

 17. september 2024

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Buripal, tabletter**

**0. D.SP.NR.**

33310

**1. LÆGEMIDLETS NAVN**

Buripal

**2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 5 mg buspironhydrochlorid.

Hver tablet indeholder 10 mg buspironhydrochlorid.

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på:

5 mg tabletter: Hver tablet indeholder 31,4 mg lactose (som monohydrat).

10 mg tabletter: Hver tablet indeholder 62,7 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

**3. LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

5 mg tabletter:

Runde, hvide til råhvide tabletter, der er blanke på begge sider og har en diameter på cirka 6 mm.

10 mg tabletter:

Runde, hvide til råhvide tabletter, der er blanke på begge sider og har en diameter på cirka 8 mm.

**4. KLINISKE OPLYSNINGER**

**4.1 Terapeutiske indikationer**

Buripal er indiceret til symptomatisk behandling af angsttilstande af klinisk relevant sværhedsgrad med følgende kardinalsymptomer: angst, agitation, anspændthed.

**4.2 Dosering og administration**

Dosering

Doseringen afhænger af patientens individuelle omstændigheder.

*Voksne (over 18 år)*

Dosis i starten af behandlingen er 5 mg buspironhydrochlorid tre gange dagligt og kan øges hver anden til tredje dag.

Om nødvendigt kan den daglige dosis øges til 20‑30 mg buspironhydrochlorid fordelt på flere individuelle doser.

Der bør ikke tages mere end 60 mg buspironhydrochlorid om dagen.

Enkeltdoser bør ikke overstige 30 mg buspironhydrochlorid.

Hvis buspiron administreres sammen med en potent CYP3A4-hæmmer, skal startdosen reduceres og kun øges gradvist efter lægelig vurdering (se pkt. 4.5). Buripal fås imidlertid ikke i tabletstyrken 2,5 mg. For at opnå en dosis på 2,5 mg skal der anvendes andre velegnede lægemidler med buspiron.

Grapefrugtsaft øger plasmakoncentrationen af buspiron. Patienter, der tager buspiron, skal undgå at indtage store mængder grapefrugtsaft (se pkt. 4.5).

Som følge af virkningens latenstid bør patienterne informeres om, at de ikke kan forvente en virkning med det samme.

Hvis der ikke er nogen symptomforbedring efter 4‑8 uger, bør behandlingen med buspiron revurderes. Behandlingens gunstige virkning og dosis bør revurderes med jævne mellemrum (se pkt. 4.4).

*Særlige patientgrupper*

*Nedsat nyrefunktion*

Hos patienter med nedsat nyrefunktion (kreatininclearance 20‑49 ml/min/1,72 m2) bør buspiron administreres med forsigtighed og i en lav dosis to gange dagligt. Patientens respons og symptomer bør vurderes nøje, før der foretages en eventuel dosisøgning. Buspiron bør ikke administreres til patienter med kreatininclearance < 20 ml/min/1,72 m2, især ikke hos patienter med anuri, eftersom der kan forekomme øgede niveauer af buspiron og dets metabolitter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Buspiron bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat leverfunktion, og den individuelle dosering skal titreres med omhu for at reducere risikoen for potentielle centrale bivirkninger som følge af høje maksimumkoncentrationer af buspiron. Dosisøgninger bør overvejes nøje og først efter 4‑5 dages erfaring med den foregående dosis (se pkt. 4.4 og 5.2).

Buspiron er kontraindiceret hos patienter med svært nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Alder og køn*

De nuværende data understøtter ikke ændringer i patientens dosisregime på baggrund af alder eller køn.

*Pædiatriske patienter*

Buspiron bør ikke anvendes hos børn og unge under 18 år, da buspirons sikkerhed og virkning ikke er klarlagt i denne aldersgruppe (se pkt. 5.1 og 4.2).

Administration

Tabletterne skal synkes med væske. Mad øger buspirons biotilgængelighed. Buspiron skal konsekvent tages sammen med eller uden mad og på samme tidspunkt hver dag.

**4.3 Kontraindikationer**

Buspiron bør ikke administreres i tilfælde af:

* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.
* akut snævervinklet glaukom
* *myasthenia gravis*
* epilepsi
* akut forgiftning forårsaget af alkohol, hypnotika, analgetika eller antipsykotika
* svært nedsat leverfunktion
* svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 20 ml/min/1,72 m2).

