

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buripal 5 mg tabletter
Buripal 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

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

Hjälpämne med känd effekt:

5 mg tabletter: en tablett innehåller 31,4 mg laktos (som monohydrat).
10 mg tabletter: en tablett innehåller 62,7 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

5 mg tabletter:

runda vita till benvita tabletter, släta på båda sidorna och med en diameter på cirka 6 mm.

10 mg tabletter:

runda vita till benvita tabletter, släta på båda sidorna och med en diameter på cirka 8 mm.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Buripal är avsett 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 patientens individuella omständigheter.

Vuxna (över 18 år)

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

Vid behov kan den dagliga dosen ökas till 20-30 mg bupironhydroklorid uppdelat på flera doser.

Mer än 60 mg bupironhydroklorid per dag ska inte tas.

En engångsdos på 30 mg bupironhydroklorid ska inte överskridas.

Om bupiron administreras tillsammans med en potent CYP3A4-hämmare ska den initiala dosen sänkas och endast ökas gradvis efter medicinsk utvärdering (se avsnitt 4.5). En tablettstyrka på 2,5 mg

är dock inte tillgänglig för Buripal. För att uppnå en dos på 2,5 mg ska andra lämpliga buspironläkemedel användas.

Grapefruktjuice ökar plasmakoncentrationen av buspiron. Patienter som tar buspiron ska undvika att dricka 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 ska behandling med buspiron omprövas. Behandlingseffekt och dos ska utvärderas regelbundet (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 20-49 ml/min/1,72 m²) ska buspiron administreras med försiktighet och en låg dos, två gånger dagligen rekommenderas. Patienternas svar och symtom ska utvärderas noggrant innan en eventuell dosökning. Buspiron ska inte ges till patienter med kreatininclearance < 20 ml/min/1,72 m², särskilt inte till patienter med anuri, eftersom ökade nivåer av buspiron och dess metaboliter kan förekomma (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Hos patienter med nedsatt leverfunktion ska buspiron användas med försiktighet och individuella doser ska titreras med försiktighet för att minska risken för centrala biverkningar som kan förekomma på grund av höga maximala koncentrationer av buspiron. Ökad dosering ska övervägas noggrant och endast efter 4-5 dagars erfarenhet av föregående dosering (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Buspiron är kontraindicerat hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Ålder och kön

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

Pediatriska patienter

Buspiron ska 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 måste sväljas med vätska. Biotillgängligheten av buspiron ökar vid intag av mat. Buspiron ska tas vid samma tidpunkt 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
- *myasthenia gravis*
- epilepsi
- akut intoxikation 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 ångesttillstånd 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 ska användas med försiktighet till patienter med läkemedels- eller drogberoende.

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 krampanfall i anamnesen.

I enskilda fall har krampanfall 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 ska 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

Buripal innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte ta 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 medel) 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 i 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 ska användas i kombination, 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 CYP3A4-hämning. Om buspiron och itraconazol ska 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 ska 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 CYP3A4-förstapassagemetabolism. 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), troligen beroende på hämning av CYP3A4-förstapassagemetabolism. 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 svår toxicitet observerades, fanns sällsynta fall av krampanfall hos patienter som tog SSRI och buspiron samtidigt.

Separata fall av krampanfall 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 samtidig

med SSRI. Behandling med buspiron ska omedelbart avbrytas och stödjande symtomatisk behandling bör initieras vid misstanke om serotonergt syndrom.

Nefazodon

Samtidig administrering av buspironhydroklorid (2,5 mg eller 5 mg två gånger dagligen) och nefazodon (250 mg två gånger dagligen) till friska frivilliga resulterade i markanta öknings 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, troligen beroende på CYP3A4-hämning. Med dosen 5 mg buspironhydroklorid två gånger dagligen observerades en liten ökning av AUC för nefazodon (23 %) och dess metaboliter hydroxynefazodon (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 svindel, asteni, yrsel 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 i 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 nödvändig för att upprätthålla buspirons ångestdämpande effekt.

Fluvoxamin

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

Trazodon

Samtidig administrering av trazodon 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, nabilon 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 öknings 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 läkemedel

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 graviditet om det finns ett uttalat behov.

Amning

Tillgängliga toxikologiska data från djur visar på utsöndring av buspiron (metabolit) i mjölk (för detaljer se avsnitt 5.3). En risk för det ammande barnet kan inte uteslutas. Amning ska därför avbrytas under behandling med buspiron.

Fertilitet

Inga fertilitetsdata 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 inte ger någon signifikant psykomotorisk nedsättning. Men dess effekter på den enskilda patientens centrala nervsystem är inte förutsägbara. Därför ska 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), blödningsrubbningsar.

Immunsystemet

Sällsynta: allergiska reaktioner.

Endokrina systemet

Sällsynta: sköldkörteldysfunktion.

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: ökad aptit, anorexi, viktökning, viktninskning.

Psykiatriska tillstånd

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, svindel, nedsatt koncentrationsförmåga.

Mindre vanliga: domningar, onormala känsselförnimmelser (t.ex. pinnningar, stickningar), förlust av koordination, darrningar, krampanfall, dån i huvudet, smakförändringar, dregling.

