

1. LEGEMIDLETS NAVN

Buripal 5 mg tabletter
Buripal 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver tablett inneholder 5 mg buspironhydroklorid.
Hver tablett inneholder 10 mg buspironhydroklorid.

Hjelpestoff med kjent effekt

5 mg tabletter: Hver tablett inneholder 31,4 mg laktose (som monohydrat).
10 mg tabletter: Hver tablett inneholder 62,7 mg laktose (som monohydrat).

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Tablett.

5 mg tabletter:

Hvite til off-white runde tabletter, slette på begge sider, med en diameter på ca. 6 mm.

10 mg tabletter:

Hvite til off-white runde tabletter, slette på begge sider, med en diameter på ca. 8 mm.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjon(er)

Buripal er indisert for symptomatisk behandling av angsttilstander av klinisk signifikant alvorlighetsgrad med følgende kardinale symptomer: angst, agitasjon, spenning.

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Dosering

Dosering avhenger av pasientens individuelle tilstand.

Voksne (over 18 år)

Behandlingsstart 5 mg buspironhydroklorid tre ganger daglig. Dosen kan økes hver andre til tredje dag.

Dersom det er nødvendig kan den daglige dosen økes til 20-30 mg buspironhydroklorid fordelt på flere enkeltdoser.

Det bør ikke tas mer enn 60 mg buspironhydroklorid daglig.

En enkeltdose på 30 mg buspironhydroklorid bør ikke overskrides.

Dersom buspiron administreres sammen med en potent CYP3A4-hemmer, bør startdosen reduseres og bare økes gradvis etter medisinsk vurdering (se pkt. 4.5). En 2,5 mg tablettstyrke er imidlertid ikke tilgjengelig for Buripal. For å oppnå en dose på 2,5 mg bør andre egnede legemidler med buspiron brukes.

Grapefruktjuice øker plasmakonsentrasjonen av buspiron. Pasienter som tar buspiron bør unngå å innta store mengder grapefruktjuice (se pkt. 4.5).

På grunn av forsinket effekt bør pasienter informeres om at de ikke kan forvente umiddelbar effekt av behandlingen.

Dersom det ikke oppnås forbedring av symptomene innen 4-8 uker, bør behandling med buspiron revurderes. Behandlingseffekt og dosering bør revurderes med jevne mellomrom (se pkt. 4.4).

Spesielle pasientgrupper

Nedsatt nyrefunksjon

Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (kreatinin clearance 20-49 ml/min/1,72 m²) bør buspiron administreres med forsiktighet og en lav dose, to ganger daglig anbefales. Før en eventuell doseøkning bør pasientenes respons og symptomer vurderes nøye. Buspiron bør ikke gis til pasienter med kreatininclearance <20 ml/min/1,72 m², spesielt ikke til anuretiske pasienter, da dette kan gi økte nivåer av buspiron og dets metabolitter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Hos pasienter med nedsatt leverfunksjon bør buspiron brukes med forsiktighet og individuelle doser bør titreres forsiktig for å redusere risiko for uønskede sentrale bivirkninger som kan oppstå på grunn av høye maksimumskonsentrasjoner av buspiron. Økning i dose bør vurderes nøye og kun etter 4-5 dagers erfaring med forrige dose (se pkt. 4.4 og 5.2). Buspiron er kontraindisert hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Alder og kjønn

Eksisterende dokumentasjon tilsier ingen dosejustering basert på kjønn eller alder.

Pediatrik populasjon

Buspiron bør ikke brukes av barn og unge under 18 år siden sikkerhet og effekt av buspiron ikke er fastslått for denne aldersgruppen (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administrasjonsmåte

Tablettene må svelges med væske. Biotilgjengeligheten til buspiron øker med mat. Buspiron bør tas på samme tid hver dag og konsekvent enten med eller uten mat.

4.3 Kontraindikasjoner

Buspiron skal ikke gis ved:

- overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1
- akutt trangvinkel glaukom
- *myasthenia gravis*
- epilepsi
- akutt forgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika eller antipsykotika
- alvorlig nedsatt leverfunksjon
- alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance <20 ml/min/1,72 m²).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Merk

Ikke alle angsttilstander krever medisinsk behandling. De kan også være et resultat av fysisk eller mental lidelse og kan noen ganger bli kurert ved å behandle underliggende sykdom.

