

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Buspiron HCl Mylan 10 mg, tabletten

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke tablet bevat 10 mg buspironhydrochloride.

Hulpstof met bekend effect:

Elke tablet bevat 111,4 mg lactosemonohydraat.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Tablet.

De tablet kan worden verdeeld in gelijke doses.

Buspiron HCl Mylan 10 mg tabletten zijn witte, capsulevormige tabletten met de opdruk “BR (deelstreep) 10” op de ene zijde en “G” aan de andere zijde.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. Therapeutische indicaties

Buspiron HCl Mylan tabletten zijn bedoeld voor de kortdurende behandeling van gegeneraliseerde angststoornissen en voor de verlichting van angstsymptomen met of zonder bijkomende symptomen van depressie.

4.2. Dosering en wijze van toediening

Dosering:

De dosering dient te worden afgestemd per afzonderlijke patiënt.

De biologische beschikbaarheid van buspiron neemt toe door voedsel. 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 (zie rubriek 4.5).

Volwassenen (waaronder ouderen):

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

Ouderen:

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

Pediatrische patiënten:

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 pediatrische patiënten in vergelijking met volwassenen die equivalente doses kregen (zie rubriek 5.2).

Nierinsufficiëntie:

Na een eenmalige toediening aan patiënten met lichte tot matige nierinsufficiëntie (creatinineklaring 20-49 ml/min./1,72 m²) wordt een lichte toename van de bloedspiegels van buspiron gezien, zonder toename van de halfwaardetijd. Buspiron HCl Mylan 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 Mylan tabletten dienen niet te worden toegediend aan patiënten met een creatinineklaring < 20 ml/min./1,72 m² 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:

Voor oraal gebruik

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 Mylan is gecontra-indiceerd bij:

- overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor één van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- ernstig nierinsufficiëntie (gedefinieerd als een creatinineklaring <20 ml/min/1,72 m² of een plasma creatinine boven 200 micromol/liter) of ernstige leverinsufficiëntie.
- acute intoxicatie met alcohol, hypnotica, analgetica en antipsychotica.
- Patiënten met epilepsie.

4.4. Bijzonder 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.
- voorgeschiedenis van lever- of nierinsufficiëntie.
- Het gebruik van alcohol dient te worden vermeden, hoewel er geen melding is dat buspiron de psychomotorische verslechtering die alcohol tot stand brengt, versterkt. Er zijn geen gegevens beschikbaar voor het gelijktijdig gebruik van alcohol en enkele doses buspiron groter dan 20 mg.

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 slapeloosheid, 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.

Hulpstoffen

Dit geneesmiddel bevat lactose. Patiënten met zeldzame erfelijke aandoeningen als galactose-intolerantie, algehele lactase deficiëntie 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_{max} 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_{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.

Antidepressiva: Het optreden van verhoogde bloeddruk is gemeld bij patiënten die buspiron en monoamineoxidaseremmers (fenelzine en tranylcypromine) kregen. Buspiron dient niet gelijktijdig te worden gebruikt met een MAO-remmer. Bij gezonde vrijwilligers is er geen interactie gezien met het tricyclische antidepressivum amitriptyline.

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, SSRIs, 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.

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, 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 (C_{max} 4,3-maal en de AUC 9,2-maal). Patiënten die buspiron gebruiken wordt geadviseerd om het drinken van grapefruitsap te vermijden.

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.

In vitro studies hebben aangetoond dat warfarine, fenytoïne of propranolol niet worden verdrongen van de plasma eiwitten door buspiron.

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.

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.

Digoxine: Bij de mens is ongeveer 95% van buspiron gebonden aan plasma-eiwitten. *In vitro*, verdringt buspiron stevig gebonden middelen (bijv. warfarine) niet van serumeiwitten. *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. 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).

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. Bijwerkingen, als deze voorkomen, 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 ($\geq 1/100$ tot $< 1/10$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $< 1/1.000$) en zeer zelden ($< 1/10.000$).

