

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buspiron HCl CF 10 mg , tabletten	RVG 19732	
Buspirone hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-1

Samenvatting van de productkenmerken

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buspiron HCl CF 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITIEVE SAMENSTELLING

Buspiron HCl CF 10 mg, tabletten bevatten per tablet 10 mg buspironhydrochloride.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Witte tot nagenoeg witte, platte, ronde tablet, met aan één zijde een breukgleuf en de opdruk "BU 10".

De tablet kan verdeeld worden in gelijke helften.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Kortdurende behandeling van angstsymptomen.

4.2 Dosering en wijze van toediening

Dosering

De maximale dagelijkse dosering van 60 mg/dag mag niet worden overschreden.

Als buspiron wordt toegediend met een sterke CYP3A4-remmer, dan dient de initiële dosis te worden verlaagd en slechts geleidelijk te worden verhoogd na medische evaluatie (zie rubriek 4.5).

Grapefruitsap verhoogt de plasmaconcentratie van buspiron. Patiënten die buspiron gebruiken moeten het consumeren van grote hoeveelheden grapefruitsap voorkomen.

Volwassenen

De gebruikelijke begindosis bedraagt 5 mg driemaal daags. Deze dosis kan indien noodzakelijk om de twee à drie dagen met 5 mg worden verhoogd, al naar gelang het therapeutisch effect. De gemiddelde dagdosis bedraagt 20 à 30 mg, verdeeld over meerdere giften.

Ouderen

De huidige gegevens leiden niet tot een wijziging van het doseringsschema op basis van leeftijd of geslacht van de patiënt.

Kinderen en adolescenten onder 18 jaar

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: JW/7026/7	Rev. 6.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buspiron HCl CF 10 mg , tabletten	RVG 19732	
Buspirone hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-2

Placebogecontroleerde studies, waarin 334 patiënten werden behandeld met buspiron voor maximaal 6 weken, hebben niet aangetoond dat buspiron met de aanbevolen dosis voor volwassenen een effectieve behandeling is voor gegeneraliseerde angststoornissen bij patiënten jonger dan 18 jaar. De plasmaconcentraties van buspiron en het actieve metaboliet waren hoger bij pediatrische patiënten in vergelijking met volwassenen die equivalente doses kregen.

Nierinsufficiëntie

Na eenmalige toediening aan patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 20-49 ml/min/1,72 m²) wordt een lichte toename van bloedspiegels van buspiron gezien, zonder toename van de halfwaardetijd. Buspiron dient bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden toegediend en een lage dosis, tweemaal daags toegediend, wordt aanbevolen. De respons en de symptomen van de patiënt moeten zorgvuldig geëvalueerd worden voordat tot eventuele dosisverhoging wordt overgegaan. Eenmalige toediening aan anurische patiënten veroorzaakt verhoogde bloedspiegels van de metaboliet 1-pyrimidinylpiperazine (1-PP), waarbij dialyse geen invloed bleek te hebben op de buspironspiegels, noch op die van 1-PP.

Buspiron dient niet te worden toegediend aan patiënten met een creatinine-klaring < 20 ml/min/1,72 m² en zeker niet aan anurische patiënten, daar verhoogde en onbehandelbare spiegels van buspiron en metabolieten kunnen optreden.

Leverinsufficiëntie

Zoals kan worden verwacht, vertonen geneesmiddelen als buspiron bij patiënten met een verminderde leverfunctie een geringer "first-pass effect". Na eenmalige toediening aan patiënten met cirrose werden aanzienlijk hogere maximale concentraties van onveranderd buspiron gemeten, met een toename van de halfwaardetijd.

Buspiron dient bij dergelijke patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt en individuele doseringen moeten zorgvuldig worden getitreerd om de kans op centrale bijwerkingen, die op kunnen treden door hoge maximale concentraties van buspiron, te verminderen.