Det er i kliniske og eksperimentelle studier ikke sett tegn til at buspiron forårsaker risiko for tilvenning eller avhengighet. Likevel bør administrering monitoreres inntil ytterligere klinisk erfaring foreligger. Buspiron skal brukes med forsiktighet hos pasienter med avhengighetsproblematikk.

Buspiron bør brukes med forsiktighet hos pasienter med nedsatt lever- eller nyrefunksjon (se pkt. 4.2).

Siden buspiron ikke har kryss-toleranse med benzodiazepiner og andre sedativa/hypnotika, vil det ikke dempe abstinenssymptomene som ofte forekommer etter seponering av disse legemidlene. Disse legemidlene skal derfor seponeres gradvis før oppstart av behandling med buspiron. Dette er særlig viktig hos pasienter som har tatt et legemiddel med beroligende effekt på sentralnervesystemet over lengre tid. Grundig observasjon er anbefalt ved bruk av buspiron til pasienter med tidligere krampeanfall.

I enkelte tilfeller har krampeanfall blitt rapportert ved samtidig bruk av buspiron og SSRI (se pkt. 4.5).

På grunn av risiko for overfølsomhetsreaksjoner anbefales det ikke å kombinere buspiron med MAO-hemmere (se pkt. 4.5).

Samtidig bruk av buspiron og sentralstimulerende legemidler bør anvendes med forsiktighet (se pkt. 4.5).

Dersom langtidsbehandling er nødvendig, må behandlingen overvåkes nøye. Behovet for å fortsette behandling skal evalueres jevnlig ved seponering av behandling etter en lengre periode (flere måneder).

Psyko- og sosioterapeutiske tiltak bør ikke overses under behandling med buspiron.

Siden virkningsmekanismen for buspiron ikke er fullstendig kjent kan langtids toksiske effekter på sentralnervesystemet eller andre kroppsfunksjoner ikke forutsies. Kontrollerte kliniske studier med buspiron har kun blitt utført over en periode på seks måneder.

Pediatrisk populasjon

Buspiron bør ikke brukes av barn og unge under 18 år siden sikkerhet og effekt ikke er fastslått for denne aldersgruppen (se pkt. 5.1 og 5.2).

Hjelpestoffer

Buripal inneholder laktose. Pasienter med sjeldne arvelige problemer med galaktoseintoleranse, total laktasemangel eller glukose-galaktose malabsorpsjon bør ikke ta dette legemidlet.

Dette legemidlet inneholder mindre enn 1 mmol natrium (23 mg) i hver tablett, og er så godt som «natriumfritt».

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Det foreligger ikke tilstrekkelig dokumentasjon for samtidig bruk av andre anxiolytika/sedativa og andre sentralt virkende substanser (f.eks. antipsykotika og antidepressiva), så vel som antihypertensiva, antidiabetika, antikoagulantia, kontraseptiva og hjerteglykosider. Samtidig bruk av buspiron og disse legemidlene bør derfor overvåkes nøye.

Effekt av andre legemidler på buspiron

Kombinasjoner som ikke anbefales:

MAO-hemmere

Samtidig bruk av MAO-hemmere kan forårsake økt blodtrykk. Samtidig bruk av MAO-hemmere og buspiron er derfor ikke anbefalt (se pkt. 4.4).

Erytromycin

Samtidig bruk av buspironhydroklorid (10 mg som enkeltdose) og erytromycin (1,5 g en gang daglig i 4 dager) hos friske frivillige økte plasmakonsentrasjonen av buspiron (C_{max} økte 5 ganger og AUC 6 ganger), sannsynligvis pga. CYP3A4-hemming. Dersom buspiron og erytromycin skal brukes samtidig, anbefales en lav dose buspironhydroklorid (for eksempel 2,5 mg to ganger daglig). Ytterligere dosejustering av de to legemidlene bør baseres på klinisk respons.

