



1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

Busp[®] 5 mg Tabletten
Busp[®] 10 mg Tabletten

Wirkstoff: Buspironhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Busp 5 mg

1 Tablette enthält: Buspironhydrochlorid 5 mg

Busp 10 mg

1 Tablette enthält: Buspironhydrochlorid 10 mg

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:

Busp 5 mg: 24 mg Lactose-Monohydrat/ Tablette

Busp 10 mg: 48 mg Lactose-Monohydrat/ Tablette

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Tablette

Weißer runde Tablette mit Bruchkerbe
Die Tablette kann in gleiche Hälften geteilt werden.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Zur symptomatischen Behandlung von Angstzuständen mit folgender Leitsymptomatik: Angst, innere Unruhe, Spannungszustände

Hinweis

Nicht alle Angstzustände bedürfen einer medikamentösen Behandlung. Sie können auch Folgeerscheinungen körperlicher oder seelischer Erkrankungen sein und können u.U. durch gezielte Behandlung der Grundkrankheit behoben werden.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach der individuellen Ausgangslage des Patienten.

Für Patienten ab dem 18. Lebensjahr gilt folgende Dosierungsempfehlung:

Zu Behandlungsbeginn 3-mal täglich 5 mg Buspironhydrochlorid.

Bei Bedarf kann die Tagesdosis auf 20-30 mg Buspironhydrochlorid, aufgeteilt auf mehrere Einzeldosen, gesteigert werden.

Mehr als 60 mg Buspironhydrochlorid pro Tag sollten nicht angewendet werden.

Eine Einzeldosis von 30 mg Buspironhydrochlorid sollte nicht überschritten werden.

Wird Buspiron zusammen mit einem starken CYP3A4-Inhibitor gegeben, ist eine geringere Anfangsdosis zu wählen, die nur nach einer medizinischen Beurteilung schrittweise gesteigert werden sollte (siehe Abschnitt 4.5).

Grapefruitsaft führt zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Buspiron. Patienten, die Buspiron einnehmen, sollten daher keine größeren Mengen Grapefruitsaft trinken (siehe Abschnitt 4.5).

Die Patienten sollten darüber aufgeklärt werden, dass aufgrund des verzögerten Wirkungseintritts kein sofortiger Nutzen zu erwarten ist.

Wenn sich die Symptome nicht innerhalb von 4-8 Wochen bessern, sollte die Behandlung mit Buspiron neu bewertet werden. Nutzen und Dosierung der Behandlung sind in regelmäßigen Abständen zu überprüfen (siehe Abschnitt 4.4).

Spezielle Patienten-Gruppen

Eingeschränkte Nierenfunktion

Nach einer Einmalgabe von Buspiron an Patienten mit mäßig bis moderat eingeschränkter Nierenfunktion (Creatinin-Clearance 20-49 ml/min/1,72 m²), wurde ein Anstieg der Buspiron-Blutkonzentration beobachtet. Eine gleichzeitige Erhöhung der Halbwertszeit konnte hierbei nicht beobachtet werden. Bei diesen Patienten sollte Buspiron mit Vorsicht und in einer niedrigen Dosis angewendet werden; zweimal tägliche Einnahme wird angeraten. Vor einer möglichen Dosissteigerung sind Ansprechen und Symptome der Patienten sorgfältig zu beurteilen.

Eine Einmalgabe bei anurischen Patienten führte zu einem Anstieg der Blutkonzentration des Metaboliten 1-Pyrimidin/Piperazin (1-PP), wobei eine Dialyse keine Veränderung der Blutkonzentration von Buspiron oder 1-PP bewirkte.

