

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Anksilon 5 mg tabletter
Anksilon 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg bupironhydroklorid.
En tablett innehåller 10 mg bupironhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

5 mg tablett: En tablett innehåller 59,5 mg laktos (som monohydrat).
10 mg tablett: En tablett innehåller 118,9 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

5 mg tablett:

Vita eller nästan vita, ovala tabletter märkta "ORN 30" på ena sidan och brytskåra på den andra sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

10 mg tablett:

Vita eller nästan vita, ovala tabletter märkta "ORN 31" på ena sidan och brytskåra på den andra sidan.
Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Indicerat för symtomatisk behandling av ångesttillstånd av kliniskt relevant svårighetsgrad med följande karakteristiska symtom: ångest, oro, spänning.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen beror på de individuella omständigheterna kring patienten.

Vuxna (över 18 år)

Vid början av behandlingen 5 mg bupironhydroklorid tre gånger dagligen som kan ökas varannan till var tredje dag.

Om nödvändigt, kan den dagliga dosen ökas till 20–30 mg bupironhydroklorid uppdelat på flera doser.

Mer än 60 mg bupironhydroklorid per dag bör inte tas.

Mer än 30 mg buspironhydroklorid som singeldos bör inte överskridas.

Om buspiron ges tillsammans med en potent CYP3A4-hämmare, bör den initiala dosen sänkas och endast ökas gradvis efter medicinsk utvärdering (se avsnitt 4.5).

Grapefruktjuice ökar plasmakoncentrationen av buspiron. Patienter som tar buspiron bör undvika att konsumera stora mängder grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

Patienter bör uppmanas att inte förvänta sig omedelbar nytta av läkemedlet på grund av effektfördröjning.

Om symtomen inte förbättras inom 4–8 veckor bör behandlingen med buspiron omprövas. Behandlingseffekt och dos ska utvärderas med jämna mellanrum (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Buspiron bör administreras med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 20–49 ml/min/1,72 m²) och en låg dos två gånger dagligen rekommenderas. Patienternas svar och symptom bör utvärderas noggrant innan dosen eventuellt ökas. Buspiron bör inte ges till patienter med ett kreatinin clearance < 20 ml/min/1,72 m², särskilt inte till patienter med anuri, på grund av att nivåerna av buspiron och dess metaboliter kan öka (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Buspiron bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion och den individuella dosen bör titreras med omsorg för att minska risken för centrala biverkningar, som kan uppstå på grund av höga maxkoncentrationer av buspiron. Dosökning bör övervägas noga och först efter 4–5 dagars erfarenhet av föregående dos (se avsnitt 4.4 och 5.2). Buspiron är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Ålder och kön

Aktuella data stöder inte någon ändring av patientens doseringsregim baserat på ålder eller kön.

Pediatriska patienter

Buspiron bör inte användas till barn och ungdomar under 18 år eftersom säkerhet och effekt av buspiron i denna åldersgrupp inte har fastställts (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Tabletterna kan delas i lika stora doser och skall sväljas med vätska. Biotillgängligheten av buspiron ökar vid intag av mat. Buspiron bör tas vid samma tid varje dag och konsekvent med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Buspiron ska inte ges vid

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- akut trångvinkelglaukom
- myastenia gravis
- epilepsi
- akut förgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, eller antipsykotiska läkemedel
- svår leverinsufficiens
- svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 20 ml/min/1,72 m²).

4.4 Varningar och försiktighet

Observera

Alla ångeststadier kräver inte medicinsk behandling. De kan också vara en följd av fysisk eller psykisk sjukdom och kan ibland botas genom målinriktad behandling av den underliggande sjukdomen.

I kliniska och experimentella studier, har det inte funnits några tecken på att buspiron orsakar risk för att utveckla tillvänjning eller missbruk. Administreringen bör dock övervakas tills ytterligare klinisk erfarenhet föreligger. Buspiron bör användas med försiktighet hos patienter med narkotikamissbruk.

Buspiron bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Eftersom buspiron inte har någon korstolerans mot bensodiazepiner och andra lugnande medel/sömnmedel, kommer det inte skydda mot de abstinensbesvär som ofta uppstår vid utsättning av dessa preparat. Behandling med buspiron bör därför påbörjas efter det att dessa läkemedel gradvis satts ut. Detta är särskilt viktigt för patienter som har tagit ett läkemedel med CNS-lugnande effekt under en längre tid. Noggranna observationer rekommenderas vid användning av buspiron hos patienter med kramper i anamnesen.

