

21. april 2021

**PRODUKTRESUMÉ**

**for**

**Buspirone "Orion", tabletter**

1. **D.SP.NR.**

27560

1. **LÆGEMIDLETS NAVN**

Buspirone "Orion"

1. **KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING**

Hver tablet indeholder 5 eller 10 mg buspironhydrochlorid.

Hjælpestof(fer) med kendt effekt

5 mg tablet: Hver tablet indeholder 59,5 mg lactose (som monohydrat).

10 mg tablet: Hver tablet indeholder 118,9 mg lactose (som monohydrat).

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

1. **LÆGEMIDDELFORM**

Tabletter

5 mg tablet:

Hvide eller næsten hvide, ovale tabletter mærket med ’ORN 30’ på den ene side og en delekærv på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

10 mg tablet:

Hvide eller næsten hvide, ovale tabletter mærket med ’ORN 31’ på den ene side og en delekærv på den anden side.

Tabletten kan deles i to lige store doser.

1. **KLINISKE OPLYSNINGER**
   1. **Terapeutiske indikationer**

Indikeret til symptomatisk behandling af klinisk relevante angsttilstande med følgende kardinalsymptomer: angst, agitation, anspændthed.

* 1. **Dosering og indgivelsesmåde**

Dosering

Dosis anhænger af patientens individuelle omstændigheder.

*Voksne (over 18 år)*

Behandlingen indledes med 5 mg buspironhydrochlorid 3 gange daglig. Dosis kan øges hver 2. til 3. dag.

Om nødvendigt, kan dosis øges op til 20-30 mg buspironhydrochlorid fordelt på flere individuelle doser.

Den maksimale daglige dosis af buspironhydrochlorid er 60 mg.

En enkeltdosis på 30 mg buspironhydrochlorid bør ikke overstiges.

Hvis buspiron administreres sammen med en potent CYP3A4-hæmmer, bør startdosis nedsættes og dosis bør kun øges gradvist efter medicinsk evaluering (se pkt. 4.5).

Grapefrugtjuice øger plasmakoncentrationen af buspiron. Patienter, som tager buspiron, bør undgå at indtage store mængder grapefrugtjuice (se pkt. 4.5).

Grundet forsinket virkning skal patienterne ikke forvente, at buspiron virker med det samme.

Hvis symptomerne ikke er forbedret inden for 4-8 uger, bør behandling med buspiron genovervejes. Behandlingsfordele og dosering bør genovervejes regelmæssigt (se pkt. 4.4).

*Særlige patientgrupper*

*Nedsat nyrefunktion*

Det anbefales, at buspiron administreres med forsigtighed og ved lav dosis 2 gange daglig til patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance 20-49 ml/min/1,72 m2). Virkningen og symptomerne hos patienten bør evalueres omhyggeligt, før en eventuel øgning af dosis initieres. Buspiron bør ikke administreres til patienter, som har en kreatinin clearance på < 20 ml/min/1,72 m2, og især ikke til anuretiske patienter, da der kan opstå forøgede niveauer af buspiron og dets metabolitter (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

*Nedsat leverfunktion*

Det anbefales, at buspiron administreres med forsigtighed til patienter med nedsat leverfunktion. Individuel dosis bør titreres forsigtigt for at nedsætte risiko for bivirkninger relateret til CNS, som kan forekomme på grund af høje maksimumkoncentrationer af buspiron. Øgning af dosis bør overvejes nøje og bør først initieres 4-5 dage efter evaluering af den tidligere dosis (se pkt. 4.4 og 5.2). Buspiron er kontraindiceret til patienter med alvorligt nedsat leverfunktion (se pkt. 4.3).

*Alder og køn*

Gældende data tyder ikke på, at der bør initieres dosisændringer i forhold til patientens alder og køn.