Toenemende doseringen dienen zorgvuldig te worden overwogen en slechts na 4-5 dagen ervaring met iedere voorgaande dosis.

Wijze van toediening

Voedsel verhoogt de biologische beschikbaarheid van buspiron. Buspiron dient elke dag te worden ingenomen op hetzelfde tijdstip en consequent met of zonder voedsel.

Tabletten heel doorslikken met een half glas water of andere vloeistof.

4.3 Contra-indicaties

Buspiron HCl CF is gecontra-indiceerd bij:

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen
- Ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring <20 ml/min/1,72m²) of ernstige leverinsufficiëntie
- Acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, analgetica en antipsychotica
- Patiënten met epilepsie

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Het is raadzaam de patiënt te instrueren de behandelend arts of apotheker op de hoogte te houden van de medicatie en de veranderingen die zich daarin voordoen.

Verder moet het ontstaan van een zwangerschap of het geven van borstvoeding zo snel mogelijk aan de behandelend arts worden gemeld.

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: JW/7026/7	Rev. 6.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buspiron HCl CF 10 mg , tabletten	RVG 19732	
Buspirone hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-3

Het effect van buspiron bij patiënten met epilepsie in de anamnese is nog niet voldoende onderzocht. Buspiron heeft geen anticonvulsief effect in dierexperimenteel onderzoek. Het gebruik van buspiron bij deze patiënten wordt derhalve niet aanbevolen.

De toediening van buspiron aan een patiënt die een monoamine-oxidaseremmer (MAO-remmers) gebruikt kan een gevaar vormen. Er zijn meldingen geweest van het ontstaan van een verhoogde bloeddruk als buspiron is toegevoegd aan een behandeling met een MAO-remmer. Daarom is het aanbevolen om buspiron niet gelijktijdig te gebruiken met een MAO-remmer.

Buspiron moet met voorzichtigheid worden gebruikt bij patiënten met:

- acuut nauwe-kamerhoekglaucoom
- myasthenia gravis
- drugsverslaving
- lever- of nierinsufficiëntie

Buspiron dient niet als monotherapie gebruikt te worden voor de behandeling van depressie, want het zou de klinische symptomen van depressie kunnen maskeren.

Pediatrische patiënten

De lange termijn veiligheid en effectiviteit van buspiron zijn niet vastgesteld bij personen jonger dan 18 jaar. Buspiron wordt niet aanbevolen bij kinderen en adolescenten (zie rubriek 4.2).

Ontwenningreacties in sedatief/hypnotische/anxiolytische drug-afhankelijke patiënten

Omdat buspiron geen cross-tolerance vertoont met benzodiazepines en andere veel voorkomende sedativa/hypnotica, zal het de ontwenningverschijnselen die vaak worden gezien bij het staken van de behandeling met deze geneesmiddelen niet blokkeren. Daarom is het raadzaam, alvorens de aanvang van de behandeling met buspiron, om het gebruik van deze geneesmiddelen geleidelijk te verminderen en te stoppen en in het bijzonder bij patiënten die een CZS-depressivum chronisch hebben gebruikt.

Misbruik en afhankelijkheid

Buspiron is geen gereguleerde drug. Gebaseerd op studies bij de mens en in dieren zijn er geen aanwijzingen dat buspiron kan leiden tot misbruik of afhankelijkheid. Gevallen van slapeloosheid, angst, agitatie, depersonalisatie en paresthesieën worden gezien bij enkele patiënten na het staken van de therapie.

Toxiciteit op lange termijn

Omdat het werkingsmechanisme niet volledig opgehelderd is, kan de toxiciteit in het CZS of andere orgaansystemen op lange termijn niet worden voorspeld.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per tablet, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interacties

Het gelijktijdig gebruik van buspiron met andere centraal werkende middelen moet worden benaderd met de nodige voorzichtigheid. Clorzepaat in combinatie met buspiron leidt tot sedatie van de patiënt.