I enskilda fall har kramper rapporterats vid samtidigt intag av buspiron och SSRI (se avsnitt 4.5).

Kombination av buspiron och MAO-hämmare rekommenderas inte på grund av risken för hypertensiva reaktioner (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av buspiron med andra CNS-aktiva läkemedel bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Om långvarig medicinsk behandling är nödvändig bör den följas upp noggrant. Behovet av att fortsätta behandlingen bör regelbundet omprövas genom att avbryta behandling efter en längre tid (flera månader).

Psyko- och socioterapeutiska åtgärder bör inte förbises under behandling med buspiron.

Eftersom buspirons verkningsmekanism inte är helt känd, kan långsiktiga toxiska effekter på det centrala nervsystemet eller andra kroppssystem inte förutsägas. Kontrollerade kliniska studier med buspiron har endast utförts under en period av sex månader.

Pediatrisk population

Buspiron bör inte användas till barn och ungdomar under 18 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna åldersgrupp (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Hjälpämnen

Anksilon innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per tablett, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tillräckligt med data saknas avseende samtidig användning av andra anxiolytika/sedativa och andra centralt verkande medel (t.ex. antipsykotika och antidepressiva) samt blodtryckssänkande medel, antidiabetika, antikoagulantia, preventivmedel och hjärtglykosider. Därför bör samtidig användning av buspiron med dessa läkemedel följas noggrant.

Effekt av andra läkemedel på buspiron

Kombination rekommenderas inte

MAO-hämmare

Samtidig administrering av MAO-hämmare kan orsaka förhöjt blodtryck. Samtidig administrering av MAO-hämmare och buspiron rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Erytromycin

Samtidig administrering av buspironhydroklorid (10 mg som engångsdos) och erytromycin (1,5 g en gång dagligen under fyra dagar) hos friska frivilliga ökade plasmakoncentrationen av buspiron ($C_{\max}$ ökade 5-faldigt och AUC 6-faldigt), troligen beroende på CYP 3A4-hämning. Om buspiron och erytromycin skall kombineras, är en låg dos av buspironhydroklorid (t.ex. 2,5 mg två gånger dagligen) att rekommendera. Efterföljande dosjustering av endera läkemedlet bör baseras på det kliniska svaret.

Itrakonazol

Samtidig administrering av buspironhydroklorid (10 mg som engångsdos) och itraconazol (200 mg en gång dagligen i fyra dagar) hos friska frivilliga ökade plasmakoncentrationen av buspiron ($C_{\max}$ ökade 13-faldigt och AUC 19-faldigt), troligen beroende på CYP 3A4-hämning. Om buspiron och itraconazol skall användas i kombination, är en låg dos av buspironhydroklorid (t.ex. 2,5 mg en gång dagligen) att rekommendera. Efterföljande dosjustering av endera läkemedlet bör baseras på det kliniska svaret.

Kombination som skall användas med försiktighet

Diltiazem

Samtidig administrering av buspironhydroklorid (10 mg som engångsdos) och diltiazem (60 mg tre gånger dagligen) hos friska frivilliga ökade plasmakoncentrationen av buspiron ($C_{\max}$ ökade 5,3-faldigt och AUC 4-faldigt), troligen beroende på hämning av CYP 3A4 första passage-metabolism. Samtidig administrering med diltiazem kan ge upphov till ökad effekt och toxicitet av buspiron. Efterföljande dosjustering av endera läkemedlet bör baseras på det kliniska svaret.

Verapamil

Samtidig administrering av buspironhydroklorid (10 mg som engångsdos) och verapamil (80 mg tre gånger dagligen) hos friska frivilliga ökade plasmakoncentrationen av buspiron ($C_{\max}$ och AUC ökade 3,4-faldigt), förmodligen på grund av hämning av CYP 3A4 första passage-metabolism. Samtidig administrering med verapamil kan ge upphov till ökad effekt och toxicitet av buspiron. Efterföljande dosjustering av endera läkemedlet bör baseras på det kliniska svaret.

Rifampicin

Rifampicin inducerar metabolismen av buspiron via CYP3A4. Samtidig administrering av buspironhydroklorid (30 mg som engångsdos) och rifampicin (600 mg en gång dagligen i 5 dagar) hos friska frivilliga minskade plasmakoncentration ($C_{\max}$ minskade 84 % och AUC minskade 90 %) och den farmakodynamiska effekten av buspiron.