*Pædiatrisk population*

Buspirone "Orion" bør ikke anvendes til børn og unge under 18 år, da sikkerhed og virkning hos denne aldersgruppe ikke er klarlagt (se pkt. 5.1 og 5.2).

Administration

Buspirone "Orion" tabletter kan deles i to lige store doser. Tabletterne skal sluges sammen med væske. Buspirons biotilgængelighed øges ved samtidig fødeindtagelse. Buspiron bør tages hver dag på samme tidspunkt. Skal tages konsistent hver dag enten alene eller i forbindelse med et måltid.

* 1. **Kontraindikationer**

Buspiron bør ikke administreres ved:

* overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1
* akut vinkel-lukket glaukom
* *myastenia gravis*
* epilepsi
* akut forgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika eller antipsykotika
* alvorligt nedsat leverfunktion
* alvorligt nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance < 20 ml/min/1,72 m2).
  1. **Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen**

Bemærk

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

I kliniske og eksperimentelle studier er der ikke fundet tegn på, at buspiron er vanedannende eller medfører risiko for afhængighed. Ikke desto mindre bør administreringen af buspiron monitoreres med henblik på dette, indtil der er opnået yderligere klinisk erfaring. Buspiron bør anvendes med forsigtighed til patienter med stofafhængighed.

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

Da buspiron ikke har krydstolerance med benzodiazepiner eller andre sedativa/hypnotika, vil det ikke blokere de abstinenssymptomer, der ofte forekommer ved behandlingsophør med disse præparater. Før behandlingen med buspiron initieres, bør disse lægemidler derfor seponeres gradvist. Dette er af særlig relevans for patienter, som har taget CNS-depressanter gennem længere tid. Der anbefales nøje overvågning ved brug af buspiron til patienter med krampeanfald i anamnesen.

I enkelte tilfælde blev der rapporteret om krampeanfald, når buspiron og SSRI-præparater blev administreret samtidigt (se pkt. 4.5).

Kombinationen af buspiron og MAO-hæmmere anbefales ikke på grund af risikoen for hypertensive reaktioner (se pkt. 4.5).

Der bør udvises forsigtighed ved samtidig anvendelse af buspiron og andre CNS-aktive lægemidler (se pkt. 4.5).

Hvis langtidsbehandling er nødvendig, bør denne overvåges nøje. Behovet for fortsat behandlingen bør evalueres med jævne mellemrum ved seponering af behandlingen over en længere periode (adskillige måneder).

Psyko- og socioterapeutiske tiltag bør ikke forsømmes under behandlingen med buspiron.

Da virkningsmekanismen af buspiron ikke kendes fuldstændigt, kan den toksiske langtidspåvirkning af CNS eller andre systemorganklasser ikke forudsiges. Der er kun udført 6 måneders kontrollerede kliniske studier med buspiron.

Pædiatrisk population

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

Hjælpestoffer

Buspirone "Orion" 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.

* 1. **Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion**

Der findes ikke tilstrækkelige data omhandlende samtidig anvendelse af buspiron og andre anxiolytika/sedativa samt andre stoffer, som påvirker CNS (f.eks. antipsykotika og antidepressiva), såvel som antihypertensiva, antidiabetika, antikoagulantia, kontraceptiva og hjerteglykosider. Derfor bør samtidig anvendelse af buspiron og disse lægemidler overvåges nøje.

Effekten af andre lægemidler på buspiron

*Samtidig administrering anbefales ikke:*

*MAO-hæmmere*

Samtidig administrering af MAO-hæmmere kan medføre forhøjet blodtryk. Samtidig anvendelse af MAO-hæmmere og buspiron anbefales derfor ikke (se pkt. 4.4).