**4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Bemærk

Ikke alle angsttilstande kræver medicinsk behandling. De kan også skyldes fysisk eller psykisk sygdom og kan nogle gange kureres med målrettet behandling af den underliggende sygdom.

I kliniske og eksperimentelle studier har der ikke været nogen tegn på, at buspiron forårsager en risiko for udvikling af tilvænning eller afhængighed. Ikke desto mindre bør administration af lægemidlet monitoreres på passende vis, indtil der opnås yderligere klinisk erfaring. Buspiron bør anvendes med forsigtighed hos patienter med stofafhængighed.

Buspiron bør anvendes med forsigtighed hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion (se pkt. 4.2).

Buspiron ikke har krydstolerance med benzodiazepiner og andre sedativa/hypnotika og vil derfor ikke forhindre de abstinenssymptomer, der ofte forekommer ved seponering af sådanne præparater.

Derfor skal sådanne lægemidler seponeres gradvist, før der iværksættes behandling med buspiron. Dette er især relevant hos patienter, der har taget et lægemiddel med beroligende virkning på CNS igennem længere tid. Nøje observation anbefales ved brug af buspiron hos patienter med krampeanfald i anamnesen.

Der er indberettet enkeltstående tilfælde af krampeanfald ved samtidig indtagelse af buspiron og SSRI’er (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af buspiron og MAO-hæmmere frarådes som følge af risikoen for hypertensive reaktioner (se pkt. 4.5).

Samtidig brug af buspiron og andre lægemidler med virkning på CNS bør ske med forsigtighed (se pkt. 4.5)

Hvis langvarig medicinsk behandling er nødvendig, skal den monitoreres tæt. Behovet for fortsat behandling skal jævnligt revurderes ved at seponere behandlingen efter en længere periode (flere måneder).

Psyko- og socioterapeutiske tiltag bør ikke negligeres under behandlingen med buspiron. Eftersom buspirons virkningsmekaniske ikke er fuldt belyst, er det ikke muligt at forudsige de langsigtede toksiske virkninger på centralnervesystemet eller andre kropssystemer. Der er kun udført kontrollerede kliniske studier med buspiron over en periode på seks måneder.

Pædiatrisk population

Buspiron bør ikke anvendes hos børn og unge under 18 år, da sikkerheden og virkningen ikke er klarlagt i denne aldersgruppe (se pkt. 5.1 og 5.2).

Hjælpestoffer

Buripal indeholder lactose. Bør ikke anvendes til patienter med hereditær galactoseintolerans, total lactasemangel eller glucose/galactosemalabsorption.

Dette lægemiddel indeholder mindre end 1 mmol (23 mg) natrium pr. tablet, dvs. det er i det væsentlige natriumfrit.

**4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der er utilstrækkelige data vedrørende samtidig brug af andre anxiolytika/sedativa og andre centralt virkende midler (f.eks. antipsykotika og antidepressiva) såvel som antihypertensiva, antidiabetika, antikoagulantia, kontraceptiva og hjerteglykosider. Derfor bør samtidig brug af buspiron og sådanne lægemidler monitoreres nøje.

Andre lægemidlers indvirkning på buspiron

*Samtidig brug frarådes*

*MAO-hæmmere*

Samtidig administration af MAO-hæmmere kan forårsage blodtryksstigninger. Samtidig administration af MAO-hæmmere og buspiron er derfor frarådet (se pkt. 4.4).

*Erythromycin*

Samtidig administration af buspironhydrochlorid (10 mg som enkeltdosis) og erythromycin (1,5 g én gang dagligt i fire dage) hos raske frivillige øgede plasmakoncentrationen af buspiron (5-foldig stigning i Cmax og 6-foldig stigning i AUC), sandsynligvis på grund af CYP3A4-hæmning. Hvis buspiron og erythromycin skal anvendes samtidig, anbefales det at anvende en lav dosis af buspironhydrochlorid (f.eks. 2,5 mg to gange dagligt). Efterfølgende dosisjusteringer af begge lægemidler bør baseres på klinisk respons.