Kombination ska beaktas

SSRI

Kombinationen av buspiron och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) testades i ett antal kliniska studier på mer än 300 000 patienter. Även om ingen allvarlig toxicitet observerades, fanns sällsynta fall av kramper hos patienter som tog SSRI och buspiron samtidigt.

Separata fall av kramper hos patienter som kombinationsbehandlats med buspiron och SSRI har rapporterats från vanlig klinisk användning.

Buspiron bör användas med försiktighet i kombination med serotonerga läkemedel (inklusive MAO-hämmare, L-tryptofan, triptaner, tramadol, buprenorfin, linezolid, SSRI, litium och johannesört)

eftersom det finns enstaka rapporter om serotonergt syndrom hos patienter som behandlats samtidigt med SSRI. Behandling med buspiron skall omedelbart avbrytas och stödjande symtomatisk behandling bör initieras vid misstanke om serotonergt syndrom.

Proteinbindning

Buspiron *in vitro* kan tränga undan mindre proteinbundna läkemedel som digoxin. Den kliniska betydelsen av denna egenskap är okänd.

Nefazodon

Samtidig administrering av buspironhydroklorid (2,5 eller 5 mg två gånger dagligen) och nefazodon (250 mg två gånger dagligen) till friska frivilliga resulterade i markanta ökning av buspirons plasmakoncentration (ökning upp till 20-faldigt i C_{max} och upp till 50-faldig ökning av AUC) och statistiskt signifikanta minskningar (ca 50 %) i plasmakoncentrationen av metaboliten, 1-pyrimidinylpiperazine, förmodligen på grund CYP 3A4-hämning. Med dosen 5 mg buspironhydroklorid två gånger dagligen observerades en liten ökning av AUC för nefazodon (23 %) och dess metaboliter hydroxynefazodone (HO-NEF) (17 %) och mCPP (9 %). En liten ökning i C_{max} observerades för nefazodon (8 %) och dess metabolit HO-NEF (11 %).

Biverkningsprofilen för patienter som fick buspironhydroklorid 2,5 mg två gånger dagligen och nefazodon 250 mg två gånger dagligen liknade den för patienter som fick respektive substans var för sig. Patienter som fick buspironhydroklorid 5 mg två gånger dagligen och nefazodon 250 mg två gånger dagligen fick biverkningar såsom yrsel, asteni och somnolens. Vid samtidig administrering med nefazodon rekommenderas en sänkning av buspirondosen. Efterföljande dosjustering av endera läkemedlet bör baseras på det kliniska svaret.

Grapefruktjuice

Samtidig administrering av buspironhydroklorid 10 mg och grapefruktjuice (dubbel styrka 200 ml för 2 dagar) hos friska frivilliga ökade plasmakoncentrationen av buspiron (C_{max} ökade 4,3-faldigt och AUC 9,2-faldigt). Patienter som tar buspiron bör undvika att konsumera stora mängder grapefruktjuice.

Andra hämmare och inducerare av CYP3A4

En låg dos buspiron som används med försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med en potent CYP3A4-hämmare. Vid samtidig användning med en potent inducerare av CYP3A4, t ex fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, johannesört, kan en justering av buspirondosen vara nödvändigt för att upprätthålla buspirons ångestdämpande effekt.

Fluvoxamin

Vid korttids behandling med fluvoxamin och buspiron har fördubblade plasmakoncentrationer av buspiron observerats jämfört med monoterapi med buspiron.

Trazadon

Samtidig administrering av trazadon visade en 3–6 faldig ökning av ALAT hos vissa patienter.

Cimetidin

Samtidig användning av buspiron och cimetidin har visat en viss ökning av buspironmetaboliten 1-(2-pyrimidinyl)-piperazin. På grund av buspirons höga proteinbindning (ca 95 %) rekommenderas försiktighet när läkemedel med hög proteinbindning ges samtidigt.

Baklofen, lofexidin, nabilone och antihistaminer kan förstärka en lugnande effekt.

Effekten av buspiron på andra läkemedel

Diazepam

Tillägg av buspiron till diazepambehandling gav inte upphov till några statistiskt signifikanta skillnader i steady-state av farmakokinetiska parametrar (C_{max} , AUC och C_{min}) för diazepam, men

ökningar på ca 15 % sågs för nordiazepam, och mindre negativa kliniska effekter (yrsel, huvudvärk och illamående) observerades.

Haloperidol

Samtidig administrering av haloperidol och buspiron kan öka nivån haloperidol i serum.