*Erythromycin*

Samtidig administrering af buspironhydrochlorid (10 mg som enkeltdosis) og erythromycin (1,5 mg en gang daglig i fire dage) hos raske, frivillige forsøgspersoner øgede plasmakoncentrationen af buspiron (Cmax øgedes 5 gange og AUC øgedes 6 gange), sandsynligvis grundet CYP3A4-inhibition. Hvis buspiron og erythromycin skal anvendes samtidigt, anbefales en lav dosis af buspironhydrochlorid (f.eks. 2,5 mg to gange daglig). Efterfølgende dosisjusteringer af buspiron og/eller erythromycin bør baseres på det kliniske respons.

*Itraconazol*

Samtidig administrering af buspironhydrochlorid (10 mg som enkeltdosis) og itraconazol (200 mg en gang daglig i fire dage) hos raske, frivillige forsøgspersoner øgede plasmakoncentrationen af buspiron (Cmax øgedes 13 gange og AUC øgedes 19 gange), sandsynligvis grundet CYP3A4-inhibition. Hvis buspiron og itraconazol skal anvendes samtidigt, anbefales en lav dosis af buspironhydrochlorid (f.eks. 2,5 mg en gang daglig). Efterfølgende dosisjusteringer af buspiron og/eller itraconazol bør baseres på det kliniske respons.

*Forholdsregler ved samtidig administrering*

*Diltiazem*

Samtidig administrering af buspironhydrochlorid (10 mg som enkeltdosis) og diltiazem (60 mg tre gang daglig) hos raske, frivillige forsøgspersoner øgede plasmakoncentrationen af buspiron (Cmax øgedes 5,3 gange og AUC øgedes 4 gange), sandsynligvis grundet CYP3A4-inhibition af first-pass metabolismen. Forøget effekt og øget toksicitet af buspiron kan forekomme, når buspiron administreres samtidigt med diltiazem. Efterfølgende dosisjusteringer af buspiron og/eller diltiazem bør baseres på det kliniske respons.

*Verapamil*

Samtidig administrering af buspironhydrochlorid (10 mg som enkeltdosis) og verapamil (80 mg tre gang daglig) hos raske, frivillige forsøgspersoner øgede plasmakoncentrationen af buspiron (Cmax og AUC øgedes 3,4 gange), sandsynligvis grundet CYP3A4-inhibition af first-pass metabolismen. Forøget effekt og øget toksicitet af buspiron kan forekomme, når buspiron administreres samtidigt med verapamil. Efterfølgende dosisjusteringer af buspiron og/eller verapamil bør baseres på det kliniske respons.

*Rifampicin*

Rifampicin inducerer metabolismen af buspiron via CYP3A4. Samtidig administrering af buspironhydrochlorid (30 mg som enkeltdosis) og rifampicin (600 mg en gang daglig i fem dage) hos raske frivillige forsøgspersoner reducerede plasmakoncentrationen (Cmax reduceredes 84 % og AUC reduceredes 90 %) og den farmakodynamiske effekt af buspiron.

*Hensyn ved samtidig administrering*

*SSRI*

Kombinationen af buspiron og selektive serotoningenoptagelseshæmmere (SSRI) blev undersøgt i flere kliniske studier hos flere end 300.000 patienter. Selvom der ikke blev observeret alvorlig toksicitet, blev der i sjældne tilfælde set krampeanfald hos patienter, der tog SSRI og buspiron samtidigt.

Der er blevet rapporteret enkelte tilfælde af krampeanfald hos patienter i regelmæssig klinisk behandling med buspiron og SSRI samtidigt.

Buspiron bør anvendes med forsigtighed i kombination med serotonerge lægemidler (herunder MAO-hæmmere, L-tryptophan, triptaner, tramadol, buprenorphin, linezolid, SSRI, lithium og perikon), da der er rapporteret om enkelte tilfælde af serotoninsyndrom hos patienter, som samtidig fik SSRI-behandling. Hvis denne tilstand mistænkes, bør behandlingen med buspiron omgående seponeres, og understøttende symptomatisk behandling bør initieres.