Effect van andere middelen op buspiron

Niet aanbevolen combinaties:

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: JW/7026/7	Rev. 6.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buspiron HCl CF 10 mg , tabletten	RVG 19732	
Buspirone hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-4

MAO-remmers: Gelijktijdige toediening van MAO-remmers en buspiron kan leiden tot verhoging van de bloeddruk. Gelijktijdige toediening van MAO-remmers en buspiron wordt daarom niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Erytromycine: Gelijktijdige toediening van buspiron (10 mg als enkelvoudige dosis) en erytromycine (1,5 g eenmaal daags gedurende vier dagen) verhoogde bij gezonde vrijwilligers de plasma concentraties van buspiron (C_{max} 5-voudig en AUC 6-voudig). Als buspiron en erytromycine in combinatie worden gebruikt, dan wordt er een lagere dosis van buspiron (bijvoorbeeld 2,5 mg tweemaal daags) aanbevolen. Latere aanpassingen van de dosis van één van beide geneesmiddelen moet gebaseerd zijn op klinische respons.

Itraconazol: Gelijktijdige toediening van buspiron (10 mg als enkelvoudige dosis) en itraconazol (200 mg eenmaal daags gedurende vier dagen) verhoogde bij gezonde vrijwilligers de plasma concentraties van buspiron (C_{max} 13-voudig en AUC 19-voudig). Als buspiron en itraconazol in combinatie worden gebruikt, dan wordt er een lagere dosis van buspiron (bijvoorbeeld 2,5 mg per dag) aanbevolen. Latere aanpassingen van de dosis van één van beide geneesmiddelen moet gebaseerd zijn op klinische respons.

Combinaties met voorzorgmaatregelen voor het gebruik:

Diltiazem: Gelijktijdige toediening van buspiron (10 mg als enkelvoudige dosis) en diltiazem (60 mg driemaal daags) verhoogde bij gezonde vrijwilligers de plasma concentraties van buspiron (C_{max} 5,3-voudig en AUC 4-voudig). Verbeterde effecten en verhoogde toxiciteit van buspiron zijn mogelijk als buspiron wordt toegediend met diltiazem. Latere aanpassingen van de dosis van één van beide geneesmiddelen moet gebaseerd zijn op klinische respons.

Verapamil: Gelijktijdige toediening van buspiron (10 mg als enkelvoudige dosis) en verapamil (80 mg driemaal daags) verhoogde bij gezonde vrijwilligers de plasma concentraties van buspiron (C_{max} en AUC beide 3,4-voudig). Verbeterde effecten en verhoogde toxiciteit van buspiron zijn mogelijk als buspiron wordt toegediend met verapamil. Latere aanpassingen van de dosis van één van beide geneesmiddelen moet gebaseerd zijn op klinische respons.

Rifampicine: Rifampicine induceert het metabolisme van buspiron via CYP3A4. Gelijktijdige toediening van buspiron (30 mg als enkelvoudige dosis) en rifampicine (600 mg eenmaal daags gedurende 5 dagen) verminderde de plasmaconcentraties (C_{max} daalde 84% en de AUC daalde met 90%) en het farmacodynamische effect van buspiron bij gezonde vrijwilligers.

Voorzichtigheid geboden bij de volgende combinaties:

SSRIs: De combinatie van buspiron en selectieve serotonine heropname remmers (SSRIs) werd getest in een aantal klinische proeven met meer dan 300.000 patiënten. Hoewel er geen ernstige toxiciteit werd waargenomen, waren er zeldzame gevallen van aanvallen bij patiënten die SSRI en buspiron gelijktijdig namen.

Afzonderlijke gevallen van aanvallen bij patiënten die de combinatietherapie met buspiron en SSRIs zijn gemeld uit het reguliere klinisch gebruik.