Digoxin

Hos människa är ca 95 % av buspiron plasmaproteinbundet. *In vitro* tränger buspiron inte undan tätt bundna läkemedel (dvs. warfarin) från serumproteiner. Men buspiron kan *in vitro* tränga undan svagare proteinbundna läkemedel som digoxin. Den kliniska betydelsen av denna egenskap är okänd.

Warfarin

Det finns rapporter om en ökning av protrombintiden efter tillsats av buspiron till en behandlingsregim som innehåller warfarin.

Andra CNS-depressiva

Den sedativa effekten av buspiron kan förstärkas om det tas tillsammans med andra CNS-depressiva läkemedel. Därför bör samtidig användning av buspiron och CNS-depressiva läkemedel följas noggrant.

Den sederande effekten av buspiron kan förstärkas om det tas med alkohol. Samtidig konsumtion av alkohol bör därför undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

I vissa djurstudier hade stora doser av buspiron under graviditeten negativa effekter på överlevnad, födelse och avvänjningsvikt, även om det inte fanns någon effekt på fostrets utveckling. Eftersom betydelsen av detta fynd hos människa inte har klarlagts bör buspiron endast användas under graviditeten om det finns ett uttalat behov.

Amning

Tillgängliga toxikologiska uppgifter på djur har visat att buspiron (metabolit) utsöndras i mjölk (för detaljer se 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning bör därför avbrytas under behandling med buspiron.

Fertilitet

Inga fertilitet data finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det kan inte uteslutas att buspiron – särskilt i början av behandlingen och efter en förändring av dosen – men också vid normal användning påverkar förmågan att reagera i sådan utsträckning att det har effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Studier har visat att buspiron har mindre lugnande effekt än andra ångestdämpande, eftersom det ger ingen signifikant psykomotorisk nedsättning. Men dess effekter på den enskilda patientens centrala nervsystem är inte förutsägbara. Därför bör patienter varnas för att köra bil eller använda avancerade maskiner tills de är relativt säkra på att deras prestanda inte påverkas av buspiron.

4.8 Biverkningar

Följande frekvenskategorier används för klassificering av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$)

Mycket sällsynta (< 1/10 000)

Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: förändrad blodbild (eosinofili, leukopeni, trombocytopeni), blödningsrubbnings

Immunsystemet

Sällsynta: allergiska reaktioner

Endokrina systemet

Sällsynta: sköldkörteldysfunktion

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: ökad aptit, anorexi, viktökning, viktninskning

Psykiska störningar

Vanliga: mardrömmar, sömnlöshet, nervositet, agitation, ilska, fientlighet, förvirring, depression

Mindre vanliga: depersonalisation, eufori, dysfori, behov av att röra sig, ångest, förlust av intresse, associationsstörningar, hallucinationer, självmordstankar

Sällsynta: humörsvängningar, klaustrofobi, psykos, alkoholmissbruk

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, dåsighet, yrsel, nedsatt koncentrationsförmåga

Mindre vanliga: domningar, känselrubbnings (t.ex. stickningar), förlust av koordination, tremor, kramper, då i huvudet, förändrad smak, dregling

Sällsynta: extrapyramidala symtom, inklusive tidiga och sena dyskinesier, dystoni och styvhet, parkinsonism, akatisi, restless legs syndrom, nedsatt reaktionsförmåga, ofrivilliga rörelser, apati, sluddrigt tal, tillfälliga minnesluckor, serotonergt syndrom, röstförlust

Ögon

Vanliga: dimsyn

Mindre vanliga: rodnad i ögonen, kliande ögon, konjunktivit

Sällsynta: ögonsmärta, fotofobi, känsla av tryck på ögonen, tunnelseende

Öron och balansorgan

Vanliga: tinnitus

Mindre vanliga: hyperakusi

Hjärtat

Vanliga: ospecifik bröstsmärta

Mindre vanliga: takykardi/hjärtklappning

Sällsynta: hjärtsvikt, hjärtinfarkt, kardiomyopati, bradykardi

Blodkär

Mindre vanliga: korta episoder av svimning, hypo- eller hypertoni

Sällsynta: störningar i cerebrala blodflödet

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga: halsont, täppt näsa

Mindre vanliga: betydligt ökad andningsfrekvens, andfåddhet, tryck över bröstet, förändrat luktsinne

Sällsynta: näsblod

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, muntorrhet, gastrointestinala symtom, diarré

Mindre vanliga: rektal blödning, förstoppning, gasbildning, irritabel kolon, kräkningar
Sällsynta: brännande tunga, hicka

