

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buspiron HCl Sandoz 10 mg, tabletten

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg buspironhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 48,20 mg lactose.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Tabletten.

Buspiron HCl Sandoz 10 mg tabletten zijn ronde witte tabletten met een breukstreep.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

Buspiron HCl Sandoz tabletten zijn bedoeld voor de kortdurende behandeling van gegeneraliseerde angststoornissen.

### 4.2 Dosering en wijze van toediening

#### Dosering:

#### *Algemene overwegingen*

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 worden verlaagd en slechts geleidelijk worden verhoogd na medische evaluatie (zie rubriek 4.5).

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

**Volwassenen:** Initieel wordt een dosering van 5 mg twee- tot driemaal daags gegeven.

Na een aantal weken, in verband met een latentieperiode, kan deze in stappen van 5 mg in twee- tot driedaagse intervallen verhoogd worden aan de hand van de therapeutische respons. Na dosistitratie bedraagt de gebruikelijke dagdosering 15 tot 30 mg per dag in verdeelde doses.

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

**Kinderen en adolescenten onder 18 jaar:** Het therapeutische gebruik van buspiron bij kinderen is niet vastgesteld. Placebogecontroleerde studies, waarin 334 patiënten werden behandeld met buspiron voor maximaal zes 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 pediatrie patiënten in vergelijking met volwassenen die equivalente doses kregen.

*Nierinsufficiëntie:*

Na een eenmalige toediening aan patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 20-49 ml/min./1,72 m<sup>2</sup>) wordt een lichte toename van de bloedspiegels van buspiron gezien, zonder toename van de halfwaardetijd. Buspiron HCl Sandoz 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 patiënten moeten zorgvuldig geëvalueerd worden voordat tot een eventuele dosisverhoging wordt overgegaan. Een eenmalige toediening aan anurische patiënten veroorzaakt een verhoging van de bloedspiegels van de metaboliet 1-pyrimidine/piperazine (1-PP), waarbij dialyse geen invloed bleek te hebben op de buspironspiegels, noch op die van 1-PP. Buspiron HCl Sandoz tabletten dienen niet te worden toegediend aan patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min./1,72 m<sup>2</sup> en met name niet aan anurische patiënten, vanwege het feit dat 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 een eenmalige toediening aan patiënten met levercirrose worden hogere maximale concentraties van onveranderd buspiron waargenomen, met een toename van de halfwaardetijd. Buspiron dient bij deze patiënten met voorzichtigheid te worden gebruikt en individuele doseringen moeten zorgvuldig worden getitreerd om de kans op centrale bijwerkingen, die kunnen optreden door hoge maximale concentraties van buspiron, te verminderen. Toenemende doseringen dienen zorgvuldig en slechts na 4-5 dagen ervaring met iedere voorgaande dosis te worden overwogen.

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. De tabletten moeten worden ingenomen met wat vocht en mogen niet worden gekauwd.

#### 4.3 Contra-indicaties

Buspiron HCl Sandoz is gecontra-indiceerd bij:

- patiënten met overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- ernstig nierinsufficiëntie (gedefinieerd als een creatinineklaring <20 ml/min/1,72 m<sup>2</sup> of een plasma creatinine boven 200 micromol/liter) of ernstige leverinsufficiëntie.
- acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, analgetica en antipsychotica.
- patiënten met epilepsie.

#### 4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

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 drugafhankelijke 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 slaperigheid, angst, agitatie, depersonalisatie en paresthesiën 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.

#### *Buspiron HCl Sandoz bevat lactose en natrium*

Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactasedeficiëntie of glucose-galactose malabsorptie dienen dit geneesmiddel niet te gebruiken.

Dit middel 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 interactie**

Het gelijktijdig gebruik van buspiron met andere centralewerkende middelen moet worden benaderd met de nodige voorzichtigheid.

### **Effect van andere middelen op buspiron**

*Niet aanbevolen combinaties:*

**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<sub>max</sub> van 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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<sub>max</sub> 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 St. 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 te worden gestaakt en dient ondersteunende symptomatische behandeling te worden gestart.

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

**Cytochroom P450 3A4:** Buspiron wordt gemetaboliseerd door CYP 3A4. In vivo studies hebben interacties aangetoond tussen buspiron en sterke CYP 3A4 remmers zoals nefazodon, erytromycine, itraconazole en verapamil. Dosis aanpassingen moet worden overwogen in het geval gelijktijdige toediening van buspiron met sterke CYP3A4-remmers, zoals HIV-proteaseremmers of ketoconazol. Verdere aanpassing van de dosering moet worden gebaseerd op klinische effecten. Gelijktijdige toediening van buspiron met grapefruitsap verhoogt de buspiron Cmax en AUC 4-respectievelijk 9-voudig.