Buspiron sollte nicht bei Patienten mit einer Creatinin-Clearance < 20 ml/min/1,72 m² und insbesondere nicht bei anurischen Patienten angewendet werden, da es zu erhöhten Konzentrationen von Buspiron und dessen Metaboliten kommen kann (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion

Wirkstoffe wie Buspiron zeigen einen verminderten „First-Pass-Effekt“, wenn sie bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion angewendet werden. Nach einer Einmalgabe von Buspiron an Patienten mit Leberzirrhose wurden neben einer Erhöhung der Halbwertszeit höhere Konzentrationen an unverstoffwechseltem Buspiron gemessen.

Bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion ist Buspiron mit Vorsicht anzuwenden und eine vorsichtige Dosistitration durchzuführen, um die Wahrscheinlichkeit zentraler Nebenwirkungen, die aufgrund hoher Spitzenkonzentrationen von Buspiron auftreten können, zu senken. Dosiserhöhungen sollten vorsichtig und nur nach 4-5-tägiger Erfahrung mit der vorangegangenen Dosis erfolgen (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2). Buspiron ist kontraindiziert bei Patienten mit schwerer Einschränkung der Leberfunktion (siehe Abschnitt 4.3).

Alter und Geschlecht

Derzeit liegen keine Daten vor, die eine Änderung des Dosierungsschemas des Patienten aufgrund von Alter oder Geschlecht unterstützen.

Kinder und Jugendliche

Placebo-kontrollierte Studien an 334 Patienten, denen Buspiron für maximal 6 Wochen in der für Erwachsene empfohlenen Dosierung verabreicht wurde, belegten, dass die Einnahme von Buspiron nicht zur Behandlung der generalisierten Angststörung bei Patienten unter 18 Jahren geeignet ist. Bei paediatrischen Patienten waren die Plasmakonzentrationen von Buspiron höher, als die Plasmakonzentrationen von Erwachsenen, denen die gleichen Dosen verabreicht wurden.

Art der Anwendung

Die Bioverfügbarkeit von Buspiron wird durch Nahrungsmittel gesteigert. Buspiron sollte daher immer zur gleichen Tageszeit und entweder immer auf nüchternen Magen oder immer nach den Mahlzeiten unzerkaut mit etwas Flüssigkeit eingenommen werden.

Anwendungshinweis

Zur Teilung legt man die Tablette mit der Bruchkerbe nach oben auf eine feste Unterlage. Durch leichten Druck mit dem Daumen teilt man die Tablette.

Dauer der Anwendung

Im Allgemeinen sollten angstlösende Mittel nicht kritiklos über längere Zeit angewendet werden. Eine notwendige Langzeitbehandlung sollte ärztlich intensiv überwacht werden. Die Notwendigkeit dazu muss durch Absetzversuche in größeren Abständen (Monaten) immer wieder überprüft werden.

Psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen sollten parallel zur Behandlung mit Buspiron nicht vernachlässigt werden. Kontrollierte klinische Studien mit Buspiron wurden nur über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführt.



4.3 Gegenanzeigen

Buspiron darf nicht angewendet werden bei

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile
- akutem Engwinkelglaukom
- Myasthenia gravis
- Epilepsie
- akuter Alkohol-, Hypnotika-, Analgetika- oder Antipsychotikaintoxikation
- schwerer Leberinsuffizienz
- schwerer Niereninsuffizienz (Creatinin-Clearance < 20 ml/min/1,72 m²)

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Bitte beachten

Nicht alle Angstzustände bedürfen einer medikamentösen Behandlung. Sie können auch Folgeerscheinungen körperlicher oder seelischer Erkrankungen sein und können unter Umständen durch gezielte Behandlung der Grunderkrankung behoben werden.

Klinische und experimentelle Studien gaben keinen Hinweis darauf, dass Buspiron die Gefahr einer Gewöhnung oder Abhängigkeitsentwicklung mit sich bringt. Trotzdem sollte bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen die Anwendung entsprechend überwacht werden. Buspiron ist bei arzneimittel- bzw. drogenabhängigen Patienten mit Vorsicht anzuwenden.