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: förhöjda leverenzymmer

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: urtikaria, rodnad, tendens till blåmärken, håravfall, torr hud, eksem, vesicula
Sällsynta: små blödningar i huden, akne, nagelförtunning

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: muskelkramper, muskelsmärta, muskelspänningar, ledvärk
Sällsynta: muskelsvaghet

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: symptom i nedre urinvägarna
Sällsynta: enures, nokturi

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: menstruationsrubbnings, minskad eller ökad libido
Sällsynta: amenorré, inflammatorisk sjukdom i bäckenben, onormal utlösning, impotens, galaktorré, gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: svaghet
Mindre vanliga: feber, sjukdomskänsla, trötthet, svettning, fuktig händerna, ödem, ansiktsödem
Sällsynta: köldintolerans

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdoser

Symtom

Främst följande symtom har observerats: illamående, kräkningar, yrsel, trötthet, pupillsammandragning och magbesvär. Även med dagliga doser på upp till 2 400 mg hos människa sågs inga allvarliga komplikationer.

Terapeutiska åtgärder

Förutom allmän symptomatisk behandling, bör en omedelbar ventrikelsköljning utföras vid förgiftning. Som i alla andra fall av överdosering skall andning, puls och blodtryck övervakas. En specifik antidot är inte känd. Buspiron kan inte avlägsnas med hemodialys, metaboliten 1-PP kan delvis avlägsnas med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel; azaspironderivat.
ATC-kod: N05BE01.

Buspiron är den första anxiolytika i klassen av aktiva substanser som kallas azaspironer. Det är varken kemiskt eller farmakologiskt relaterade till bensodiazepiner, barbiturater eller andra psykotropa ämnen.

Buspiron är en potent agonist vid presynaptiska 5-hydroxitryptamin typ-1a-receptorer och en partiell agonist vid postsynaptiska 5-hydroxitryptamin typ-1a-receptorer i det centrala nervsystemet.

Tydligen spelar adaptiva modulationer av 5-HT neurotransmissionen en viktig roll i den ångstdämpande effekten av buspiron efter upprepad administrering, vilket är varför effekten är fördröjd med 2–4 veckor.

Metabolit 1-[2-pyrimidinyl]-piperazin (1-PP) är en potent α_2 -antagonist, och som sådan har den en inverkan på det noradrenergiska systemet, vilket kan vara associerat med psykostimulerande och antidepressiva verkningar.

Att förebygga eller hantera stress-inducerade beteendestörningar kan kanske betraktas som en grundläggande egenskap hos buspiron och andra 5HT1A-agonister. I ett antal prekliniska studier hade buspiron egenskaper som är karakteristiska för ångstdämpande och antidepressiva medel.

Buspiron eller 1-PP samverkar inte med GABA-benzodiazepin-receptor-komplexet. I motsats till bensodiazepiner visade buspironhydroklorid inga tecken på hypnotiska-lugnande, muskelavslappande, kramplösande, eller alkohol missbrukande/beroendeframkallande effekter. I motsats till bensodiazepiner, är det osannolikt att abstinenssymptom eller att en snabb rebound av ångestsymptom uppstår efter utsättande av buspiron.

Pediatrisk population

Placebokontrollerade studier, där 334 patienter behandlades med buspiron upp till sex veckor, har inte visat att buspiron vid doser som rekommenderas för vuxna är en effektiv behandling för generaliserat ångestsyndrom hos patienter yngre än 18 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Buspiron absorberas snabbt hos människa efter oral tillförsel, men läkemedlet genomgår omfattande första-passage-metabolism och endast ca 4 % av en dos når systemcirkulationen. Maximala plasmanivåer uppnås efter 60–90 minuter, de visade sig vara en linjär funktion av den administrerade dosen över hela det terapeutiska intervallet.

Distribution

I plasma är halveringstiden 2–3 timmar. I plasma är mer än 95 % av den aktiva beståndsdelen bunden till proteiner. Andra läkemedel med hög proteinbindning i blod, såsom fenytoin, propranolol och warfarin, förskjuts inte från plasmaproteiner *in vitro*, vid kliniskt relevanta koncentrationer av buspiron. Vid högre koncentrationer trängs digoxin undan *in vitro* av buspiron, men den kliniska relevansen av detta fynd är oklar.