**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 Cmax 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 Cmax werd waargenomen voor nefazodon (8%) en zijn metaboliet HONEF (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, duizeligheid 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 (Cmax 4,3-maal en de AUC 9,2-maal). Patiënten die buspiron gebruiken wordt geadviseerd om geen grapefruitsap te drinken.

**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-pyrimidinyloxy)-piperazine metaboliet van buspirone. Vanwege de hoge eiwitbinding van buspiron (ongeveer 95%) is voorzichtigheid geboden als er geneesmiddelen met een hoge eiwitbinding gelijktijdig worden toegediend. Baclofen, lofexidine, nabilon, antihistaminica kunnen elk kalmerend effect versterken.

#### **Effect van buspiron op andere geneesmiddelen**

Vanwege de hoge eiwitbinding van buspiron (ongeveer 95%) is er voorzichtigheid geboden als er geneesmiddelen met een hoge eiwitbinding worden toegediend. In vitro studies hebben aangetoond dat warfarine, fenytoïne of propranolol niet worden verdrongen van de plasma eiwitten door buspiron.

**Diazepam:** Na toevoeging van buspiron aan de diazepam dosering werden er geen statistisch significante verschillen in de steady-state farmacokinetische parameters (C<sub>max</sub>, AUC en C<sub>min</sub>) 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.

**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 protrombintijd na toevoeging van buspiron aan een behandelingsschema met warfarine.

## **4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding**

Het effect van buspiron op de vruchtbaarheid en foetale toxiciteit is onderzocht bij dieren. Bijwerkingen zijn gemeld na de toediening van hoge doses van het geneesmiddel. Experimenteel onderzoek bij dieren wijst geen directe of indirecte schadelijke effecten met betrekking tot reproductietoxiciteit (zie rubriek 5.3). Er zijn geen of weinig gegevens over het gebruik van buspiron bij zwangere vrouwen.

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 bedienen

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). Buspiron kan invloed hebben op het reactievermogen in die mate dat het besturen van een voertuig of het bedienen van machines zal worden aangetast. Dit geldt met name bij het begin van de behandeling en bij het wijzigen van de dosering.

#### 4.8 Bijwerkingen

De meest gemelde bijwerkingen zijn ondermeer duizeligheid, hoofdpijn, licht gevoel in het hoofd, misselijkheid, nervositeit, opgewondenheid, zweten en klamheid. Deze bijwerkingen worden over het algemeen waargenomen tijdens de start van de behandeling en verminderen of verdwijnen normaliter bij voortgezet gebruik en/of bij dosisverlaging.

##### *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 ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ) en zeer zelden ( $< 1/10.000$ ).

<b>Bijwerkingen die gemeld zijn tijdens klinische studies</b>		
<b>Systeem/orgaanklasse</b>	<b>Frequentie</b>	<b>Bijwerkingen</b>
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, coördinatie stoornissen, 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, hartkloppingen
Ademhalingsstelsel-, borstkast- en mediastinumaandoeningen	Vaak	verstopte neus, verstopte neus, keelpijn, faryngolaryngeale pijn
Maagdarmstelselaandoeningen	Vaak	misselijkheid, buikpijn, droge mond, diarree, constipatie, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	Vaak	koud zweet, huiduitslag

	Zelden	angioneurotisch oedeem, ecchymose, urticaria, pruritus, alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	Vaak	musculoskeletale pijn
Nier- en urinewegaandoeningen	Zeer zelden	urineretentie
Voortplantingstelsel- en borstaandoening	Zeer zelden	galactorroe
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Vaak	vermoeidheid / zwakte

#### Melding van vermoedelijke bijwerkingen

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](http://www.lareb.nl).

## 4.9 Overdosering

Bij gezonde vrijwilligers, de maximaal getolereerde dosis van buspiron was 375 mg per dag. Bij het bereiken van de maximale dosisniveaus waren de meest voorkomende symptomen misselijkheid, braken, duizeligheid, slaperigheid, miosis en maag- en darmklachten.

In geval van overdosering, dient er na een snelle maagspoeling symptomatische behandeling te worden gegeven (indien nodig). Er bestaat geen specifiek antidotum.

Buspiron HCl Sandoz wordt niet verwijderd door hemodialyse. De maag moet zo snel mogelijk worden gelegegd. De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend zijn. De inname van meerdere middelen moeten worden verwacht.