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	paraesthesia / gevoelloosheid, abnormale coördinatie, coördinatie stoornissen, tremor
	zeer zelden	serotonine syndroom, convulsies, extrapyramidale stoornis, tandrad stijfheid, dyskinesie, dystonie, syncope, amnesie, ataxie, parkinsonisme, acathisie, rusteloze benen syndroom, rusteloosheid
Oogaandoeningen	Vaak	Wazig zien
	Zeer zelden	Tunnelvisie
Evenwichtsorgaan- en ooraandoeningen	Vaak	tinnitus
Hartaandoeningen	vaak	tachycardie, pijn op de borst, hartkloppingen
Ademhalingsstelsel-, borkast- en mediastinumaandoeningen	vaak	verstopte neus, verstopte neus, keelpijn, faryngolaryngeale pijn
Maagdarmsstelselaandoeningen	vaak	misselijkheid, buikpijn, droge mond, diarree, constipatie, braken
Huid- en onderhuidaandoeningen	vaak	koud zweet, huiduitslag
	rare	angioneurotisch oedeem, ecchymose, urticaria, pruritus, alopecia
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen	vaak	musculoskeletale pijn
Nier- en urinewegaandoeningen	zeer zelden	urineretentie
Voortplantingsstelsel- 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).

4.9. Overdosering

Symptomen

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, hoofdpijn, duizeligheid, slaperigheid, tinnitus, rusteloosheid, miosis en maag- en darmklachten. Er zijn meldingen van milde bradycardie en hypotensie. Er zijn meldingen van extrapyramidale symptomen na therapeutische doses. Stuipen doen zelden voor.

Behandeling

De behandeling dient symptomatisch en ondersteunend te zijn. De inname van meerdere middelen dient te worden verwacht. Het voordeel van decontaminatie in de maag is onzeker. Wanneer de patiënt zich binnen 1 uur na de inname van meer dan 5 mg/kg meldt, overweeg het gebruik van geactiveerd kool, mits de patiënt niet te slaperig is. Er bestaat geen specifiek antidotum. Buspiron HCl Mylan wordt niet verwijderd door hemodialyse. De maag moet zo snel mogelijk worden gelegegd.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische groep: anxiolytica, azaspirodecanedione derivaten, ATC code: NO5B E01

Buspiron behoort tot de azapiron geneesmiddelgroep. Het heeft anxiolytische activiteit, maar heeft grotendeels geen sedatieve werking, spierrelaxerende effecten en anticonvulsieve activiteit.

Zijn actiemechanisme is nog niet volledig opgehelderd. Het werkt niet op benzodiazepine receptorplaatsen en heeft geen sederende, anticonvulsieve en spierontspannende eigenschappen. Onderzoek tot op heden lijkt te bewijzen dat de activiteit is gebaseerd op de effecten op serotonine (5-HT)-receptoren. Het werkt als een agonist op pre-synaptische en als partiële agonist op post-synaptische 5-HT_{1A} - subtype receptoren. Hiervan wordt aangenomen dat het lange-termijnveranderingen teweegbrengt in de centrale 5-HT neurotransmissie, waardoor de effectiviteit wordt bewerkstelligd zoals gezien in de behandeling van angst. Van buspiron wordt aangenomen dat het antagonistische activiteit op D₂ receptoren heeft bij doses behorende bij de behandeling van angststoornissen. Het is echter niet duidelijk of dit in verband kan worden gebracht met de anxiolytische activiteit.

De effecten van buspiron op het GABA-erge mechanisme is onduidelijk. Het heeft geen directe interactie met of het benzodiazepine-GABA receptor-complex of GABA-receptoren. Er is echter indirect bewijs dat buspiron een op GABA-antagonistisch lijkende werking heeft.

De werking kan inzetten na 1 tot 3 weken en het volledige effect na 4 weken is niet aangetoond.

Uit dierstudies is bekend dat het een wisselwerking heeft met serotonine, noradrenaline, acetylcholine en dopamine systemen van de hersenen. Buspiron verhoogt de activiteit van specifieke noradrenerge en dopaminerge routes, terwijl de activiteit van serotonine en acetylcholine wordt verminderd.