Sällsynta: extrapyramidala symtom inklusive tidig och sen dyskinesi, dystoni och stelhet, parkinsonism, akatisi, rastlösa ben-syndrom, fördröjd reaktionstid, ofrivilliga rörelser, stupor, sluddrigt tal, övergående minnesluckor, serotonergt syndrom, röstförlust.

Ögon

Vanliga: dimsyn.

Mindre vanliga: rodnad i ögonen, kliande ögon, konjunktivit.

Sällsynta: ögonsmärta, fotofobi, känsla av tryck i ögonen, tunnelseende.

Öron och balansorgan

Vanliga: tinnitus.

Mindre vanliga: hyperakusi.

Hjärtat

Vanliga: ospecifik bröstsmärta.

Mindre vanliga: takykardi/palpitationer.

Sällsynta: hjärtsvikt, hjärtinfarkt, kardiomyopati, bradykardi.

Blodkär

Mindre vanliga: kortvariga episoder av svimning, hypo- eller hypertoni.

Sällsynta: störningar i cerebrala blodflödet.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum

Vanliga: halsont, nästäppa.

Mindre vanliga: betydligt ökad andningsfrekvens, andnöd, tryck i bröstet, förändrat luktsinne.

Sällsynta: näsblod.

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, muntorrhet, gastrointestinala symtom, diarré.

Mindre vanliga: rektal blödning, förstoppning, gasbildning, irritabel kolon, kräkningar.

Sällsynta: tungsveda, 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, muskelspänning, ledvärk.

Sällsynta: muskelsvaghet.

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: symtom i nedre urinvägarna.

Sällsynta: enures, nokturi.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: menstruationsrubbnings, minskad eller ökad libido.

Sällsynta: amenorré, inflammation i bäckenet, onormal ejakulation, impotens, galaktorré, gynekomasti.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: svaghet.

Mindre vanliga: feber, sjukdomskänsla, trötthet, svettning, fuktiga händer, 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 till:

Läkemedelsverket

Box 26

751 03 Uppsala

Webbplats: 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 symtomatisk behandling, bör en omedelbar ventrikelsköljning utföras vid intoxication. Som i alla andra fall av överdosering ska andning, puls och blodtryck övervakas. Det finns ingen specifik antidot. 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. De är varken kemiskt eller farmakologiskt relaterade till bensodiazepiner, barbiturater eller andra psykotropa ämnen.

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

Tydligtvis 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.

Buspironmetaboliten 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 stressinducerade beteendestörningar kan kanske betraktas som en grundläggande egenskap hos buspiron och andra 5HT_{1A}-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 buspiron inga tecken på hypnotiska-lugnande, muskelavslappande, kramplösande eller alkoholmissbrukseffekter/beroendeframkallande effekter. I motsats till bensodiazepiner, är det osannolikt att abstinenssymtom eller att en snabb rebound av ångestsymtom uppstår efter utsättande av buspiron.

Pediatrik 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 förstapassagemetabolism 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. Vid upprepad dosering erhålls steady-state-plasmakoncentrationer inom 2 dagar. Biotillgängligheten fördubblas med samtidigt födointag.

Distribution

I plasma är mer än 95 % av buspiron bundet till proteiner.

Metabolism

Buspiron metaboliseras primärt genom oxidation. Flera hydroxylerade derivat och en farmakologiskt aktiv metabolit, 1-pyrimidinylpiperazin (1-PP), bildas.

Eliminering

Clearance efter intravenös tillförsel är 1,7 l/tim/kg. Halveringstiden är 2-11 timmar. Inom 24 timmar utsöndras ca 50 % av buspiron i urinen. Utsöndring sker även via feces. Endast 0,1 % utsöndras oförändrat i urinen.

Särskilda patientgrupper

Det fanns inga signifikanta skillnader i buspironens farmakokinetik med avseende på ålder eller kön.

Nedsatt njurfunktion

Hos patienter med nedsatt njurfunktion sågs något högre nivåer av buspiron och dess metabolit 1-pyrimidin/piperazin (1-PP) i plasman.

Nedsatt leverfunktion

Elimineringskapaciteten för patienter med nedsatt leverfunktion var reducerad. Upp till 20 gånger så höga buspironnivåer har uppmätts i plasma hos patienter med svårt nedsatt leverfunktion, jämfört med patienter med normal leverfunktion.

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. Dödsfall inträffade oftast omedelbart efter administrering av läkemedlet och åtföljdes av tonisk-kloniska krampanfall, 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 viktminskning. Tremor, hyperventilation och takykardi sågs emellanåt i råttor och amyloidavsättningar i njurarna och testikelvävnad (ända upp till testikelatrofi) och i magtarmkanalen sågs hos möss.

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

Organspecifika toxiska förändringar observerades inte.

Reproduktionstoxikologiska studier på råtta 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

Cellulosa, mikrokristallin E460
Laktosmonohydrat
Natriumstärkelseglykolat
Kiseldioxid, kolloidal, vattenfri
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.
Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC/Alu-blister: 20, 30, 50, 60, 90 och 100 tabletter.
HDPE-burk med barnskyddande förslutning av polypropen: 100 och 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

2care4 Generics ApS
Stenhuggervej 12
6710 Esbjerg V
Danmark

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: MTnr 64272
10 mg: MTnr 64273

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

2024-04-15

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2026-01-15