Buspiron moet met voorzichtigheid worden gebruikt in combinatie met serotonerge geneesmiddelen (met inbegrip van MAO-remmers, L-tryptofaan, triptanen, tramadol, linezolid, SSRI's, lithium en sint-janskruid), want er zijn incidentele meldingen van het optreden van het serotoninesyndroom bij patiënten die gelijktijdig SSRI therapie krijgen. Als dit wordt verwacht, dan moet de behandeling met buspiron onmiddellijk worden gestaakt en dient ondersteunende symptomatische behandeling te worden gestart.

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: JW/7026/7	Rev. 6.2	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Bupiron HCl CF 10 mg , tabletten	RVG 19732	
Buspirone hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-5

Eiwitbinding: *In vitro* buspiron kan geneesmiddelen die minder goed binden aan eiwitten (zoals digoxine) verdringen. Het klinische belang van deze eigenschap is niet bekend.

Nefazodon: de gelijktijdige toediening van buspiron (2,5 of 5 mg tweemaal daags) en nefazodon (250 mg tweemaal daags) resulteerde bij gezonde vrijwilligers in aanzienlijke verhogingen van plasma buspiron concentraties (20-voudige toename van de C_{max} en tot 50-voudige toename van de AUC) en de statistisch significante afname (ongeveer 50%) van de plasmaconcentraties van buspiron's metaboliet, 1-pyrimidinylpiperazine. Met de 5-mg tweemaal daags doses van buspiron werd er een lichte toename in de AUC's waargenomen voor nefazodon (23%) en zijn metabolieten hydroxynefazodone (HO-NEF) (17%) en mCPP (9%). Een lichte stijging van de C_{max} werd waargenomen voor nefazodon (8%) en zijn metaboliet HO-NEF (11%).

Het bijwerkingenprofiel voor patiënten die buspiron 2,5 mg tweemaal daags en nefazodon 250 mg tweemaal daags kregen was gelijk aan die voor de patiënten die één van beide geneesmiddelen alleen kregen. Proefpersonen die buspiron 5 mg tweemaal daags en nefazodon 250 mg tweemaal daags kregen ervoeren bijwerkingen zoals duizeligheid, asthenie en slaperigheid. Het wordt aanbevolen om de dosering van buspiron te verlagen bij gelijktijdige toediening met nefazodon. Latere aanpassingen van de dosis van één van beide geneesmiddelen moet gebaseerd zijn op klinische respons.

Grapefruitsap: Gelijktijdige toediening van buspiron 10 mg en grapefruitsap (dubbele sterkte 200 ml voor 2 dagen) verhoogde bij gezonde vrijwilligers de plasmaconcentraties van buspiron (C_{max} 4,3-maal en de AUC 9,2-maal).

Andere remmers en inductoren van CYP3A4: Wanneer een lage dosis van buspiron wordt toegediend met een krachtige remmer van CYP3A4, is er voorzichtigheid geboden. Bij combinatiegebruik met een krachtige inductor van CYP3A4, bijv. fenobarbital, fenytoïne, carbamazepine, sint-janskruid, kan het nodig zijn om de dosering van buspiron aan te passen om het anxiolytische effect van buspiron te behouden.

Fluvoxamine: Verdubbelde buspiron plasmaconcentraties zijn waargenomen tijdens de korte termijn behandeling met fluvoxamine en buspiron, in vergelijking met een monobehandeling met buspiron.

Trazodon: Gelijktijdige toediening van trazodon toonde een 3-6 voudige toename van ALT bij sommige patiënten.

Cimetidine: Het gelijktijdige gebruik van buspiron en cimetidine vertoont een lichte toename in het 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine metaboliet van buspiron. Vanwege de hoge eiwitbinding van buspiron (ongeveer 95%) is voorzichtigheid geboden als er geneesmiddelen met een hoge eiwitbinding gelijktijdig worden toegediend.

Baclofen, lofedidine, nabilon, antihistaminica kunnen elk kalmerend effect versterken.

