

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buspiron Newbury 5 mg tabletter
Buspiron Newbury 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Buspiron Newbury 5 mg tablett

Varje tablett innehåller 5 mg buspironhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 31 mg laktos (som monohydrat).

Buspiron Newbury 10 mg tablett

Varje tablett innehåller 10 mg buspironhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt

Varje tablett innehåller 63 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett

Buspiron Newbury 5 mg tablett: rund, vit till gråvit tablett märkt "5" på ena sidan och brytskåra på andra sidan. 6 mm i diameter.

Buspiron Newbury 10 mg tablett: rund, vit till gråvit tablett märkt "10" på ena sidan och brytskåra på andra sidan. 8 mm i diameter.

Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Buspiron Newbury är indicerat för symtomatisk behandling av ångesttillstånd av kliniskt relevant svårighetsgrad med följande karakteristiska symtom: ångest, oro, spänning.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Doseringen beror på de individuella omständigheterna kring patienten.

Vuxna

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

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

Mer än 60 mg buspironhydroklorid per dag ska inte tas.
Mer än 30 mg buspironhydroklorid som singeldos ska 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). En tablettstyrka på 2,5 mg är dock inte tillgänglig för Buspiron Newbury. För att uppnå en dos på 2,5 mg ska andra lämpliga buspironläkemedel användas.

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 ska 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.

Pediatrisk population

Buspiron Newbury ska inte användas hos barn och ungdomar under 18 år, eftersom säkerhet och effekt ännu inte har fastställts i denna åldersgrupp (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Tabletterna ska sväljas med vätska. Brytskåran är inte till för att dela tabletten i lika stora doser utan enbart för att underlätta nedsväljning. Biotillgängligheten av buspiron ökar vid intag med 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 ska 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.

Pediatrik 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

Detta läkemedel 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

Ej rekommenderade kombinationer

MAO-hämmare: Samtidig behandling med irreversibla MAO-hämmare kan framkalla förhöjt blodtryck, varför sådan kombinationsterapi avråds (se avsnitt 4.4).

Erytromycin: Samtidig administrering av buspiron (10 mg i enkeldos) och erytromycin (1,5 g dagligen i 4 dagar) till friska frivilliga ökade plasmakoncentrationen av buspiron (C_{max} ökade 5 gånger och AUC 6 gånger), sannolikt beroende på en hämmad metabolism av buspiron via CYP3A4. Om buspiron och erytromycin skall ges tillsammans rekommenderas en låg dos av buspiron (t ex 2,5 mg

två gånger dagligen). Efterföljande dosjusteringar av något av läkemedlen bör baseras på det kliniska svaret.

Itrakonazol: Samtidig administrering av buspiron (10 mg i enkeldos) och itraconazol (200 mg dagligen i 4 dagar) till friska frivilliga ökade plasmakoncentrationen av buspiron (C_{max} ökade 13 gånger och AUC 19 gånger), sannolikt beroende på en hämmad metabolism av buspiron via CYP3A4. Om buspiron och itraconazol skall ges tillsammans rekommenderas en låg dos av buspiron (t ex 2,5 mg dagligen). Efterföljande dosjusteringar av något av läkemedlen bör baseras på det kliniska svaret.

Kombination som kräver försiktighetsåtgärder

Diltiazem: I en studie på 9 friska frivilliga av buspiron (10 mg i enkeldos) och diltiazem (60 mg tre gånger dagligen) ökade plasmakoncentrationen av buspiron (C_{max} ökade 5,3 gånger och AUC 4 gånger), sannolikt genom att hämma dess första passage metabolism via CYP3A4. Förstärkt effekt och ökad toxicitet av buspiron kan ses när buspiron ges tillsammans med diltiazem. Efterföljande dosjusteringar av något av läkemedlen bör baseras på det kliniska svaret.

Verapamil: I en studie på 9 friska frivilliga av buspiron (10 mg i enkeldos) och verapamil (80 mg tre gånger dagligen) ökade plasmakoncentrationen av buspiron (C_{max} och AUC ökade 3,4 gånger), sannolikt genom att hämma dess första passage metabolism via CYP3A4. Samtidig användning av dessa läkemedel kan leda till förstärkt effekt och ökad buspiron toxicitet. Efterföljande dosjusteringar av något av läkemedlen bör baseras på det kliniska svaret.

