

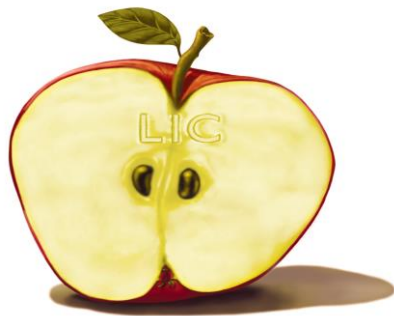
Karolic

Nyheter från Karolinska läkemedelsinformationscentralen, Klinisk farmakologi

Karolic

Karolic ger råd till sjukvårdspersonal inom öppen- och slutenvård då läkemedelsproblem uppstår i det dagliga arbetet. Frågorna som kommer in till Karolic tas emot av en läkare eller farmaceut. En litteratursökning görs i medicinska databaser och handböcker, varefter insamlat material värderas. Frågeställaren får sedan ett preliminärsvår inom överenskommen tid. Frågorna diskuteras på klinikens diskussionsrund, och svar som bedöms relevanta för framtida utredningar läggs in i databasen SVELIC, som är fritt tillgänglig via www.svelic.se.

Välkommen att kontakta oss!



Karolinska läkemedelsinformationscentralen
Klinisk Farmakologi, C1:68
Karolinska Universitetssjukhuset
141 86 Huddinge

Vilka medicinska risker finns med abrupt utsättning av guanfacin?

Bakgrund guanfacin

Guanfacin är en selektiv alfa-2-adrenerg receptoragonist. Initialt användes guanfacin som antihypertensivt läkemedel. Guanfacin aktiverar alfa-adrenoreceptorer i hjärnstammen, reducerar sympatiska nervimpulser och ger minskning av perifer kärltonus, sänkt blodtryck och sänkt hjärtfrekvens. Guanfacin har indikation för behandling av ADHD hos barn och ungdomar 6–17 år. ADHD-effekten tros komma från påverkan på alfa-2-adrenerga receptorer prefrontalt som modifierar noradrenalintransmission.

Utsättning guanfacin

Vid utsättning av guanfacin rekommenderas nedtrappning av dosen under två veckor med högst 1 mg minskning var 3:e till 7:e dag. De medicinska riskerna vid utsättning (rebound) är ökat blodtryck och ökad hjärtfrekvens. Den mest allvarliga

risken som har rapporterats (<1/10 000) är blodtrycksutlöst encefalopati som uppstod efter abrupt utsättning. Även om behandlingen trappas ut rekommenderas övervakning av blodtryck och puls. Vid återinsättning efter uppehåll av fler än två doser i rad rekommenderas förnyad titrering av guanfacin för att bedöma tolerabiliteten.

Produktresumén för guanfacin refererar till en effektstudie där öknings av genomsnittligt systoliskt och diastoliskt blodtryck ökade med cirka 3 mmHg respektive 1 mmHg över ursprungligt startvärde vid utsättning av guanfacin. Vidare refereras en studie där byte från guanfacin till placebo kunde ge öknings av blodtrycket med >5 mmHg.

Utsättningsymtomen beror på förhållandet mellan eliminationen av läkemedlet och hur fort receptorerna anpassar sig till frånvaro av läkemedels-substanser. Läkemedel med längre halveringstid har ofta mindre utsättningsymtom. Halveringstiden för guanfacin är cirka 18 timmar. Överväg

Kontakt:
Remiss ”H Läkemedelsinformation” i TakeCare
Karolic.karolinska@regionstockholm.se
08-123 810 60
www.karolinska.se/karolic

Nyhetsbrev Karolic År 2024

tillfällig behandling med annan anti-hypertensiv medicin vid behov under utsättningsfasen.

Kliniska studier

Vid litteratursökning har främst studier från 80-talet återfunnits, referat anges nedan;

472 patienter observerades sju dagar efter utsättning av klonidin eller guanfacin. Klonidin är också en alfaadrenerg receptoragonist. Guanfacinutsättning gav en gradvis ökning av blodtrycket. Hjärtfrekvensen ökade över utgångsvärde för patienter i guanfacingruppen dag fyra efter utsättning. De vanligaste symtomen vid utsättning var huvudvärk, trötthet, illamående. Övriga rapporterade symtom var yrsel, ångest, vallningar och hjärtklappning. I denna studie sågs att ökningen i diastoliskt blodtryck var som högst dag sex efter utsättning, för att därefter ligga plant fram till observationsavslut dag sju. Det systoliska blodtrycket var maximalt dag fem för att därefter sjunka dag sex och sju. Ingen av patienterna med guanfacin hade en ökning som översteg 10 mmHg i det diastoliska trycket.