*Itraconazol*

Samtidig administration af buspironhydrochlorid (10 mg som enkeltdosis) og itraconazol (200 mg én gang dagligt i fire dage) hos raske frivillige øgede plasmakoncentrationen af buspiron (13-foldig stigning i Cmax og 19-foldig stigning i AUC), sandsynligvis på grund af CYP3A4-hæmning. Hvis buspiron og itraconazol skal anvendes samtidig, anbefales det at anvende en lav dosis af buspironhydrochlorid (f.eks. 2,5 mg én gang dagligt). Efterfølgende dosisjusteringer af begge lægemidler bør baseres på klinisk respons.

*Kombinationer, der kræver forsigtighed*

*Diltiazem*

Samtidig administration af buspironhydrochlorid (10 mg som enkeltdosis) og diltiazem (60 mg tre gange dagligt) hos raske frivillige øgede plasmakoncentrationen af buspiron (5,3-foldig stigning i Cmax og 4-foldig stigning i AUC), sandsynligvis på grund af hæmning af første-passage-metabolismen via CYP3A4. Samtidig administration af buspiron og diltiazem kan øge buspirons virkning og toksicitet. Efterfølgende dosisjusteringer af begge lægemidler bør baseres på klinisk respons.

*Verapamil*

Samtidig administration af buspironhydrochlorid (10 mg som enkeltdosis) og verapamil (80 mg tre gange dagligt) hos raske frivillige øgede plasmakoncentrationen af buspiron (3,4-foldig stigning i Cmax og AUC), sandsynligvis på grund af hæmning af første-passage-metabolismen via CYP3A4. Samtidig administration af buspiron og verapamil kan øge buspirons virkning og toksicitet. Efterfølgende dosisjusteringer af begge lægemidler bør baseres på klinisk respons.

*Rifampicin*

Rifampicin inducerer metabolisme af buspiron via CYP3A4. Samtidig administration af buspironhydrochlorid (30 mg som enkeltdosis) og rifampicin (600 mg én gang dagligt i 5 dage) hos raske frivillige reducerede buspirons plasmakoncentration (fald på 84 % i Cmax og fald på 90 % i AUC) og farmakodynamiske virkning.

*Kombinationer, der kræver overvejelser*

*SSRI’er*

Samtidig brug af buspiron og selektive serotoningenoptagshæmmere (SSRI’er) er blevet undersøgt i en række kliniske studier hos over 300.000 patienter. Selvom der ikke blev set nogen svære toksiciteter, var der sjældne tilfælde af krampeanfald hos patienter, der fik samtidig behandling med SSRI’er og buspiron.

I forbindelse med regelmæssig klinisk brug er der indberettet enkeltstående tilfælde af krampeanfald hos patienter, der fik kombinationsbehandling med buspiron og SSRI’er.

Buspiron bør anvendes med forsigtighed i kombination med serotonerge lægemidler (herunder MAO-hæmmere, L-tryptophan, triptaner, tramadol, buprenorphin, linezolid, SSRI’er, lithium og perikon), da der er enkeltstående indberetninger af serotoninsyndrom hos patienter, der fik samtidig SSRI-behandling. Hvis der opstår mistanke om denne tilstand, bør buspiron straks seponeres, og der bør iværksættes understøttende symptomatisk behandling.

*Nefazodon*

Samtidig administration af buspironhydrochlorid (2,5 eller 5 mg to gange dagligt) og nefazodon (250 mg to gange dagligt) hos raske frivillige resulterede i markante stigninger i plasmakoncentrationen af buspiron (op til 20-foldig stigning i Cmax og op til 50-foldig stigning i AUC) og statistisk signifikante fald (cirka 50 %) i plasmakoncentrationen af buspironmetabolitten 1-pyrimidinylpiperazin, sandsynligvis på grund af CYP3A4-hæmning. Ved doser på 5 mg buspironhydrochlorid to gange dagligt blev der set lette stigninger i AUC for nefazodon (23 %) og dets metabolitter hydroxynefazodon (HO-NEF) (17 %) og mCPP (9 %). Der blev set lette stigninger i Cmax for nefazodon (8 %) og dets metabolit HO‑NEF (11 %).