*Proteinbinding*

*In vitro* kan buspiron fortrænge mindre stærkt proteinbundne lægemidler, såsom digoxin. Den kliniske relevans af denne egenskab er ukendt.

*Nefazodon*

Samtidig administrering af buspironhydrochlorid (2,5 eller 5 mg to gange daglig) og nefazodon (250 mg to gange daglig) hos raske, frivillige forsøgspersoner resulterede i markant øgede buspironplasmakoncentrationer (Cmax øgedes op til 20 gange og AUC øgedes op til 50 gange), og statistisk signifikante reduktioner (omkring 50 %) i plasmakoncentrationen af buspironhydrochlorid’s metabolit, 1-pyrimidinylpiperazin, sandsynligvis grundet CYP3A4-inhibition. Med en buspironhydrochloriddosis på 5 mg to gange daglig blev der observeret en lille øgning i AUC for nefazodon (23 %) og dets metabolitter hydroxynefazodon (HO-NEF) (17 %) og mCPP (9 %). Der blev observeret en lille øgning i Cmax for nefazodon (8 %) og dets metabolit HO-NEF (11 %).

Bivirkningsprofilen for personer, som fik buspironhydrochlorid 2,5 mg to gange daglig og nefazodon 250 mg to gange daglig, var den samme som for personer, som fik et af de to stoffer som monoterapi. Personer, som fik buspironhydrochlorid 5 mg to gange daglig og nefazodon 250 mg to gange daglig, oplevede bivirkninger, såsom uklarhed, asteni, svimmelhed og somnolens. Det anbefales, at buspirondosis nedsættes ved samtidig administrering af nefazodon. Efterfølgende dosisjusteringer af buspiron og/eller nefazodon bør baseres på det kliniske respons.

*Grapefrugtjuice*

Samtidig administrering af buspironhydrochlorid 10 mg og grapefrugtjuice (dobbeltkoncentreret-200 ml i to dage) hos raske, frivillige forsøgspersoner øgede plasmakoncentrationen af buspiron (Cmax øgedes 4,3 gange og AUC øgedes 9,2 gange). Patienter, som tager buspiron, bør undgå at indtage større mængder grapefrugtjuice.

*Andre CYP3A4-hæmmere og CYP3A4-induktorer*

Ved samtidig administrering af en potent CYP3A4-hæmmer anbefales det med forsigtighed at anvende en lav dosis af buspiron. Ved samtidig administrering af en potent CYP3A4-induktor, f. eks phenobarbital, phenytoin, carbamazepin, perikon, kan det være nødvendig at justere buspirondosis for at opretholde den anxiolytiske virkning.

*Fluvoxamin*

Ved korttidsbehandling med fluvoxamin og buspiron blev der observeret dobbelt så høje plasmakoncentrationer af buspiron som ved monoterapi med buspiron.

*Trazadon*

Samtidig administrering af trazadon viste en øgning af ALAT på 3-6 gange hos nogle patienter.

*Cimetidin*

Samtidig administrering af buspiron og cimetidin har vist en lille øgning i buspirons metabolit, 1-(2-pyrimidinylpiperazin). Grundet buspirons stærke proteinbinding (omkring 95 %) anbefales det, at udvise forsigtighed, når lægemidler med høj proteinbinding administreres samtidigt.

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

*Effekten af buspiron på andre lægemidler*

*Diazepam*

Der blev ikke observeret statistisk signifikante ændringer i diazepams steady-state farmakokinetiske parametre (Cmax, AUC og Cmin) efter tilføjelse af buspiron til diazepams doseringsregime, men der blev observeret stigninger på ca. 15 % for nordiazepam, samt lettere kliniske bivirkninger (svimmelhed, hovedpine og kvalme).

*Haloperidol*

Samtidig administrering af haloperidol og buspiron kan øge serumhaloperidolniveauet.