Er zijn geen bewijzen gevonden voor farmacon-afhankelijkheid in studies uitgevoerd bij dieren en bij mensen.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Absorptie

Buspironhydrochloride wordt snel geabsorbeerd vanuit het maagdarmkanaal en ondergaat een aanzienlijk pre-systemisch metabolisme (biologische beschikbaarheid 4%). Pieksplasmaspiegels worden gezien bij ongeveer 60 minuten na orale toediening (bereik 30-150 minuten). De plasmaconcentratie is lineair met de toegediende dosis. Gelijktijdige inname van voedsel vermindert de absorptie in lichte mate. Alhoewel dit

het pre-systemisch metabolisme doet afnemen, wordt het niet klinisch significant geacht. Als gevolg van dit first-pass effect is de biologische beschikbaarheid laag.

Distributie

Het evenwicht van plasmaspiegels wordt na 3-5 dagen van herhaalde toediening bereikt met ca. 95% gebonden aan plasmaproteïnen.

Bij steady state, resulteerde de volgende doses van buspiron bij kinderen met een leeftijd tussen 6 en 12 jaar in een toename van C_{max} (maximum concentratie) en AUC (area under the curve), vergeleken met volwassenen, zoals weergegeven in de tabel:

Dosering	C _{max}	AUC
7,5 mg bid	2,9 keer	1,8 keer
15 mg bid	2,1 keer	1,5 keer

Binnen de bestudeerde doses range was de C_{max} en AUC van 1-PP (de actieve metaboliet van buspiron, 1-pyrimidinylpiperazine) bij kinderen ongeveer twee keer de waarde als die van volwassenen.

Biotransformatie

Buspironhydrochloride wordt in de lever door cytochroom P450 3A4 in grote mate gemetaboliseerd tot twee belangrijke metabolieten: 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine en 5-hydroxybuspiron. 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine is farmacologisch actief met ca. 20% van de potentie van buspiron. Het is echter niet duidelijk of dit enig effect heeft op de totale anxiolytische werking van buspiron. 5-Hydroxybuspiron is zowel in vrije vorm als in de glucuro-geconjugeerde vorm aanwezig.

Eliminatie

De schijnbare plasma halfwaardetijd voor de eliminatie van buspiron bedraagt 2 tot 3 uur (bereik 1,5 - 7 uur), waarbij de eliminatie van de metabolieten 1-(2-pyrimidinyl)-piperazine en 5-hydroxybuspiron en zijn glucuronide iets langer duurt.

Eliminatie vindt voornamelijk plaats als metabolieten in de urine en faeces en vindt voor het grootste gedeelte plaats in de eerste 24 uur na toediening.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitsstudies bij verscheidene diersoorten hebben weinig bewijs opgeleverd voor bijwerkingen, waarbij toxische effecten alleen optraden bij doseringen ver boven de aanbevolen doseringen voor klinisch gebruik.

Er zijn geen bijwerkingen beschreven wanneer buspironhydrochloride *in vitro* en *in vivo* is onderzocht voor carcinogeniteit, mutageniteit en teratogeniteit.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

Lactosemonohydraat
Microkristallijne cellulose
Natriumzetmeelglycolaat type A
Colloïdale watervrije siliciumdioxide
Magnesiumstearaat

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing

6.3. Houdbaarheid

36 maanden.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Beneden 25°C bewaren.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

HDPE tabletflacons met polypropyleen sluiting en een optionele styreenafsluiting in verpakkingen van 5, 7, 10, 15, 20, 21, 25, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 100, 112, 120, 168, 250 of 500 tabletten.

PVC (250 µm) aluminium blisterstrips verpakt in kartonnen vouwdoosjes.

PVC/PVdC (285 µm) aluminium blisterstrips verpakt in kartonnen vouwdoosjes.

B blisterstrips zullen verkrijgbaar zijn in verpakkingen van 20, 28, 30, 56, 84, 90, 100, 112, 120, 168, of 180 tabletten.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Niet van toepassing.

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

Mylan Pharmaceuticals Ltd
Damastown Industrial Park
Mulhuddart
Dublin 15
DUBLIN
Ierland

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

RVG 27118

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

Datum van eerste verlening van de vergunning: 10 januari 2002

Datum van verlenging van de vergunning: 31 januari 2011

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Laatste gedeeltelijke wijziging betreft rubriek 7: 16 juni 2022