Itrakonazol

Samtidig bruk av buspironhydroklorid (10 mg som enkeltdose) og itraconazol (200 mg en gang daglig i 4 dager) hos friske frivillige økte plasmakonsentrasjonen av buspiron (C_{max} økte 13 ganger og AUC 19 ganger), sannsynligvis pga. CYP3A4-hemming. Dersom buspiron og itraconazol skal kombineres, anbefales en lav dose buspironhydroklorid (for eksempel 2,5 mg to ganger daglig). Ytterligere dosejustering av hvert legemiddel bør baseres på klinisk respons.

Kombinasjoner som bør brukes med forsiktighet:

Diltiazem

Samtidig bruk av buspironhydroklorid (10 mg som enkeltdose) og diltiazem (60 mg tre ganger daglig) hos friske frivillige økte plasmakonsentrasjonen av buspiron (C_{max} økte 5,3 ganger og AUC 4 ganger), sannsynligvis som følge av førstepassasjemetabolisme-hemming av CYP3A4. Forbedret effekt og økt toksisitet av buspiron kan oppstå når buspiron administreres samtidig med diltiazem. Påfølgende dosejustering av legemidlene bør baseres på klinisk respons.

Verapamil

Samtidig bruk av buspironhydroklorid (10 mg som enkeltdose) og verapamil (80 mg tre ganger daglig) hos friske frivillige økte plasmakonsentrasjonen av buspiron (C_{max} og AUC økte 3,4 ganger), sannsynligvis som følge av førstepassasjemetabolisme-hemming av CYP3A4. Forbedret effekt og økt toksisitet av buspiron kan oppstå når buspiron administreres samtidig med verapamil. Videre dosejustering av legemidlene bør baseres på klinisk respons.

Rifampicin

Rifampicin induserer metabolismen av buspiron via CYP3A4. Samtidig administrering hos friske frivillige av buspironhydroklorid (30 mg som en enkeltdose) og rifampicin (600 mg en gang daglig i fem dager) reduserte plasmakonsentrasjonen (C_{max} minket med 84 % og AUC minket med 90 %) og farmakodynamisk effekt av buspiron.

Kombinasjoner som krever vurdering:

SSRI

Buspiron kombinert med selektive serotoninreopptakshemmere (SSRI) ble testet ut i en rekke kliniske studier på mer enn 300 000 pasienter. Selv om det ikke ble observert alvorlig toksisitet, ble det observert sjeldne tilfeller av krampeanfall hos pasienter som tok SSRI og buspiron samtidig.

Fra vanlig klinisk bruk er det rapportert enkelte tilfeller av krampeanfall hos pasienter som er behandlet med kombinasjonen buspiron og SSRI.

Siden det foreligger enkelte rapporter på serotonergt syndrom hos pasienter som behandles samtidig med SSRI, bør buspiron brukes med forsiktighet når det kombineres med serotonerge legemidler (inkludert MAO-hemmere, L-tryptofan, triptaner, tramadol, buprenorfin, linezolid, SSRI, litium og johannesurt). Dersom denne tilstanden mistenkes, skal behandling med buspiron seponeres umiddelbart og støttende symptomatisk behandling startes.

Nefasodon

Samtidig administrering av buspironhydroklorid (2,5 eller 5 mg to ganger daglig) og nefasodon (250 mg to ganger daglig) hos friske frivillige resulterte i markert økning i plasmakonsentrasjonen av buspiron ($C_{\max}$ økte opp til 20 ganger og AUC opp til 50 ganger) og statistisk signifikant nedgang (ca. 50 %) i plasmakonsentrasjonen av buspironmetabolitten, 1-pyrimidinylpiperazin, sannsynligvis grunnet CYP3A4-hemming. Med dosen 5 mg buspironhydroklorid to ganger daglig ble det observert noe økning i AUC (23 %) for nefasodon og dets metabolitter hydroksynefasodon (HO-NEF) (17 %) og mCPP (9 %). En liten økning i $C_{\max}$ ble observert for nefasodon (8 %) og dets metabolitt HO-NEF (11 %).