*Digoxin*

Hos mennesker er ca. 95 % af buspiron i plasma proteinbundet. *In vitro* fortrænger buspiron ikke kraftigt proteinbundne lægemidler (f.eks. warfarin) fra serumproteiner. *In vitro* kan buspiron dog fortrænge lægemidler med mindre kraftige proteinbindinger, såsom digoxin. Den kliniske relevans af denne egenskab er ukendt.

*Warfarin*

Der er rapporteret om øget protrombintid efter tilføjelse af buspiron til et behandlingsregimen, som inkluderer warfarin.

*Andre CNS-depressanter*

Buspirons sedative virkning kan forstærkes, hvis buspiron administreres sammen med andre CNS-depressanter. Derfor bør samtidig anvendelse af buspiron og andre CNS- depressanter overvåges nøje.

Buspirons sedative virkning kan forstærkes, hvis det anvendes sammen med alkohol. Derfor bør samtidig indtagelse af alkohol undgås.

* 1. **Graviditet og amning**

Graviditet

I nogle dyrestudier medførte store doser buspiron under drægtigheden påvirkninger af overlevelse og af fødsels- og fravænningsvægt, selvom den føtale udvikling ikke blev påvirket. Da relevansen af dette fund ikke er klarlagt hos mennesker, bør buspiron kun anvendes på tvingende indikation under graviditet.

Amning

Tilgængelige toksikologiske data i dyr har vist, at buspiron (metabolit) udskilles i modermælken (for yderligere oplysninger se pkt. 5.3). Det kan ikke udelukkes, at der kan være en risiko for det ammende barn. Amning bør derfor ophøre under behandlingen med buspiron.

Fertilitet

Der er ingen tilgængelige fertilitetsdata.

* 1. **Virkninger på evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner**

Ikke mærkning

Det kan ikke udelukkes, at buspiron påvirker reaktionstiden i en sådan grad, at det påvirker evnen til at føre motorkøretøj eller betjene maskiner. Dette forekommer især i starten af behandlingen samt ved dosisændringer, men det kan også forekomme under normal behandling.

Studier har vist, at buspiron har mindre sedativ effekt end andre anxiolytika, hvilket bevirker, at buspiron ikke medfører signifikant psykomotorisk hæmning. Buspirons påvirkning af centralnervesystemet hos den enkelte patient kan dog ikke forudsiges. Derfor bør patienter opfordres til ikke at føre motorkøretøj og betjene komplekse maskiner, før de er rimelig sikre på, at buspiron ikke påvirker deres evne til dette.

* 1. **Bivirkninger**

Hyppigheden af bivirkninger anført nedenfor er defineret som følger:

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 blodtælling (eosinofili, leukopeni, trombocytopeni),

blødninger

*Immunsystemet*

Sjælden: allergiske reaktioner

*Det endokrine system*

Sjælden: thyreoideadysfunktion

*Metabolisme og ernæring*

Ikke almindelig: øget appetit, anoreksi, vægtøgning, vægttab

*Psykiske forstyrrelser*

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

Ikke almindelig: depersonalisering, eufori, dysfori, uimodståelig trang til bevægelse, angst, ligegyldighed, associationsforstyrrelser, hallucinationer, selvmordstanker

Sjælden: Humørsvingninger, klaustrofobi, psykose, alkoholmisbrug

*Nervesystemet*

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

Ikke almindelig: følelsesløshed, føleforstyrrelser (f.eks. sovende/prikkende fornemmelse), tab af koordinationsevne, tremor, krampeanfald, dunken i hovedet, smagsforstyrrelse, savlen,

Sjælden: ekstrapyramidale symptomer herunder tidlig og forsinket dyskinesi, dystoni og rigiditet, parkinsonisme, akatisi, uro i benene (Restless Legs Syndrome), nedsat reaktionstid, ufrivillige bevægelser, sløvhed, sløret tale, forbigående huller i hukommelsen, serotoninsyndrom, tab af stemme