Rifampicin: Rifampicin inducerar metabolismen av buspiron via CYP3A4. I en studie på friska frivilliga minskade samtidig administrering av buspiron (30 mg som enkeldos) och rifampicin (600 mg dagligen i 5 dagar) plasmakoncentrationen (C_{max} minskade 84 % och AUC 90 %) samt den farmakodynamiska effekten av buspiron.

Kombination kräver vaksamhet

SSRI samt Johannesört: 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.

Enstaka fall av kramper hos patienter som erhållit kombinationsbehandling med buspiron och SSRI-preparat föreligger som spontant inrapporterade biverkningar från reguljär klinisk användning. Buspiron bör användas med försiktighet i kombination med serotonerga läkemedel (inklusive MAO-hämmare, L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, SSRI, litium och johannesört) eftersom enstaka rapporter om serotonergt syndrom förekommer hos patienter med samtidig med SSRI-behandling. Om detta syndrom misstänks, skall behandling med buspiron omedelbart avbrytas och stödjande symtomatisk behandling bör initieras.

Andra hämmare och inducerare av CYP3A4: Vid samtidig behandling med en potent CYP3A4-hämmare rekommenderas att en låg dos av buspiron används med försiktighet. Vid samtidig användning med en potent inducerare av CYP3A4, t ex fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, johannesört, kan en dosjustering av buspiron vara nödvändig för att bibehålla effekten.

In vitro har buspiron ej visats borttränga läkemedel med hög proteinbindningsgrad såsom fenytoin, propranolol och warfarin från bindningsställena på plasmaproteiner. Det föreligger dock enstaka rapporter om förlängd protrombintid efter tillägg av buspiron till en behandlingsregim innehållande warfarin.

Nefazodon: Samtidig behandling med buspiron (2,5-5 mg två gånger dagligen) och nefazodon (250 mg två gånger dagligen) har gett markanta öknings av plasmakoncentrationen av buspiron (upp till 20 gånger av C_{max} och upp till 50 gånger av AUC) och en statistiskt signifikant minskning (kring 50 %) av buspironmetaboliten 1- pyrimidinylpiperazin, sannolikt beroende på en hämmad metabolism av buspiron via CYP3A4. Med en buspiron dos på 5 mg 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 2,5 mg buspiron två gånger dagligen och 250 mg nefazodon två gånger dagligen liknade den för patienter som fick respektive substans var för sig. Individer som fick 5 mg buspiron två gånger dagligen och 250 mg nefazodon två gånger dagligen erhöll biverkningar såsom virrighet, kraftlöshet, yrsel och somnolens. Det rekommenderas att dosen buspiron minskas när det ges tillsammans med nefazodon. Efterföljande dosjusteringar bör baseras på det kliniska svaret.

Grapefruktjuice: I en studie på friska frivilliga ökade samtidig behandling med 10 mg buspiron och dubbelkoncentrerad grapefruktjuice (200 ml under 2 dagar) $C_{\max}$ 4,3 gånger och AUC 9,2 gånger. Patienter som behandlas med buspiron bör därför undvika att dricka stora mängder grapefruktjuice.

Fluvoxamin

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

Trazodon: Samtidigt behandling med buspiron och trazodon visade en ökning av ALAT med 3,6 gånger hos vissa patienter.

Cimetidin: Samtidig användning av buspiron och cimetidin har visat en liten ökning i 1-(2- pyrimidinyl)-piperazin metaboliten av buspiron. På grund av den höga proteinbindningen av buspiron (cirka 95 %) rekommenderas försiktighet när läkemedel med hög proteinbindning ges samtidigt.

Baklofen, lofexidin, nabilon och antihistaminer kan förstärka den lugnande effekten.

Buspirons effekt på andra läkemedel

Haloperidol

Samtidig behandling med buspiron och av haloperidol har gett förhöjda halter av haloperidol i plasma. Den kliniska relevansen är dock oklar.