En poster från en konferens rapporterade symtom efter abrupt utsättning av guanfacin. Elva patienter deltog, doser låg mellan 1–5 mg/dygn och behandlingen hade pågått mellan 6 och 20 veckor. Blodtryck mättes två gånger/dygn i liggande och stående fyra dagar innan utsättning och sju dagar efter. För två patienter ökade blodtrycket till värden över initiala nivåer (+30 mmHg systoliskt, +10 mmHg diastoliskt), men inga kliniska symtom observerades. En övergående ökning i puls mellan 10–30 slag/minut observerades hos fem patienter. Samma författare hade även studerat 20 patienter med guanfacin 1–5 mg/dygn i 24 veckor. Efter utsättning av guanfacin ersatt med placebo sågs öknings i blodtryck och puls, men inga värden översteg individuella utgångsvärden.

En studie från Sandoz refererade en prövning på 560 patienter, behandlade med monoterapi guanfacin i medeldos 4 mg/dag. Vid utsättning fick endast 2 procent utsättningssymtom. Författarna beskriver att utsättningssymtom vanligen observeras hos patienter med allvarlig hypertension som står på en hög dos guanfacin (5–20 mg/dygn). Vidare att den låga incidensen delvis kan förklaras av

guanfacins relativt långa halveringstid och den stora distributionsvolymen.

Fem patienter med hypertension deltog i en studie där guanfacin abrupt sattes ut och byttes mot placebotabletter. Doserna låg mellan 2 mg och 6 mg/dygn. Patienterna observerades inneliggande i 96 timmar. Blodtryck återgick gradvis till utgångsvärde efter två till fyra dagar. Fyra av fem patienter upplevde huvudvärk från dag två och framåt. Blodtryck ökade med 13/14 mmHg (liggande) och 33/16 mmHg (stående) de första 48 timmarna efter utsättning. Maximalt blodtryck observerades efter 54–78 timmar efter utsättning. En gradvis pulsökning noterades, från 54 till 70/min i liggande och 64 till 86/min i stående, 96 timmar efter utsättning. Inga blodtryck steg över individernas eget utgångsvärde innan guanfacin-behandling påbörjades. Möjligen hade en längre uppföljningstid visat vidare symtom.

En svensk studie med fem hypertoni-patienter undersökte utsättning av guanfacin i doser 0,5 till 2 mg tre gånger dagligen (1,5 – 6 mg/dygn). Efter 4–8 veckors behandling sattes guanfacin ut utan nedtrappning. Inom fyra dagar återgick blodtryck och hjärtfrekvens gradvis

Karolic

Nyheter från Karolinska läkemedelsinformationscentralen, Klinisk farmakologi

till samma nivåer som före behandling. Ingen patient överskred sina utgångsvärden. Författarna sammanfattar att i denna lilla studie sågs inga reboundfenomen.

Allmänna rekommendationer

Påbörja nedtrappning redan när information om restsituation kommer för att undvika utsättningssymtom. Förslagsvis kan en nedtrappning ske med en tablett varannan dag och successivt var tredje dag osv.

För patienter där utsättning medför en stor risk för svåra utsättningssymtom alternativt försämring i ADHD kan licensförskrivning av guanfacin utföras tills läkemedlen åter är tillgängliga.

SAMMANFATTNING

De medicinska riskerna vid abrupt utsättning av guanfacin är reboundfenomen med ökat blodtryck och ökad hjärtfrekvens. Små studier från 80-talet då guanfacin användes som antihypertensiv medicin beskriver dock relativt små blodtrycksstegringar vid utsättning. Om

patienten har tabletter kvar kan nedtrappning påbörjas med en gång när information om restnotering har erhållits. Förslagsvis att tablett tas varannan dag initialt och sedan successivt mer sällan.

Monitorera blodtryck och puls. I särskilda fall kan tillfällig antihypertensiv medicin användas under utsättningsfasen. Den största risken för hypertension och hög hjärtfrekvens tycks föreligga de första sju dagarna efter utsättning. Licensförskrivning kan övervägas ([KLAS • E-hälsomyndigheten](#) ([ehalsomyndigheten.se](#))) (svelic 134).

Nyheter från läkemedelsinformationscentralen är ett nyhetsbrev som utges kvartalsvis av Karolic, Klinisk farmakologi. Vill du ha referenser till publicerat material se [www.svelic.se](#) eller kontakta oss. Du kan närsomhelst välja att avregistrera dig från nyhetsbrevet genom att mejla till oss.