*Øjne*

Almindelig: Sløret syn

Ikke almindelig: Røde øjne, kløende øjne, konjunktivit,

Sjælden: Øjensmerter, fotofobi, følelse af tryk på øjnene, tunnelsyn

*Øre og labyrint*

Almindelig: tinnitus

Ikke almindelig: hyperakusi

*Hjerte*

Almindelig: non-specifikke brystsmerter

Ikke almindelig: takykardi/palpitationer

Sjælden: hjertesvigt, hjerteanfald, kardiomyopati, bradykardi

*Vaskulære sygdomme*

Ikke almindelig: korte besvimelsesanfald, hypo- eller hypertension

Sjælden: cerebrale blodforsyningsforstyrrelser

*Luftveje, thorax og mediastinum*

Almindelig: ondt i halsen, stoppet næse

Ikke almindelig: signifikant øget vejrtrækningsfrekvens, åndenød, trykken i brystet, ændret lugtesans

Sjælden: Næseblod

*Mave-tarm-kanalen*

Almindelig: kvalme, mundtørhed, gastrointestinale symptomer, diarré

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

Sjælden: brændende fornemmelse i tungen, hikke

*Lever og galdeveje*

Ikke almindelig: Forhøjede leverenzymniveauer

*Hud og subkutane væv*

Ikke almindelig: nældefeber, rødmen, øget tendens til at få blå mærker, hårtab, tør hud, eksem, vesicula

Sjælden: små blødninger i huden, akne, skrøbelige negle

*Knogler, led, muskler og bindevæv*

Ikke almindelig: muskelkramper, muskelsmerter, muskelspændinger, ledsmerter

Sjælden: muskelsvaghed

*Nyrer og urinveje*

Ikke almindelig: symptomer i de nedre urinveje

Sjælden: enuresis, nykturi

*Det reproduktive system og mammae*

Ikke almindelig: menstruationsforstyrrelser, nedsat eller øget libido

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

*Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet*

Almindelig: svaghed

Ikke almindelig: feber, almen utilpashed, træthed, svedtendens, fugtige hænder, ødemer, ansigtsødemer

Sjælden: kuldeintolerance

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

2300 København S.

Websted: [www.meldenbivirkning.dk](http://www.meldenbivirkning.dk)

* 1. **Overdosering**

Symptomer

Følgende symptomer er hovedsageligt blevet observeret: kvalme, opkastning, svimmelhed, træthed, pupilsammentrækning og maveproblemer. Selv med daglige doser på op til 2.400 mg hos mennesker blev der ikke observeret alvorlige komplikationer.

Terapeutiske forholdsregler

Ved forgiftning bør der, ud over generel symptomatisk behandling, omgående foretages en ventrikelskylning. Som ved andre tilfælde af overdosering bør vejrtrækning, puls og blodtryk overvåges. Der kendes ingen specifik antidot. Buspiron fjernes ikke ved hæmodialyse, metabolitten 1-PP fjernes delvist ved hæmodialyse.

* 1. **Udlevering**

A

1. **FARMAKOLOGISKE EGENSKABER**
2. **Terapeutisk klassifikation**

ATC-kode: N 05 BE 01. Psykoleptika; azaspirodecanedion-derivater.

* 1. **Farmakodynamiske egenskaber**

Buspiron repræsenterer det første anxiolytika i klassen af aktive stoffer, som kaldes azaspironer. Disse er hverken kemisk eller farmakologisk relateret til benzodiazepiner, barbiturater eller andre psykofarmaka.

Buspiron er en komplet agonist til præsynaptiske 5-hydroxytryptamin type-1A receptorer og en delvis agonist til postsynaptiske 5-hydroxytryptamin type-1A receptorer i CNS.

Den adaptive regulering af 5-HT neurotransmission spiller en vigtig rolle for buspirons anxiolytiske virkning efter gentagne administreringer. Dette bevirker, at virkningen af buspiron først indtræder forsinket og efter 2-4 ugers behandling.