Effect van buspiron op andere geneesmiddelen

Diazepam: Na toevoeging van buspiron aan de diazepam dosering werden er geen statistisch significante verschillen in de steady-state farmacokinetische parameters (C_{max} , AUC en C_{min}) waargenomen voor diazepam, maar toenames van ongeveer 15% werden gezien voor nordiazepam en kleine negatieve klinische effecten (duizeligheid, hoofdpijn en misselijkheid) werden waargenomen.

Haloperidol: Gelijktijdige toediening van haloperidol en buspiron kan de serumspiegels van haloperidol verhogen.

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: JW/7026/7	Rev. 6.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buspiron HCl CF 10 mg , tabletten	RVG 19732	
Buspirone hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-6

Digoxine: Bij de mens is ongeveer 95% van buspiron gebonden aan plasma-eiwitten. *In vitro*, verdringt buspiron stevig gebonden middelen (bijv. warfarine) niet van serum-eiwitten. In vitro kan buspiron minder stevig eiwitgebonden drugs, zoals digoxine, verdringen. De klinische significantie van deze eigenschap is niet bekend.

Er zijn rapporten over verhogingen van de protrombinetijd na toevoeging van buspiron aan een behandelingsschema met warfarine.

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Zwangerschap

Er zijn geen of weinig gegevens over het gebruik van buspiron bij zwangere vrouwen. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst niet op directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3).

Als voorzorgsmaatregel heeft het de voorkeur om te voorkomen dat buspiron wordt gebruikt tijdens de zwangerschap.

Het effect van buspiron op de zwangerschap en de bevalling is onbekend.

Borstvoeding

Het is onbekend of buspiron of zijn metaboliet(en) worden uitgescheiden in de moedermelk.

Er moet een beslissing worden genomen over het geven van borstvoeding of het stoppen/onthouden van de buspiron therapie tijdens het geven van borstvoeding, waarbij rekening gehouden moet worden met de voordelen van borstvoeding voor het kind en het voordeel van de behandeling voor de vrouw.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te gebruiken

Buspiron heeft een matige invloed op het vermogen om te rijden en machines te gebruiken. De aandacht wordt gevestigd op de risico's geassocieerd met slaperigheid of duizeligheid veroorzaakt door dit geneesmiddel (zie rubriek 4.8).

4.8 Bijwerkingen

Bijwerkingen treden meestal op aan het begin van de behandeling. Bij voortgezette behandeling of na dosisvermindering neemt ook de kans op bijwerkingen af.

De meest voorkomende bijwerkingen zijn: duizeligheid, hoofdpijn, nervositeit, licht gevoel in het hoofd, diarree, paresthesieën, opwinding, zweten of klamheid, vermoeidheid, gevoel van zwakte, misselijkheid, dysforie, gevoelens van woede en vijandig gedrag, verwardheid, niet-specifieke pijn op de borst, tinnitus, zere keel en nasale congestie.

Klinische ervaring:

In een klinische studie werden patiënten die buspiron gebruikten vergeleken met patiënten die placebo kregen en de enige statistisch significante ($P < 0,10$) bijwerkingen die meer optraden in de buspiron-groep waren duizeligheid, hoofdpijn, nervositeit, licht in het hoofd, misselijkheid, opwinding en zweten/klamheid.

De lijst van bijwerkingen hieronder is weergegeven per orgaanklasse, MedDRA voorkeurterm en de frequentie met behulp van de volgende verschillende categorieën: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), en zeer zelden ($< 1/10.000$).