Buspiron sollte nicht als Monotherapie zur Behandlung einer Depression angewendet werden und kann wahrscheinlich die klinischen Symptome einer Depression maskieren.

Buspiron ist bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- oder Leberfunktion mit Vorsicht anzuwenden (siehe Abschnitt 4.2).

Da Buspiron keine Kreuztoleranz gegenüber Benzodiazepinen und anderen Sedativa/Hypnotika aufweist, wird es die Entzugssymptome, die oftmals bei Absetzen dieser Präparate auftreten, nicht verhindern. Deshalb sollten vor Therapiebeginn mit Buspiron diese Arzneimittel allmählich und ausschleichend abgesetzt werden. Dies gilt besonders bei Patienten, die Arzneimittel mit dämpfender Wirkung auf das ZNS langfristig eingenommen haben.

Patienten mit anamnestisch bekannten Krampfanfällen sollten Buspiron nicht einnehmen.

Bei gleichzeitiger Einnahme von Buspiron und Selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) wurden in Einzelfällen Krampfanfälle beschrieben (siehe Abschnitt 4.5).

Eine Kombination von Buspiron mit MAO-Hemmern wird wegen der Gefahr einer hypertensiven Reaktion nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Die gleichzeitige Anwendung von Buspiron und anderen auf das zentrale Nervensystem wirkenden Arzneimitteln sollte nur mit Vorsicht erfolgen (siehe Abschnitt 4.5).

Eine notwendige Langzeitbehandlung sollte intensiv überwacht werden. Die Notwendigkeit einer fortgesetzten Behandlung muss durch Absetzversuche in größeren Abständen (mehreren Monaten) regelmäßig überprüft werden.

Psycho- und soziotherapeutische Maßnahmen sollten parallel zur Behandlung mit Buspiron nicht vernachlässigt werden. Da der Wirkmechanismus von Buspiron nicht vollständig bekannt ist, kann die Langzeit-Toxizität im zentralen Nervensystem oder anderen Organsystemen nicht vorhergesagt werden. Kontrollierte klinische Studien mit Buspiron wurden nur über einen Zeitraum von 6 Monaten durchgeführt.

Die aktuellen Daten unterstützen keine Änderung des Dosierungsschemas des Patienten aufgrund des Alters oder des Geschlechts.

Kinder und Jugendliche

Buspiron soll bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da die Sicherheit und Wirksamkeit in dieser Altersgruppe nicht nachgewiesen wurde (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Busp enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Busp nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es liegen keine hinreichenden Daten zur gleichzeitigen Anwendung mit anderen Anxiolytika/Sedativa und anderen zentral wirksamen Substanzen (z. B. Neuroleptika und Antidepressiva) sowie Antihypertensiva, Antidiabetika, Antikoagulantien, Kontrazeptiva und Herzglykosiden vor. Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Buspiron mit diesen Arzneimitteln sorgfältig überwacht werden.

Einfluss anderer Arzneimittel auf Buspiron

Kombination nicht empfohlen:

MAO-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von MAO-Hemmern kann zu einem Blutdruckanstieg führen. Eine gleichzeitige Gabe von

MAO-Hemmern und Buspiron wird daher nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Erythromycin

Die gleichzeitige Verabreichung von Buspironhydrochlorid (10 mg als Einzeldosis) und Erythromycin (1,5 g einmal täglich über vier Tage) bei gesunden Probanden führte vermutlich aufgrund der CYP3A4-Hemmung zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Buspiron (Anstieg der C_{max} um das 5-fache und Anstieg der AUC um das 6-fache). Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron und Erythromycin wird eine niedrige Buspironhydrochlorid-Dosis (z. B. 2,5 mg zweimal täglich) empfohlen. Weitere Dosisanpassungen eines der beiden Arzneimittel sollten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen erfolgen.