Bivirkningsprofilen for individer som fikk buspironhydroklorid 2,5 mg to ganger daglig og nefasodon 250 mg to ganger daglig var lik profilen for individer som fikk et av legemidlene alene. Individer som fikk buspironhydroklorid 5 mg to ganger daglig og nefasodon 250 mg to ganger daglig opplevde bivirkninger som ørhet, asteni, svimmelhet og somnolens. Det anbefales at buspiron-dosen reduseres når den gis sammen med nefasodon. Videre dosejustering av legemidlene bør baseres på klinisk respons.

Grapefruktjuice

Samtidig bruk av buspironhydroklorid 10 mg og grapefruktjuice (dobbel styrke 200 ml i to dager) hos friske frivillige økte plasmakonsentrasjonen til buspiron ($C_{\max}$ økte 4,3 ganger og AUC 9,2 ganger). Pasienter som bruker buspiron bør unngå å konsumere store mengder grapefruktjuice.

Andre CYP3A4-hemmere og -induktorer

Når buspiron administreres samtidig med en potent CYP3A4-hemmer, anbefales det å bruke en lav dose buspiron som gis med forsiktighet. Når buspiron brukes i kombinasjon med en potent CYP3A4-induktor, for eksempel fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, johannesurt, kan det være nødvendig å justere buspiron-dosen for å opprettholde den angstdempende effekten av buspiron.

Fluvoksamin

Det er observert en dobling av buspirons plasmakonsentrasjon ved korttidsbehandling med fluvoksamin og buspiron, sammenlignet med buspiron monoterapi.

Trazadon

Samtidig administrering av trazadon viste en 3-6 gangers økning i ALAT hos noen pasienter.

Cimetidin

Samtidig bruk av buspiron og cimetidin har vist en liten økning av buspirons metabolitt 1-(2-pyrimidinyl)-piperazin. Det anbefales å utvise forsiktighet ved samtidig bruk av legemidler med høy proteinbinding på grunn av den høye proteinbindingen til buspiron (ca. 95 %).

Baklofen, lofeksidin, nabilon, antihistaminer kan øke eventuell sedativ effekt.

Effekt av buspiron på andre legemidler

Diazepam

Det ble ikke sett noen statistisk signifikant økning i steady state farmakokinetiske parametre ($C_{\max}$, AUC, og $C_{\min}$) for diazepam etter tillegg av buspiron til et doseregime med diazepam, men en økning på ca. 15 % ble sett for nordiazepam, og mindre klinisk alvorlige bivirkninger ble observert (svimmelhet, hodepine, og kvalme).

Haloperidol

Samtidig administrering av haloperidol og buspiron kan øke serumkonsentrasjon av haloperidol.

Digoksin

Hos mennesker er omtrent 95 % av buspiron bundet til plasmaproteiner. *In vitro* fortrenger ikke buspiron tett bundne legemidler (f.eks. warfarin) fra serumproteiner. Imidlertid kan buspiron *in vitro* fortrenge mindre fast proteinbundne legemidler som digoksin. Den kliniske betydningen av denne egenskapen er ukjent.

Warfarin

Det foreligger rapporter om økt protrombintid etter tillegg av buspiron til et behandlingsregime som inkluderer warfarin.

Andre CNS-dempende midler

Den sedative effekten av buspiron kan forsterkes ved inntak av andre midler som virker på sentralnervesystemet. Samtidig behandling med buspiron og midler som virker på sentralnervesystemet bør derfor overvåkes nøye.

Den sedative effekten av buspiron kan forsterkes når det tas samtidig med alkohol. Samtidig bruk av alkohol bør derfor unngås.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Graviditet

Store doser buspiron under graviditet ga i noen dyrestudier uønskede effekter på overlevelse og på fødsel og fødselsvekt, selv om det ikke hadde noen effekt på føtal utvikling. Siden relevansen av dette funnet ikke er kjent hos mennesker, bør buspiron kun brukes under graviditet når det er absolutt nødvendig.

Amming

Tilgjengelige toksikologiske data fra dyr har vist utskillelse av buspiron (metabolitt) i melk (for detaljer se pkt. 5.3). En risiko for det ammende barnet kan ikke utelukkes. Amming skal derfor opphøre ved behandling med buspiron.