Metabolism

Buspiron metaboliseras primärt genom oxidation, medverkan av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) har visats *in vitro*. Flera hydroxyleterade derivat och två farmakologiskt aktiva metaboliter, 6-Hydroxybuspiron (6-OHB) och 1-Pyrimidinylpiperazin (1-PP), bildas.

I en djurstudie som undersökte ångestdämpande potential, visade 6-OHB samma aktivitetsprofil som buspiron.

Hos friska frivilliga som fick buspiron oralt, var plasmakoncentrationerna av 6-OHB ungefär 40 gånger större än den av buspiron, vilket tyder på att det i huvudsak är denna metabolit som bidrar till den kliniska ångestdämpande effekten.

I djurstudier som har visat på den ångestdämpande potentialen, är aktiviteten av 1-PP ungefär 25 % eller mindre jämfört med aktiviteten av buspiron.

Eliminering

Utsöndringen av buspiron och dess metaboliter är cirka 29–63 % i urin och 18–38 % i faeces.

Elimineringen av buspiron är reducerad hos patienter med nedsatt lever-eller njurfunktion. Det fanns inga signifikanta skillnader i buspirons farmakokinetik med avseende på ålder eller kön.

Nedsatt njurfunktion

Efter en enkeldos till patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatinin clearance 20–49 ml/min/1,72 m²) sågs en liten ökning av nivån buspiron i blodet, utan ökning i halveringstiden. En enkeldos till anuretiska patienter orsakar en ökning i blodnivåerna av metaboliten 1-pyrimidine/piperazine (1-PP), där dialys inte visat sig ha något inflytande på vare sig buspiron eller 1-PP nivåer.

Nedsatt leverfunktion

Som förväntat visar medel som buspiron vid användning i patienter med en nedsatt leverfunktion en reducerad "första passage-effekt". Efter en enkeldos till patienter med levercirros, ses högre maximala koncentrationer av oförändrat buspiron, med en ökning i halveringstiden.

Pediatrisk population

Plasmakoncentrationerna av buspiron och dess aktiva metabolit vid ekvivalenta doser var högre hos barn jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier med olika djurarter bestämdes en måttlig akut toxicitet hos buspironhydroklorid. LD50 efter oral behandling var 330–660 mg/kg kroppsvikt i råttor, 200–420 mg/kg kroppsvikt hos möss, omkring 300 mg/kg kroppsvikt hos hundar och omkring 350 mg/kg kroppsvikt hos apor. Dödsfallet inträffade oftast omedelbart efter administrering av läkemedlet och åtföljdes av tonisk-kloniska kramper, kroppsstelhet och andra tecken på CNS-toxicitet.

Studier på toxicitet efter upprepad oral administrering av buspironhydroklorid i råttor (upp till 160 mg/kg kroppsvikt/dag) och möss (upp till 200 mg/kg kroppsvikt/dag) uppvisade en dosrelaterad viktnedgång. Tremor, hyperventilation och takykardi ses emellanåt i råttor och amyloidavsättningar i njurarna och testikelvävnad (ända upp till testikelatrofi) och i mag-tarmkanalen sågs hos möss.

Efter upprepad peroral administrering av buspiron på apa, var en dosberoende mortalitet (> 50 % vid 100 mg/kg kroppsvikt/dag buspironhydroklorid) och CNS-toxicitet, inklusive skakningar, hypoaktivitet, katatoni, sederig och onormala tugg rörelser rapporterade.

Organspecifika toxiska förändringar observerades inte.

Reproduktionstoxikologiska studier på råttor och kanin visade inga tecken på teratogena eller fetotoxiska effekter av buspiron. Hos digivande råttor utsöndrades buspiron (metabolit) i mjölken.

I *in vitro* och *in vivo* studier visade buspiron inga mutagena eller genotoxiska effekter.

Långtidsstudier visade inga tecken på cancerframkallande effekter när buspironhydroklorid gavs till råttor (upp till 160 mg/kg kroppsvikt/dag i 2 år) och möss (upp till 200 mg/kg kroppsvikt/dag i 18 månader).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Cellulosa, mikrokristallin
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

HDPE-burk:
Efter första öppnandet 1 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Blister:
Förvara blistret i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC-aluminiumblister: 20, 30, 50, 60, 90 och 100 tabletter.

HDPE-burk (60 ml) försluten med ett runt barnskyddat, manipuleringsindikerande PP-skruvlock (diameter 38 mm): 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionintie 1
FI-02200 Espoo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 45300
10 mg: 45301

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2012-10-18

Datum för den senaste förnyelsen: 2017-06-20

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2021-01-27