Itraconazol

Die gleichzeitige Anwendung von Buspironhydrochlorid (10 mg als Einzeldosis) und Itraconazol (200 mg einmal täglich über vier Tage) bei gesunden Probanden führte vermutlich aufgrund der CYP3A4-Hemmung zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Buspiron (Anstieg der C_{max} um das 13-fache und Anstieg der AUC um das 19-fache). Bei gleichzeitiger Anwendung von Buspiron und Itraconazol wird eine niedrige Buspironhydrochlorid-Dosis (z. B. 2,5 mg einmal täglich) empfohlen. Weitere Dosisanpassungen eines der beiden Arzneimittel sollten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen erfolgen.

Kombinationen, die mit Vorsicht anzuwenden sind:

Diltiazem

Die gleichzeitige Anwendung von Buspironhydrochlorid (10 mg als Einzeldosis) und Diltiazem (60 mg dreimal täglich) bei gesunden Probanden führte vermutlich aufgrund der Hemmung des CYP3A4-vermittelten First-Pass-Metabolismus zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Buspiron (Anstieg der C_{max} um das 5,3-fache und Anstieg der AUC um das 4-fache). Bei Kombination von Buspiron mit Diltiazem können die Wirkung und die Toxizität von Buspiron verstärkt sein. Weitere Dosisanpassungen eines der beiden Arzneimittel sollten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen erfolgen.

Verapamil

Die gleichzeitige Anwendung von Buspironhydrochlorid (10 mg als Einzeldosis) und Verapamil (80 mg dreimal täglich) bei gesunden Probanden führte vermutlich aufgrund der Hemmung des CYP3A4-vermittelten First-Pass-Metabolismus zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Buspiron (Anstieg der C_{max}



und der AUC um das 3,4-fache). Bei Kombination von Buspiron mit Verapamil können die Wirkung und die Toxizität von Buspiron verstärkt sein. Weitere Dosisanpassungen eines der beiden Arzneimittel sollten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen erfolgen.

Rifampicin

Rifampicin induziert den CYP3A4-vermittelten Metabolismus von Buspiron. Daher führte die gleichzeitige Anwendung von Buspironhydrochlorid (30 mg als Einzeldosis) und Rifampicin (600 mg einmal täglich über 5 Tage) bei gesunden Probanden zu verminderten Plasmakonzentrationen (C_{max} um 84 % niedriger und AUC um 90 % niedriger) und einer geringeren pharmakodynamischen Wirkung von Buspiron.

Kombinationen, die zu berücksichtigen sind:

SSRI

Die Kombination von Buspiron mit selektiven Serotonin-Wiederaufnahmehemmern (SSRI) wurde in mehreren klinischen Studien an über 300.000 Patienten geprüft. Obwohl keine schwerwiegenden Toxizitäten beobachtet wurden, traten in seltenen Fällen Krampfanfälle bei Patienten auf, die gleichzeitig SSRI und Buspiron einnahmen.

In Einzelfällen wurde bei Patienten, die eine Kombinationstherapie aus Buspiron und SSRI erhielten, in der allgemeinen klinischen Anwendung von Krampfanfällen berichtet.

Buspiron ist in Kombination mit serotonergen Arzneimitteln (einschließlich MAO-Hemmern, L-Tryptophan, Triptanen, Tramadol, Linezolid, SSRI, Lithium und Johanniskraut) mit Vorsicht anzuwenden, da einzelne Berichte über ein Serotonin-Syndrom bei Patienten vorliegen, die gleichzeitig mit SSRI behandelt wurden. Bei Verdacht auf ein Serotonin-Syndrom muss die Behandlung mit Buspiron unverzüglich abgesetzt und eine unterstützende symptomatische Behandlung eingeleitet werden.

Proteinbindung

In vitro kann Buspiron weniger fest an Proteine gebundene Arzneimittel wie Digoxin verdrängen. Die klinische Bedeutung dieser Eigenschaft ist nicht bekannt.