Bivirkningsprofilen var den samme hos de forsøgsdeltagere, der fik 2,5 mg buspironhydrochlorid to gange dagligt og 250 mg nefazodon to gange dagligt, og hos de forsøgsdeltagere, der fik et af lægemidlerne alene. De forsøgsdeltagere, der fik 5 mg buspironhydrochlorid to gange dagligt og 250 mg nefazodon to gange dagligt, oplevede bivirkninger såsom omtumlethed, asteni, svimmelhed og døsighed. Det anbefales at reducere buspirondosen ved samtidig administration af nefazodon. Efterfølgende dosisjusteringer af begge lægemidler bør baseres på klinisk respons.

*Grapefrugtsaft*

Samtidig administration af buspironhydrochlorid 10 mg og grapefrugtsaft (dobbelt styrke 200 ml i 2 dage) hos raske frivillige øgede plasmakoncentrationen af buspiron (4,3-foldig stigning i Cmax og 9,2-foldig stigning i AUC). Patienter, der tager buspiron, skal undgå at indtage store mængder grapefrugtsaft.

*Andre CYP3A4-hæmmere og -induktorer*

Buspiron bør anvendes med forsigtighed og i en lav dosis ved samtidig administration af en potent CYP3A4-hæmmer. Ved samtidig brug af en potent CYP3A4-induktor, f.eks. phenobarbital, phenytoin, carbamazepin eller perikon, kan det være nødvendigt at justere buspirondosen for at opretholde den anxiolytiske virkning af buspiron.

*Fluvoxamin*

Der er set en fordobling af plasmakoncentrationen af buspiron ved kortvarig behandling med fluvoxamin og buspiron i forhold til monoterapi med buspiron.

*Trazodon*

Samtidig administration af trazodon medførte en 3‑6-foldig stigning i ALAT hos visse patienter.

*Cimetidin*

Ved samtidig brug af buspiron og cimetidin er der set en let stigning i buspironmetabolitten 1-(2-pyrimidinyl)-piperazin. Som følge af buspirons høje proteinbindingsgrad (cirka 95 %) bør der udvises forsigtighed ved samtidig administration af lægemidler med høj proteinbinding.

Baclofen, lofexidin, nabilon og antihistaminer kan forstærke den sedative virkning.

Buspirons indvirkning på andre lægemidler

*Diazepam*

Efter tilføjelse af buspiron til et dosisregime med diazepam blev der ikke set nogen statistisk signifikante forskelle i de farmakokinetiske parametre ved steady-state (Cmax, AUC og Cmin) for diazepam, men der blev set stigninger på cirka 15 % for nordiazepam samt mindre alvorlige kliniske bivirkninger (svimmelhed, hovedpine og kvalme).

*Haloperidol*

Samtidig administration af haloperidol og buspiron kan øge serumniveauet af haloperidol.

*Digoxin*

Hos mennesker har buspiron en plasmaproteinbindingsgrad på cirka 95 %. *In vitro* medfører buspiron ingen fortrængning af tæt bundne lægemidler (dvs. warfarin) fra serumproteiner. *In vitro* kan buspiron imidlertid fortrænge lægemidler med mindre fast proteinbinding, såsom digoxin. Den kliniske betydning af denne egenskab er ukendt.

*Warfarin*

Der er indberetninger om forlænget protrombintid efter tilføjelse af buspiron til et behandlingsregime indeholdende warfarin.

*Andre CNS-hæmmende midler*

Buspirons sedative virkning kan forstærkes ved samtidig brug af andre CNS-hæmmende midler. Derfor bør samtidig brug af buspiron og CNS-hæmmende lægemidler monitoreres nøje.

Buspirons sedative virkning kan forstærkes ved samtidig indtagelse af alkohol. Derfor bør samtidig indtagelse af alkohol undgås.

**4.6 Fertilitet, graviditet og amning**

Graviditet

I nogle dyreforsøg havde store buspirondoser i drægtighedsperioden negativ indvirkning på overlevelsen og på fødsels- og fravænningsvægten, men ingen indvirkning på fosterudviklingen. Eftersom relevansen af dette fund hos mennesker ikke er blevet klarlagt, bør buspiron kun anvendes under graviditet, hvis det er klart nødvendigt.