Fertilitet

Ingen fertilitetsdata er tilgjengelig.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Det kan ikke utelukkes at buspiron – særlig ved oppstart av behandling eller ved dosejustering – men også ved normal bruk påvirker reaksjonsevnen i den grad at det påvirker evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

Studier har vist at buspiron har mindre sedativ effekt enn andre anxiolytika, siden det ikke gir noe psykomotorisk svekkelse. Effekten på den enkelte pasients sentralnervesystem kan likevel ikke forutses. Derfor bør pasienter advares mot å kjøre bil og bruke komplekse maskiner før de er relativt sikre på at deres evne ikke påvirkes av buspironbruk.

4.8 Bivirkninger

Følgende frekvenskategorier er brukt for klassifisering av bivirkninger:

Svært vanlige ($\geq 1/10$)

Vanlige ($\geq 1/100$ til $<1/10$)

Mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $<1/100$)

Sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $<1/1000$)

Svært sjeldne ($<1/10\ 000$)

Ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Sykdommer i blod og lymfatiske organer

Sjeldne: forandringer i blodcelletall (eosinofili, leukopeni, trombocytopeni),
blødningsforstyrrelser

Forstyrrelser i immunsystemet

Sjeldne: allergiske reaksjoner

Endokrine sykdommer

Sjeldne: dysfunksjon i thyroidea

Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer

Mindre vanlige: økt appetitt, anoreksi, vektøkning, vekttap

Psykiatriske lidelser

Vanlige: mareritt, insomni, nervøsitet, agitasjon, sinne, fiendtlighet, forvirring,
depresjon

Mindre vanlige: depersonalisering, eufori, dysfori, trang til bevegelse, angst, tap av interesse,
assosiasjonsforstyrrelser, hallusinasjoner, selvmordstanker

Sjeldne: humørsvingninger, klaustrofobi, psykose, alkoholmisbruk.

Nevrologiske sykdommer

Vanlige: hodepine, sløvhhet, svimmelhet, ørhet, nedsatt konsentrasjonsevne

Mindre vanlige: nummenhet, unormale sanseinntrykk (f.eks. stikkende, prikkende følelse),
koordinasjonstap, skjelving, krampeanfall, drønnende/brusende lyd i hodet, endret
smaksans, sikling

Sjeldne: ekstrapyramidale symptomer inkludert tidlig og sen dyskinesi, dystoni og
rigiditet, parkinsonisme, akatisi, rastløse ben, forsinket reaksjonstid, ufrivillige
bevegelser, stupor, utydelig tale, forbigående hukommelsestap, serotonergt
syndrom, tap av stemme

Øyesykdommer

Vanlige: tåkesyn

Mindre vanlige: røde øyne, kløende øyne, konjunktivitt

Sjeldne: øyesmerter, fotofobi, pressfølelse på øynene, tunnelsyn

Sykdommer i øre og labyrinth

Vanlige: tinnitus

Mindre vanlige: hyperakusis

Hjertesykdommer

Vanlige: uspesifikk brystsmerte

Mindre vanlige: takykardi/palpitasjoner

Sjeldne: hjertesvikt, hjerteinfarkt, kardiomyopati, bradykardi

Karsykdommer

Mindre vanlige: korte besvimelsesepisoder, hypo- eller hypertensjon

Sjeldne: cerebrale blodgjennomstrømningsforstyrrelser

Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum

Vanlige: sår hals, tett nese

Mindre vanlige: signifikant økt pustefrekvens, kortpustethet, press i brystet, endret luktesans

Sjeldne: neseblødninger

Gastrointestinale sykdommer

Vanlige: kvalme, munntørrhet, gastrointestinale symptomer, diaré

Mindre vanlige: rektalblødning, konstipasjon, flatulens, irritabel kolon, oppkast

Sjeldne: brennende følelse på tungen, hikke

Sykdommer i lever og galleveier

Mindre vanlige: økte leverenzymer

Hud- og underhudssykdommer

Mindre vanlige: urtikaria, rødme, tendens til å få blåmerker, hårtap, tørr hud, eksem, blemmer