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: JW/7026/7	Rev. 6.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buspiron HCl CF 10 mg , tabletten	RVG 19732	
Buspirone hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-7

Bijwerkingen die gemeld zijn tijdens klinische studies		
System/orgaanklasse	Frequentie	Bijwerkingen
Psychische stoornissen	vaak	nervositeit, slapeloosheid, verstoring van de aandacht, depressie, verwardheid, slaapstoornis, woede
	zeer zelden	psychotische stoornis, hallucinaties, depersonalisatie, emotionele labiliteit
Zenuwstelselaandoeningen	zeer vaak	duizeligheid (o.a. licht in het hoofd), hoofdpijn, slaperigheid, sufheid
	vaak	paresthesie / gevoelloosheid, wazig zien, abnormale coördinatie, coördinatiestoornissen, tremor, tinnitus
	zeer zelden	serotonine syndroom, convulsies, tunnelvisie, extrapiramidale stoornis, tandrad stijfheid, dyskinesie, dystonie, syncope, amnesie, ataxie, parkinsonisme, acathisie, rusteloze benen syndroom, rusteloosheid
Hartaandoeningen	vaak	tachycardie, pijn op de borst
Ademhalingsstelsel-, borstkast- en mediastinumaandoeningen	vaak	verstopte neus, faryngolaryngeale pijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	vaak	misselijkheid, buikpijn, droge mond, diarree, constipatie, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	koud zweet, huiduitslag
	zelden	angioneurotisch oedeem, ecchymose, urticaria
Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen	vaak	musculoskeletale pijn
Nier- en urinewegaandoeningen	zeer zelden	urineretentie
Voortplantingsstelsel- en borstaandoening	zeer zelden	galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	vaak	vermoeidheid

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: JW/7026/7	Rev. 6.2	Approved MEB
----------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buspiron HCl CF 10 mg , tabletten	RVG 19732	
Buspirone hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-8

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb (website: www.lareb.nl).

4.9 Overdosering

Bij gezonde vrijwilligers, was de maximaal getolereerde dosis van buspiron 375 mg per dag. Bij het bereiken van de maximale dosisniveaus waren de meest voorkomende symptomen: misselijkheid, braken, duizeligheid, slaperigheid, miosis, stoornissen in het maag-darmkanaal. De behandeling bestaat uit maagspoelen, het volgen van vitale functies van het lichaam, zoals ademhaling, bloeddruk en hartslag en het eventueel ondersteunen van deze vitale functies. Er bestaat geen specifiek antidotum tegen buspiron. Dialyse van anurische patiënten verandert de bloedspiegels van buspiron niet. De inname van meerdere middelen moeten worden verwacht.

5 FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anxiolytica, ATC-code: N05BE01.

In tegenstelling tot benzodiazepines en andere anxiolytica oefent buspiron zijn anxiolytische werking uit zonder sedatie, spierverslappend effect of verminderde waakzaamheid.

Het werkingsmechanisme van buspiron verschilt van dat van de benzodiazepines. De details van het anxiolytische werkingsmechanisme bij de mens moeten nog opgehelderd worden. Uit dierexperimenten is bekend dat buspiron ingrijpt op serotonerge, noradrenerge, cholinerge en dopaminerge systemen in de hersenen.

Van 1-pyrimidinylpiperazine (1-PP), één van de metabolieten waarin buspiron door de lever wordt omgezet, wordt op grond van dierexperimenten een anxiolytische werking verondersteld. 1-PP is beschreven als een serotonine type 2 agonist en als een alpha-2-adrenerge antagonist. De overige metabolieten (zie rubriek "Biotransformatie") lijken kwalitatief en kwantitatief van weinig belang.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Buspiron wordt snel en nagenoeg volledig geabsorbeerd vanuit het maag-darmkanaal. Als gevolg van een sterk pre-systemisch metabolisme bereikt slechts 5% van de geabsorbeerde hoeveelheid stof de algemene circulatie. Als gevolg van dit first-pass effect is de biologische beschikbaarheid laag. Bij een normale dosering van buspiron is dit metabolisme niet verzadigd. De maximale plasmaspiegel wordt 60 tot 90 min na toediening bereikt. De gemiddelde piek-plasmaconcentratie bedraagt $\pm 0,9$ ng/ml na toediening van 10 mg buspironhydrochloride. Binnen 5 dagen na het starten van de therapie wordt een toestand van steady-state bereikt. Inname van buspiron tijdens de maaltijd leidt niet tot een vertraagde opname maar wel tot een verminderd pre-systemisch metabolisme van buspiron. Op deze manier wordt een verhoogde biologische beschikbaarheid van buspiron verkregen. In de kliniek blijkt een aanwezigheid van voedsel in het maag-darmkanaal niet te leiden tot significante verschillen in effectiviteit van het geneesmiddel.