## 5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

### 5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: anxiolytica, ATC-code: N05BE01

Buspiron behoort tot een groep farmacologische middelen met een anxiolytische werking, die zowel chemisch als farmacologisch verschilt van de benzodiazepinen. In tegenstelling tot benzodiazepinen 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. In vitro preklinische studies hebben aangetoond dat buspiron een hoge affiniteit heeft voor serotonine (5-HT<sub>1A</sub>) receptoren. Studies suggereren wel dat buspiron indirecte effecten heeft op andere receptoren van neurotransmitters waaronder benzodiazepine, GABA, en dopaminereceptoren. Ten aanzien van dopamine lijkt buspiron te werken als presynaptische dopamine antagonist. Van 1-pyrimidinylpiperazine (1-PP), een van de metabolieten waarin buspiron door de lever wordt omgezet, wordt op grond van dierexperimenten een anxiolytische werking verondersteld. In een proefdiermodel bleek 1-PP ongeveer 25% of minder van de anxiolytische activiteit van buspiron te hebben. De overige metabolieten (zie rubriek "Biotransformatie") lijken kwalitatief en kwantitatief van weinig belang.



## 5.2 Farmacokinetische eigenschappen

### *Absorptie:*

Buspiron wordt bij de mens snel geabsorbeerd. Gemiddeld ca. 5% van de toegediende dosis bereikt na orale toediening de systemische circulatie, zulks ten gevolge van een sterk “first pass” effect. De maximale plasmaspiegel wordt 60-90 minuten na toediening bereikt. De gemiddelde maximale plasmaconcentraties zijn 0,9, 1,7 en 3,2 ng/ml na doses van respectievelijk 10, 20 en 40 mg. Deze gegevens tonen aan, dat er een lineaire relatie bestaat tussen de toegediende doses en de plasmaconcentraties. Binnen 5 dagen wordt een steady-state plasmaconcentratie bereikt. Deze verandert niet significant na een chronische toediening. De effecten van voedsel op de biobeschikbaarheid van de tablet is onderzocht bij 8 proefpersonen. Zij ontvingen een 20 mg dosis met en zonder voedsel. De AUC en Cmax van onveranderd buspiron bij inname met voedsel stegen met respectievelijk 84% en 116%. De totale hoeveelheid van immunoreactief materiaal van buspiron wijzigde niet. Dit suggereert dat voedsel de mate van presystemische klaring van buspiron kan doen afnemen. Zie “4.2 Dosering en wijze van toediening.”

### *Eiwitbinding*

De eiwitbinding van buspiron bedraagt ongeveer 95%. Andere sterk aan eiwit gebonden middelen, zoals fenytoïne, propranolol en warfarine, worden in vitro bij klinisch relevante buspiron concentraties niet van hun plasma-eiwitbinding verdrongen.

### *Biotransformatie*

Buspiron wordt voornamelijk in de lever gemetaboliseerd door cytochroom P450 3A4. Naast het reeds genoemd 1-PP ontstaan verschillende gehydroxyleerde derivaten van buspiron. Het 1-PP bereikt 5 - 8 maal hogere bloedconcentraties dan buspiron en bij de rat blijkt dat 1-PP meer penetreert in de hersenen dan buspiron zelf.

### *Uitscheiding*

De halfwaardetijd bedraagt 2-33 uur. Na een eenmalige toediening van <sup>14</sup>C-buspiron aan 4 patiënten, werd binnen 24 uur 29 tot 65% van de dosis in de urine uitgescheiden, voornamelijk als metabolieten. De uitscheiding met de faeces bedraagt 18 tot 38% van de dosis. Buspiron wordt door de lever gemetaboliseerd en daardoor nemen plasma-spiegels duidelijk toe bij een ernstige leverinsufficiëntie. Bij nierfunctiestoornissen werd een matige toename van de plasmaspiegel gezien. De klaring van buspiron is verminderd bij patiënten met lever- of nierinsufficiëntie. De farmacokinetiek van Buspiron HCl Sandoz 10 mg wordt niet significant beïnvloed door de leeftijd of het geslacht van de patiënten.

## 5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Geen bijzonderheden.

## 6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

### 6.1 Lijst van hulpstoffen

Lactose, maïszetmeel, calciumwaterstoffosfaat, siliciumdioxide, natriumzetmeelglycolaat, microkristallijne cellulose en magnesiumstearaat.

### 6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

2 jaar.

### **6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren**

Bewaren beneden 25°C.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Beschikbaar in blisterverpakkingen van 30 of 60 tabletten in PP/Aluminium blisters.

Niet alle genoemde verpakkingsgrootten worden in de handel gebracht.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen <en andere instructies>**

Geen bijzondere vereisten.

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

Sandoz B.V.  
Veluwezoom 22  
1327 AH Almere  
Nederland

## **8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN**

RVG 21900

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

Datum van eerste verlening van de vergunning: 30 maart 1998.

Datum van laatste verlenging: 30 maart 2013.

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 8 februari 2024.