Buspirons metabolit 1-(2-pyrimidinylpiperazin) (1-PP) er en potent α-2-antagonist og har således indflydelse på det noradrenerge system, som har sammenhæng med buspirons psykostimulatoriske og antidepressive virkning.

Forebyggelsen eller behandlingen af stress-inducerede adfærdsforstyrrelser kan betragtes som buspiron og andre 5HT1A-agonisters fundamentale karakteristik. I et antal prækliniske studier viste buspiron egenskaber, som er karakteristiske for anxiolytika og antidepressiva.

Buspiron eller 1-PP interagerer ikke med GABA-benzodiazepin-receptorkomplekset. I modsætning til benzodiazepiner viste buspiron ikke hypnotisk-sedativ, muskelafslappende, krampestillende eller alkoholmisbrugs/vanedannende effekt. I modsætning til benzodiazepiner er det usandsynligt, at der vil forekomme abstinenssymptomer eller hurtig rebound af angstsymptomer efter seponering af buspiron.

Pædiatrisk population

Placebokontrollerede studier, hvor 334 patienter blev behandlet med buspiron i up til 6 uger, har ikke vist, at buspiron i anbefalede doser til voksne er en effektiv behandling mod generaliserede angstlidelser hos børn under 18 år.

* 1. **Farmakokinetiske egenskaber**

Absorption

Efter oral administrering absorberes buspiron hurtigt hos mennesker, dog undergår lægemidlet omfattende first-pass metabolisme, hvor kun 4 % af dosis når den systemiske cirkulation. Maksimale plasmaniveauer nås efter 60 til 90 minutter; disse blev fundet værende lineært relaterede til den administrerede dosis inden for hele det terapeutiske eksponeringsområde.

Distribution

Plasmahalveringstiden er 2-3 timer. Mere end 95 % af det aktive stof i plasma er proteinbundet. *In vitro* displaceres andre proteiner med høj proteinbinding i plasma, såsom phenytoin, propranolol og warfarin, ikke af buspiron ved klinisk relevante buspironkoncentrationer. Ved høje koncentrationer *in vitro* displaceres digoxin af buspiron. Den kliniske relevans af denne observation er ukendt.

Biotransformation

Buspiron metaboliseres primært ved oxidation. Involvering af cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) blev vist *in vitro*. Der blev dannet flere hydroxylerede derivater og to farmakologisk aktive metabolitter, 6-hydroxybuspiron (6-OHB) og 1-pyrimidinylpiperazin (1-PP).

I dyrestudier, som undersøgte det anxiolytiske potentiale, viste 6-OHB samme virkningsprofil som buspiron.

Hos raske, frivillige forsøgspersoner, som fik buspiron oralt, var plasmakoncentrationen af 6-OHB ca. 40 gange højere end for buspiron. Dette leder til en formodning om, at det hovedsageligt er denne metabolit, der bidrager til den kliniske anxiolytiske virkning.

I dyrestudier, som har ført til konklusionen af anxiolytisk potentiale, er aktiviteten af 1-PP ca. 25 % eller mindre sammenlignet med aktiviteten for buspiron.

Elimination

Udskillelse af buspiron og dets metabolitter er ca. 29-63 % via urinen og 18-38 % via fæces. Eliminationen af buspiron er reduceret hos patienter med nedsat lever- eller nyrefunktion. Det var ingen signifikante forskelle i buspirons farmakokinetik i forhold til alder og køn.

Nedsat nyrefunktion

Efter en enkelt administrering til patienter med nedsat nyrefunktion (kreatinin clearance 20-49 ml/min/1,72 m2) blev der observeret en lille øgning i indholdet af buspiron i plasma, uden at halveringstiden blev forlænget. En enkelt administrering til anuretiske patienter medfører en stigning i plasmaniveauet af metabolitten 1-pyrimidinylpiperazin (1-PP). Det blev ikke påvist, at dialyse have indvirkning på hverken buspironniveauet eller 1-PP-niveauet.