Distributie

Het verdelingsvolume van buspiron is $5,3 \pm 2,6$ l/kg lichaamsgewicht. De hoogste concentraties buspiron worden na toediening aangetroffen in de nieren, longen en het vetweefsel. In deze weefsels is de concentratie buspiron 2 tot 4 maal hoger dan in de hersenen. De eiwitbinding van buspiron bedraagt circa 95%.

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: JW/7026/7	Rev. 6.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buspiron HCl CF 10 mg , tabletten	RVG 19732	
Buspirone hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-9

Biotransformatie

Buspiron wordt in de lever voornamelijk door oxidatie gemetaboliseerd. Naast het reeds eerder genoemd 1-pyrimidinylpiperazine (1-PP) ontstaan verschillende gehydroxyleerde derivaten. 1-PP bereikt 5 tot 8 maal hogere bloedconcentraties dan buspiron en bij de rat blijkt dat 1-PP beter in de hersenen penetreert dan buspiron zelf. Minder dan 1% van de toegediende dosis wordt onveranderd uitgescheiden.

Eliminatie

De systemische klaring van buspiron bedraagt $1,7 \pm 0,6$ l/h; de halfwaardetijd van buspiron is $2,1 \pm 1,2$ uur. De halfwaardetijd van 1-PP bedraagt $6,1 \pm 0,3$ uur. Na een éénmalige toediening van ^{14}C -buspiron aan 4 patiënten werd binnen 24 uur 29 tot 65% van de dosis in urine uitgescheiden, voornamelijk als metabolieten. De uitscheiding in faeces bedraagt 18 tot 38% van de dosis. Totaal wordt circa 65% van de toegediende dosis uitgescheiden in urine en circa 35% in faeces. Buspiron wordt dusdanig snel uitgescheiden dat er bij normale doseringen geen stapeling van deze stof in het lichaam plaatsvindt. Buspiron wordt door de lever gemetaboliseerd en daardoor nemen plasmaspiegels duidelijk toe bij ernstige leverinsufficiëntie. Bij nierfunctiestoornissen werd een matige toename van de plasmaspiegel gezien.

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Microkristallijne cellulose, natriumzetmeelglycolaat, talk, magnesiumstearaat, colloïdaal watervrij siliciumdioxide.

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren beneden 25°C.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

50, 100, 150, 200, 250, 500, 1000, 2000 of 2500 tabletten in flacons.
10 tabletten in een doordrukstrip, verpakt in meervouden van 10 in een kartonnen doos.
EAV, 50 tabletten in een doos.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: JW/7026/7	Rev. 6.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------

Centrafarm B.V., Breda, The Netherlands		Module 1 Administrative information and prescribing information
Buspiron HCl CF 10 mg , tabletten	RVG 19732	
Buspirone hydrochloride		
1.3.1.1 Summary of product characteristics		1.3.1.1-10

Centrafarm B.V.
Van de Reijtstraat 31-E
4814 NE Breda
Nederland

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 19732 Buspiron HCl CF 10 mg, tabletten

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 17 december 1996
Datum van verlenging van de vergunning: 17 december 2016

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 21 juni 2021

Department of Regulatory Affairs	Date: 06-2021	Authorisation	Disk: JW/7026/7	Rev. 6.2	Approved MEB
-------------------------------------	----------------------	----------------------	---------------------------	-----------------	---------------------