Amning

Der er påvist udskillelse af buspiron (metabolit) i mælk i de tilgængelige toksikologiske data fra dyr (se yderligere oplysninger i pkt. 5.3). En risiko for ammede spædbørn kan ikke udelukkes. Amning bør derfor ophøre under behandlingen med buspiron.

Fertilitet

Der foreligger ingen fertilitetsdata.

**4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner**

Ikke mærkning.

Det kan ikke udelukkes, at buspiron påvirker reaktionsevnen i en sådan grad, at det har indvirkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner, især i starten af behandlingen og efter dosisændringer, men også ved normal brug.

Det er påvist i studier, at buspiron har mindre sedativ virkning end andre anxiolytika, eftersom det ikke forårsager nogen signifikant psykomotorisk funktionsnedsættelse. Det er imidlertid ikke muligt at forudsige lægemidlets virkning på den enkelte patients centralnervesystem. Derfor skal patienterne advares mod at føre motorkøretøj og betjene komplekse maskiner, indtil de er relativt sikre på, at buspiron ikke nedsætter deres evne dertil.

**4.8 Bivirkninger**

Der er anvendt følgende hyppighedskategorier til klassificering af bivirkninger:

Meget almindelig (≥ 1/10)

Almindelig (≥ 1/100 til < 1/10)

Ikke almindelig (≥ 1/1 000 til < 1/100)

Sjælden (≥ 1/10 000 til <1/1 000)

Meget sjælden (<1/10 000)

Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

*Blod og lymfesystem*

Sjælden: ændringer i blodtal (eosinofili, leukopeni, trombocytopeni), blødningsforstyrrelser

*Immunsystemet*

Sjælden: allergiske reaktioner

*Det endokrine system*

Sjælden: thyreoideadysfunktion

*Metabolisme og ernæring*

Ikke almindelig: øget appetit, anoreksi, vægtøgning, vægttab

*Psykiske forstyrrelser*

Almindelig: mareridt, insomni, nervøsitet, agitation, vrede, fjendtlighed, forvirring, depression

Ikke almindelig: depersonalisation, eufori, dysfori, bevægelsestrang, angst, tab af interesse, associationsforstyrrelser, hallucinationer, selvmordstanker

Sjælden: humørsvingninger, klaustrofobi, psykose, alkoholmisbrug

*Nervesystemet*

Almindelig: hovedpine, døsighed, svimmelhed, omtumlethed, nedsat koncentrationsevne

Ikke almindelig: følelsesløshed, føleforstyrrelser (f.eks. snurren eller prikken), koordinationstab, tremor, krampeanfald, summen i hovedet, ændringer i smagssans, savlen

Sjælden: ekstrapyramidale symptomer, herunder tidlig og sen dyskinesi, dystoni og rigiditet, parkinsonisme, akatisi, rastløse ben, langsommere reaktionstid, ufrivillige bevægelser, stupor, sløret tale, forbigående hukommelsesproblemer, serotoninsyndrom, stemmetab

*Øjne*

Almindelig: sløret syn

Ikke almindelig: røde øjne, kløende øjne, konjunktivitis

Sjælden: øjensmerter, fotofobi, fornemmelse af tryk på øjnene, tunnelsyn

*Øre og labyrint*

Almindelig: tinnitus

Ikke almindelig: hyperakusi

*Hjerte*

Almindelig: uspecifikke brystsmerter

Ikke almindelig: takykardi/palpitationer

Sjælden: hjertesvigt, hjerteanfald, kardiomyopati, bradykardi

*Vaskulære sygdomme*

Ikke almindelig: korte episoder med besvimelse, hypo- eller hypertension

Sjælden: cerebrale blodstrømningsforstyrrelser

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Almindelig: ondt i halsen, tilstoppet næse

Ikke almindelig: signifikant forøget vejrtrækningsfrekvens, kortåndethed, trykken for brystet, ændret lugtesans

Sjælden: næseblødning

*Mave-tarm-kanalen*

Almindelig: kvalme, mundtørhed, gastrointestinale symptomer, diarré

Ikke almindelig: rektal blødning, obstipation, flatulens, irritabel tyktarm, opkastning

Sjælden: brændende tunge, hikke

*Lever og galdeveje*

Ikke almindelig: øgede leverenzymer

*Hud og subkutane væv*

Ikke almindelig: urticaria, blussen, tendens til blå mærker, hårtab, tør hud, eksem, vesikler