Sjeldne: små hudblødninger, akne, tynne negler

Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett

Mindre vanlige: muskelkramper, muskelsmerte, muskelspenning, leddsmerte

Sjeldne: muskelsvakhet

Sykdommer i nyre og urinveier

Mindre vanlige: nedre urinveissymptomer

Sjeldne: enurese, nokturni

Lidelser i kjønnsorganer og brystsykdommer

Mindre vanlige: menstruasjonsforstyrrelser, redusert eller økt libido

Sjeldne: amenoré, bekkeninflammasjon, unormal ejakulering, impotens, galaktore, gynekomasti

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet

Vanlige: svakhet

Mindre vanlige: feber, sykdomsfølelse, utmattelse, svette, klamme hender, ødem, ansiktsødem

Sjeldne: kuldeintoleranse

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via meldeskjema som finnes på nettsiden til Direktoratet for medisinske produkter: www.dmp.no/meldeskjema.

4.9 Overdosering

Symptomer

Hovedsakelig er følgende symptomer observert: kvalme, oppkast, svimmelhet, utmattelse, sammentrekning av pupillene og mageplager. Selv med daglige doser opp til 2400 mg hos mennesker ble det ikke sett alvorlige komplikasjoner.

Terapeutiske tiltak

En umiddelbar magetømming bør foretas ved overdose i tillegg til vanlig symptomatisk behandling. Som i ethvert tilfelle av overdose, bør pust, puls og blodtrykk overvåkes. Spesifikt antidot er ikke kjent. Buspiron kan ikke fjernes ved hemodialyse, metabolitten 1-PP fjernes delvis ved hemodialyse.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Psykoleptika; azaspirodekandionderivater, ATC-kode: N05BE01.

Buspiron er det første anxiolytikum i en klasse aktive substanser kjent som azaspironer. Disse er hverken kjemisk eller farmakologisk beslektet med benzodiazepiner, barbiturater eller andre psykotrope substanser.

Buspiron er en ren agonist for presynaptiske 5-hydroksytryptamin type-1A reseptorer og en partiell agonist for postsynaptiske 5-hydroksytryptamin-type-1A-reseptorer i sentralnervesystemet.

Det ser ut til at adaptiv modulering av 5-HT nevrotransmisjon spiller en nøkkelrolle for den anxiolytiske effekten av buspiron etter gjentatt administrering. Dette er grunnen til at innsettende effekt er forsinket med 2-4 uker.

Buspironens metabolitt 1-[2-pyrimidinyl]-piperazin (1-PP) er en potent α 2-antagonist, og har således effekt på det noradrenerge systemet, noe som kan assosieres med psyko-stimulerende og antidepressiv effekt.

Forebygging eller håndtering av stressinduserte adferdsforstyrrelser kan muligens vurderes som den fundamentale egenskapen til buspiron og andre 5HT_{1A}-agonister. Buspiron hadde egenskaper som er karakteristiske for anxiolytika og antidepressiva i en rekke prekliniske studier.

Buspiron eller 1-PP interagerer ikke med GABA-benzodiazepinreseptorkomplekset. I motsetning til benzodiazepiner, ga buspiron ingen hypnotisk-sedativ, muskelrelakserende, antikonvulsive effekter eller alkoholmisbruk/avhengighet. I motsetning til benzodiazepiner er det usannsynlig at det vil oppstå abstinenssymptomer eller raskt tilbakefall av angstsymptomer etter seponering av buspiron.

Pediatrisk populasjon

I placebokontrollerte studier der 334 pasienter ble behandlet med buspiron i opptil 6 uker, ble det ikke vist at buspiron i doser anbefalt til voksne kan være en effektiv behandling for generalisert angstlidelse hos pasienter under 18 år.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Absorpsjon

Buspiron absorberes raskt hos mennesker etter oral administrasjon, men legemidlet gjennomgår utbredt førstepassasjemetabolisme, slik at kun 4 % av dosen når systemisk sirkulasjon. Maksimalt plasmanivå oppnås etter 60-90 minutter; dette var lineært ved administrert dose over hele den terapeutiske skalaen. Ved gjentatt dosering oppnås steady-state plasmakonsentrasjoner innen 2 dager. Biotilgjengeligheten økes 2 ganger når buspiron tas sammen med mat.