Nedsat leverfunktion

Som det kan forventes, når stoffer som buspiron anvendes til patienter med nedsat leverfunktion, blev der påvist reduceret first-pass-effekt. Efter en enkelt administrering til patienter med levercirrhose blev der observeret højere maksimumkoncentrationer af uomdannet buspiron med en øget halveringstid.

Pædiatrisk population

Plasmakoncentrationerne af buspiron og dets aktive metabolit var højere hos pædiatriske patienter sammenlignet med hos voksne, som fik tilsvarende doser.

* 1. **Prækliniske sikkerhedsdata**

I dyrestudier med forskellige dyrearter blev der bestemt en moderat akut toksicitet af buspironhydrochlorid. Efter oral behandling var LD50 330-660 mg/kg BW i rotter, 200-400 mg/kg BW i mus, omkring 300 mg/kg BW i hunde og omkring 350 mg/kg BW i aber.

Død optrådte hyppigst straks efter administration af buspironhydrochlorid og var ledsaget af tonisk-kloniske anfald, legemsstivhed og andre tegn på CNS-toksicitet.

Toksicitetsstudier efter gentagen oral administrering af buspironhydrochlorid i rotter (op til 160 mg/kg BW/d) og mus (op til 200 mg/kg BW/d) viste dosisrelateret vægttab. Der blev i nogle tilfælde set tremor, hyperventilation og takykardi i rotter, og der blev set amyloidaflejringer i nyrerne, testikelvævet (strakte sig til testikelatrofi) og i mave-tarm-kanalen hos mus.

Efter gentagen oral administrering of buspiron i aber blev der rapporteret om dosisafhængig mortalitet (> 50 % ved 100 mg/kg BW/d buspironhydrochlorid) og CNS-toksicitet, herunder tremor, hypoaktivitet, katatoni, sedation og unormale tyggebevægelser.

Der blev ikke observeret organspecifik toksicitet.

Der blev ikke påvist teratogene eller fetotoksiske virkninger af buspiron i rotter og kaniner i reproduktive toksicitetsstudier.

Buspiron viste ingen mutagene eller genotoksiske virkninger *in vitro* og *in vivo.*

Længerevarende studier viste ikke karcinogene virkninger, når buspironhydrochlorid blev administreret til rotter (op til 160 mg/kg BW/d i 2 år) og mus (op til 200 mg/kg BW/d i 18 måneder).

1. **FARMACEUTISKE OPLYSNINGER**
   1. **Hjælpestoffer**

Lactosemonohydrat

Silica, kolloid vandfri

Cellulose, mikrokrystallinsk

Natriumstivelsesglycolat (type A)

Magnesiumstearat

**6.2 Uforligeligheder**

Ikke relevant.

**6.3 Opbevaringstid**

Blister

3 år.

Tabletbeholder

3 år.

Efter åbning: 1 år.

**6.4 Særlige opbevaringsforhold**

Blister

Opbevares i den originale ydre karton for at beskytte mod lys.

* 1. **Emballagetyper og pakningsstørrelser**

PVC/PVDC-aluminium blister

20, 30, 50, 60, 90 eller 100 tabletter.

HDPE-tabletbeholder (60 ml) beholder lukket med et rundt, børnesikret, forseglet PP-skruelåg (diameter 38 mm): 250 tabletter.

Ikke alle pakningsstørrelser er nødvendigvis markedsført.

**6.6 Regler for destruktion og anden håndtering**

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

**7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**

Orion Corporation

Orionintie 1

02200 Espoo

Finland

**Repræsentant**

Orion Pharma A/S

Ørestads Boulevard 73

2300 København S

**8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (NUMRE)**

5 mg: 47852

10 mg: 47853

**9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE**

18. juli 2012

**10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN**

21. april 2021