Sjælden: små blødninger i huden, acne, tyndere negle

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Ikke almindelig: muskelkramper, muskelsmerter, muskelspænding, ledsmerter

Sjælden: muskelsvaghed

*Nyrer og urinveje*

Ikke almindelig: symptomer fra nedre urinveje

Sjælden: enurese, nykturi

*Det reproduktive system og mammae*

Ikke almindelig: menstruationsforstyrrelser, nedsat eller øget libido

Sjælden: amenorré, underlivsbetændelse, ejakulationsforstyrrelser, impotens, galaktorré, gynækomasti

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Almindelig: svaghed

Ikke almindelig: feber, utilpashed, træthed, øget svedtendens, svedige hænder, ødem, ansigtsødem

Sjælden: kuldeintolerans

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via:

Lægemiddelstyrelsen

Axel Heides Gade 1

DK-2300 København S

Websted: www.meldenbivirkning.dk

**4.9 Overdosering**

Symptomer

Der er primært set følgende symptomer: kvalme, opkastning, svimmelhed, træthed, pupilforsnævring og mavegener. Selv ved daglige doser op til 2.400 mg hos mennesker er der ikke set nogen alvorlige komplikationer.

Behandling

Udover generel symptomatisk behandling bør der straks udføres ventrikeltømning i tilfælde af forgiftning. Som det altid gælder ved overdosering, bør vejrtrækning, puls og blodtryk monitoreres. Der findes ingen specifik antidot. Buspiron fjernes ikke ved hæmodialyse, hvorimod metabolitten 1‑PP fjernes delvist ved hæmodialyse.

**4.10 Udlevering**

A

**5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**

**5.1 Farmakodynamiske egenskaber**

Farmakoterapeutisk klassifikation: Psykoleptika; azaspirodecanedion-derivater, ATC-kode: N05BE01.

Buspiron repræsenterer det første anxiolytikum i klassen af aktive stoffer, der kaldes azapironer. Disse stoffer er hverken kemisk eller farmakologisk beslægtet med benzodiazepiner, barbiturater eller andre psykotropika.

Buspiron er en komplet agonist for præsynaptiske 5‑hydroxytryptamin type 1A-receptorer og en partiel agonist for postsynaptiske 5‑hydroxytryptamin type 1A-receptorer i CNS.

De adaptive moduleringer af 5‑HT-neurotransmissionen spiller tilsyneladende en central rolle for buspirons anxiolytiske virkning efter gentagen administration, hvilket er årsagen til, at virkningen først indtræder efter 2‑4 uger.

Buspironmetabolitten 1‑[2‑pyrimidinyl]-piperazin (1‑PP) er en potent α2‑antagonist og har derfor en indvirkning på det noradrenerge system, som kan være forbundet med psykostimulerende og antidepressive virkninger.

Forebyggelse eller håndtering af stressudløste adfærdsforstyrrelser kan muligvis betragtes som de fundamentale egenskaber ved buspiron og andre 5‑HT1A-agonister. I en række prækliniske studier havde buspiron egenskaber, som er karakteristiske for anxiolytika og antidepressiva.

Buspiron og 1‑PP interagerer ikke med GABA-benzodiazepin-receptorkomplekset. I modsætning til benzodiazepiner blev der ikke set tegn på hypnotisk-sederende, muskelafslappende, krampestillende eller alkoholmisbrugs-/afhængighedsskabende virkninger med buspiron. I modsætning til benzodiazepiner er det usandsynligt, at der opstår seponeringssymptomer eller hurtig rebound af angstsymptomer efter seponering af buspiron.

Pædiatrisk population

I placebokontrollerede studier, hvor 334 patienter blev behandlet med buspiron i op til seks uger, blev buspiron i de anbefalede doser til voksne ikke påvist at være en effektiv behandling for generaliserede angsttilstande hos patienter under 18 år.