Distribusjon

I plasma er mer enn 95 % av buspiron bundet til proteiner.

Biotransformasjon

Buspiron metaboliseres primært ved oksidasjon. Flere hydroksylerte derivater og en farmakologisk aktiv metabolitt, 1-pyrimidinylpiperazin (1 PP), produseres.

Eliminasjon

Clearance etter intravenøs administrering er 1,7 l/time/kg. Halveringstiden er 2-11 timer. Omtrent 50 % av buspiron skilles ut i urinen innen 24 timer. Buspiron skilles også ut i avføring. Kun 0,1 % skilles ut uendret i urinen.

Spesiell populasjon

Det var ingen signifikante forskjeller i farmakokinetikken til buspiron i forhold til alder eller kjønn.

Nedsatt nyrefunksjon

Personer med nedsatt nyrefunksjon viste noe økte blodnivåer av buspiron og dets metabolitt 1-pyrimidin/piperazin (1-PP).

Nedsatt leverfunksjon

Eliminasjonskapasiteten ble redusert hos pasienter med redusert leverfunksjon. Opptil 20 ganger så høye buspironnivåer er målt i plasma hos pasienter med alvorlig nedsatt leverfunksjon, sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

En moderat akutt toksisitet av buspironhydroklorid ble sett i studier med ulike dyrearter. LD₅₀ etter oral behandling var 330-660 mg/kg kroppsvekt hos rotte, 200-420 mg/kg kroppsvekt hos mus, ca. 300 mg/kg kroppsvekt hos hund, og ca. 350 mg/kg kroppsvekt hos ape. Død oppstod som regel umiddelbart etter administrering av legemidlet og ble ledsaget av tonisk-kloniske anfall, kroppsstivhet og andre tegn til CNS-toksisitet.

Studier på toksisitet etter gjentatt administrering av buspironhydroklorid hos rotte (opptil 160 mg/kg kroppsvekt/dag) og mus (opptil 200 mg/kg kroppsvekt/dag) viste doserelatert vekttap. Skjelving, hyperventilering og takykardi ble i enkelte tilfeller sett hos rotte, og amyloide avleiringer i nyrene og i testikkelvev (opptil testikkelatrofi) og i gastrointestinaltraktus ble sett hos mus.

Det er rapportert om doseavhengig mortalitet etter gjentatt oral administrering av buspiron hos aper (>50 % ved 100 mg/kg kroppsvekt/dag buspironhydroklorid) og CNS-toksisitet inkludert skjelving, hypoaktivitet, katatoni, sedasjon og unormale tyggebevegelser.

Organspesifikke toksiske endringer ble ikke observert.

Reproduksjonstoksisitetsstudier hos rotte og kanin viste ikke teratogene eller føtotoksiske effekter av buspiron. Hos ammende rotter ble buspiron (metabolitt) skilt ut i melk.

I *in vitro*- og *in vivo*-studier viste buspiron ingen mutagen eller genotoksisk effekt.

I langtidsstudier ble det ikke sett karsinogene effekter når buspironhydroklorid ble gitt til rotter (opptil 160 mg/kg kroppsvekt/dag i 2 år) og mus (opptil 200 mg/kg kroppsvekt/dag i 18 måneder)

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpestoffer

Cellulose, mikrokrySTALLINSK E460
Laktosemonohydrat
Natriumstivelseglykolat
Silika, kolloidal vannfri
Magnesiumstearat

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

2 år.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Dette legemidlet krever ingen spesielle oppbevaringsbetingelser vedrørende temperatur. Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

6.5 Emballasje (type og innhold)

PVC/PVDC-Aluminiumsblist: 20, 30, 50, 60, 90 og 100 tabletter.

HDPE-tablettboks lukket med en polypropylen barnesikret kork: 100 og 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser vil nødvendigvis bli markedsført.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12-14
6710 Esbjerg V
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

5 mg: 22-15233

10 mg: 22-15234

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 28. februar 2024

10. OPPDATERINGSDATO

28.02.2024