Diazepam: När buspiron läggs till en diazepambehandling, har inga statistiskt signifikanta skillnader vid steady-state av farmakokinetiska parametrar ($C_{\max}$, AUC och $C_{\min}$) som observerats för diazepam. Ökningar på ca 15 % sågs för nordiazepam, samt en del mindre allvarliga biverkningar (yrsel, huvudvärk och illamående) observerades.

Digoxin

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

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 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 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

Tabulerad lista över biverkningar

Följande konvention har tillämpats vid indelning i frekvensklasser: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$ till $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1000$ till $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\,000$ till $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10\,000$); samt okänd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data).

MedRA Organsystem	Biverkning
Blodet och lymfsystemet	
Sällsynta	förändrad blodbild (eosinofili, leukopeni, trombocytopeni), blödningsrubbningar
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, euofori, 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, känselrubbningar (stickningar) förlust av koordination, tremor, kramper, dåm 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
Blodkärl	
Mindre vanliga	korta episoder av svimning, hypo- eller hypertoni
Sällsynta	störningar i cerebrala blodflödet
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
Vanliga	halsont, täppt näsa
Mindre vanliga	betydligt ökad andningsfrekvens, andfåddhet, tryck över bröstet, förändrat luktsinne
Sällsynta	näsblood
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 leverenzym
Hud och subkutan vävnad	
Mindre vanliga	urtikaria, rodnad, tendens till blåmärken, håravfall, torr hud, eksem, vesicula
Sällsynta	små blödningar i huden, akne, nagelförtunning
Muskoskeletala systemet och bindväv	
Mindre vanliga	muskelkramper, muskelsmärta, muskelspänningar, 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, inflammatorisk sjukdom i bäckenben, onormal utlösning, 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 via Läkemedelsverket

Box 26

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

Tydligt spelar adaptiva modulationer av 5-HT neurotransmissionen en viktig roll i den ångstdämpande effekten av buspiron efter upprepade 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 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 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

Buspiron absorberas snabbt. Biotillgängligheten är ca 4 % och variabel beroende på omfattande första-passage metabolism. Biotillgängligheten fördubblas med samtidigt födointag. Maximala serumkoncentrationer uppnås efter 1-1½ timme. Kinetiken är linjär för rekommenderade doser. Vid upprepad dosering erhålls steady-state plasmakoncentrationer inom 2 dagar. Buspiron binds till plasmaproteiner till ca 95 %. Buspiron elimineras främst genom metabolisering, vilken ej är fullständigt beskriven. Endast 0,1 % utsöndras oförändrat i urinen. Nedbrytningen sker huvudsakligen genom oxidation till hydroxylderivat och en farmakologiskt aktiv metabolit, 1-pyrimidinyl-piperazin (1-PP). 1-PP binds till serotonin 5-HT_{1A}- och alfa₂-receptorer. Clearance efter intravenös tillförsel är 1,7 l/tim/kg. Halveringstiden är 2-11 timmar.

Inom 24 timmar utsöndras ca 50 % av dosen i urinen. Utsöndring sker även via feces.

Eliminationskapaciteten för patienter med nedsatt leverfunktion är reducerad. Upp till 20 gånger så höga buspironnivåer har uppmätts i plasma hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, jämfört med patienter med normal leverfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion har något högre nivåer av buspiron och dess metabolit 1-PP i plasman.

Farmakokinetiken för buspiron har utretts hos både yngre (21-39 år) och äldre (över 65 år) friska frivilliga försökspersoner utan att några väsentliga skillnader beroende på ålder eller kön kunnat konstateras.

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 viktminskning. 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, sedering och onormala tuggrörelser rapporterades.

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

Cellulosa, mikrokristallin (E460)
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri (E551)
Laktosmonohydrat
Magnesiumstearat (E470b)
Natriumstärkelseglykolat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år

HDPE burk

Efter första öppnandet: 1 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

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

HDPE-burk försluten med ett barnskyddande, manipuleringsindikerande PP-skruvlock med aluminiumförsegling: 100 eller 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

Newbury Pharmaceuticals AB
Medicon Village
223 81 Lund

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 65642

10 mg: 65643

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 2024-10-17

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-10-17

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Läkemedelsverkets webbplats
www.lakemedelsverket.se