**5.2 Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Buspiron absorberes hurtigt hos mennesker efter oral administration, men lægemidlet gennemgår omfattende førstepassage-metabolisme, og kun omkring 4 % af dosen når det systemiske kredsløb. De maksimale plasmaniveauer opnås i løbet af 60‑90 minutter, og eksponeringen er påvist at være lineær med den administrerede dosis i hele det terapeutiske interval. Efter gentagen dosering bliver der opnået steady state-plasmakoncentrationer i løbet af 2 dage. Buspirons biotilgængelighed fordobles ved indtagelse sammen med mad.

Fordeling

Buspiron har en plasmaproteinbinding på over 95 %.

Biotransformation

Buspiron metaboliseres primært via oxidation. Der bliver dannet adskillige hydroxylerede derivater og én farmakologisk aktiv metabolit, 1‑pyrimidinylpiperazin (1‑PP).

Elimination

Clearance efter intravenøs administration er 1,7 l/time/kg. Halveringstiden er 2-11 timer. Cirka 50 % af buspiron udskilles via urinen i løbet af 24 timer. Buspiron udskilles også via fæces. Kun 0,1 % udskilles uomdannet i urinen.

Særlige populationer

Der var ingen signifikante alders- eller kønsrelaterede forskelle i buspirons farmakokinetik.

Nedsat nyrefunktion

Forsøgsdeltagere med nedsat nyrefunktion havde let forøgede blodniveauer af buspiron og dets metabolit 1-pyrimidin/piperazin (1-PP).

Nedsat leverfunktion

Eliminationsevnen var nedsat hos patienter med nedsat leverfunktion. Der er målt op til 20 gange højere buspironniveauer i plasma hos patienter med svært nedsat leverfunktion i forhold til patienter med normal leverfunktion.

**5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata**

I studier med forskellige dyrearter blev der påvist moderat akut toksicitet af buspironhydrochlorid. LD50 efter oral behandling var 330‑660 mg/kg legemsvægt hos rotter, 200‑420 mg/kg legemsvægt hos mus, cirka 300 mg/kg legemsvægt hos hunde og cirka 350 mg/kg legemsvægt hos aber. Død indtrådte oftest umiddelbart efter administration af lægemidlet og var ledsaget af tonisk-kloniske anfald, legemsstivhed og andre tegn på CNS-toksicitet.

I studier af toksicitet efter gentagen oral administration af buspironhydrochlorid hos rotter (op til 160 mg/kg legemsvægt/dag) og mus (op til 200 mg/kg legemsvægt/dag) blev der set dosisrelateret vægttab. Der blev undertiden set tremor, hyperventilation og takykardi hos rotter, og der blev set amyloidaflejringer i nyrer og testikelvæv (op til testikelatrofi) og i mave-tarm-kanalen hos mus.

Efter gentagen oral administration af buspiron hos aber blev der rapporteret om dosisafhængig mortalitet (> 50 % ved 100 mg/kg legemsvægt/dag buspironhydrochlorid) og CNS-toksicitet, herunder tremor, hypoaktivitet, katatoni, sedering og abnorme tyggebevægelser.

Der blev ikke set organspecifikke toksiske forandringer.

I reproduktionstoksicitetsstudier hos rotter og kaniner blev der ikke set tegn på teratogene eller føtotoksiske virkninger af buspiron. Buspiron (metabolit) blev udskilt i mælken hos diegivende rotter.

Der blev ikke set tegn på mutagene eller genotoksiske virkninger i *in vitro- og* *in vivo-*studier.

I langvarige studier blev der ikke set tegn på karcinogene virkninger ved administration af buspironhydrochlorid hos rotter (op til 160 mg/kg legemsvægt/dag i 2 år) og mus (op til 200 mg/kg legemsvægt/dag i 18 måneder).

**6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**

**6.1 Hjælpestoffer**

Cellulose, mikrokrystallinsk E460

Lactosemonohydrat

Natriumstivelsesglycolat

Silica, kolloid vandfri

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

2 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Der er ingen særlige krav vedrørende opbevaringstemperaturer for dette lægemiddel.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

**6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser**

Blister af PVC/PVDC/Alu: 20, 30, 50, 60, 90 og 100 tabletter.

Beholder af HDPE med børnesikret lukke af polypropylen: 100 og 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering**

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

2care4 Generics ApS

Stenhuggervej 12-14

6710 Esbjerg V

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)**

5 mg: 69005

10 mg: 69006

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

17. september 2024

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

-