei 14,6 %, unter Placebo bei 5,2 % und unter Atomoxetin bei 8,4 %. Von den 121 Patienten, die die unverblindete Phase begannen, brachen 36 % die Behandlung ab, davon 5,8 % aufgrund von Nebenwirkungen. Das allgemeine Sicherheitsprofil von Guanfacin entsprach dem bekannten Sicherheitsprofil (siehe Abschnitt 4.8). Die in Woche 18 ausgewerteten Wirksamkeitsdaten zu den sekundären Endpunkten waren mit denen aus den Zulassungsstudien vergleichbar.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

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 stieg die mittlere Exposition gegenüber Guanfacin (C_{max} ~75 % und AUC ~40 %), wenn Guanfacin zusammen mit einer fettreichen Mahlzeit eingenommen wurde und nicht auf nüchternen Magen (siehe Abschnitt 4.2).

Verteilung

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

Biotransformation

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, das pharmakologisch inaktiv ist.

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); Guanfacin ist vermutlich auch kein Induktor von CYP3A, CYP1A2 und CYP2B6.

Transporterproteine

Studien *in vitro* haben gezeigt, dass Guanfacin ein Substrat von OCT1 und OCT2, jedoch nicht von BCRP, OATP1B1, OATP1B3, OAT1, OAT3, MATE1 oder MATE2 ist. Guanfacin ist 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. Mindestens 50 % der Ausscheidung von Guanfacin erfolgt über die Leber. 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.

Besondere Patientengruppen

Es wurden keine Studien mit Guanfacin 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 Guanfacin.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

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), Milzatrophie und eine Abnahme der weißen Blutzellen, Beeinträchtigungen der Leberfunktion – mit Erhöhung von Bilirubin und ALT, Darmreizung und -entzündung, Kreatininanstieg 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 nach Dosen bis zum 22-Fachen der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis auf mg/m^2-Basis keine unerwünschten Wirkungen beobachtet.

Eine Wirkung auf die Fertilität männlicher Tiere wurde nach einer Dosis von 8 mg/kg/Tag, der niedrigsten getesteten Dosis, festgestellt, die dem 10,8-Fachen der für den Menschen empfohlenen Höchstdosis von 0,12 mg/kg auf der Basis von mg/m^2 entspricht. 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.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Hypromellose
Methacrylsäure-Ethylacrylat-Copolymer (1:1) (Ph.Eur.)
Lactose-Monohydrat
Povidon
Crospovidon Typ A
Mikrokristalline Cellulose
Hochdisperses Siliciumdioxid
Natriumdodecylsulfat
Polysorbat 80
Fumarsäure
Glyceroldibehenat (Ph.Eur.)

3 mg und 4 mg Retardtabletten enthalten außerdem:

Indigocarmin-Aluminiumsalz (E 132)
Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E 172)

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

4 Jahre.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Die Blisterstreifen bestehen aus 2 Schichten, einer durchsichtigen steifen Tiefziehfolie, die mit PCTFE auf eine PVC-Folie laminiert ist und an der eine Durchdrück-Aluminiumfolie angebracht ist. Die Blisterpackungen sind in Pappschachteln verpackt.

Intuniv 1 mg Retardtabletten

Packungsgrößen: 7 oder 28 Tabletten.

Intuniv 2 mg Retardtabletten

Packungsgrößen: 7, 28 oder 84 Tabletten.

Intuniv 3 mg Retardtabletten

Packungsgrößen: 28 oder 84 Tabletten.

Intuniv 4 mg Retardtabletten

Packungsgrößen: 28 oder 84 Tabletten.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharmaceuticals International AG Ireland Branch
Block 2 Miesian Plaza
50-58 Baggot Street Lower
Dublin 2
D02 HW68
Irland
medinfoEMEA@takeda.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Intuniv 1 mg Retardtabletten

EU/1/15/1040/001-002

Intuniv 2 mg Retardtabletten

EU/1/15/1040/003-005

Intuniv 3 mg Retardtabletten

EU/1/15/1040/006-007

Intuniv 4 mg Retardtabletten

EU/1/15/1040/008-009

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 17. September 2015
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 25. Juni 2020

10. STAND DER INFORMATION

September 2026

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig

12. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH
Telefon: 0800 8253325
E-Mail: medinfoEMEA@takeda.com