Nefazodon

Die gleichzeitige Gabe von Buspironhydrochlorid (2,5 oder 5 mg zweimal täglich) und Nefazodon (250 mg zweimal täglich) an gesunde Probanden führte vermutlich aufgrund der CYP3A4-Hemmung zu deutlichen Anstiegen der Plasmakonzentrationen von Buspiron (Anstieg der

C_{max} um das bis zu 20-fache und Anstieg der AUC um das bis zu 50-fache) und zu einer statistisch signifikanten Reduktion (ungefähr 50 %) des Plasmaspiegels von 1-Pyrimidinylpiperazin, dem Metaboliten von Buspiron. Bei Buspironhydrochlorid-Dosierungen von 5 mg zweimal täglich wurden leichte Anstiege der AUC von Nefazodon (23 %) und dessen Metaboliten Hydroxynefazodon (HO-NEF) (17 %) und mCPP (9 %) beobachtet. Bei Nefazodon und dessen Metabolit HO-NEF wurden leichte Anstiege der C_{max} (8 % bzw. 11 %) beobachtet.

Das Nebenwirkungsprofil bei Patienten, die Buspiron 2,5 mg zweimal täglich und Nefazodon 250 mg zweimal täglich erhielten, war ähnlich jenem bei Patienten, die nur eines der beiden Arzneimittel erhielten. Bei Patienten, die Buspiron 5 mg zweimal täglich und Nefazodon 250 mg zweimal täglich erhielten, traten Nebenwirkungen wie Benommenheit, Asthenie, Schwindel und Somnolenz auf. Bei gleichzeitiger Anwendung mit Nefazodon wird empfohlen, die Dosis von Buspiron zu senken. Weitere Dosisanpassungen eines der beiden Arzneimittel sollten in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen erfolgen.

Grapefruitsaft

Die gleichzeitige Anwendung von Buspironhydrochlorid 10 mg und Grapefruitsaft (doppelt konzentrierte Menge von 200 ml über 2 Tage) bei gesunden Probanden führte zu einem Anstieg der Plasmakonzentrationen von Buspiron (Anstieg der C_{max} um das 4,3-fache und der AUC um das 9,2-fache). Patienten, die Buspiron einnehmen, sollten daher keine größeren Mengen Grapefruitsaft trinken.

Andere Inhibitoren und Induktoren von CYP3A4

Bei gemeinsamer Anwendung mit einem stark wirksamen CYP3A4-Hemmer (z. B. Ketoconazol oder Ritonavir) wird eine vorsichtig angewendete niedrige Dosis von Buspiron empfohlen. Bei Anwendung in Kombination mit einem stark wirksamen CYP3A4-Induktor wie z. B. Dexamethason, Phenobarbital, Phenytoin, Carbamazepin oder Johanniskraut kann eine Anpassung der Dosis von Buspiron erforderlich sein, um die angstlösende Wirkung von Buspiron aufrechtzuerhalten.

Fluvoxamin

Bei einer kurzzeitigen Behandlung mit Fluvoxamin und Buspiron werden doppelt so hohe Plasmakonzentrationen von Buspiron beobachtet wie bei einer Monotherapie mit Buspiron.

Trazodon

Die gleichzeitige Gabe von Trazodon kann bei manchen Patienten zu einer 3- bis

6-fachen Erhöhung der Alanin-Aminotransferase (ALT) führen.

Cimetidin

Die gleichzeitige Anwendung von Buspiron und Cimetidin führte zu einem geringfügigen Anstieg des Metaboliten 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazin von Buspiron. Aufgrund der umfangreichen Proteinbindung von Buspiron (ungefähr 95 %) ist bei gleichzeitiger Gabe von Arzneimitteln mit hoher Proteinbindung Vorsicht geboten.

Baclofen, Lofexidin, Nabilon und Antihistaminika können sedative Wirkungen verstärken.

Einfluss von Buspiron auf andere Arzneimittel

Diazepam

Wenn Buspiron im Rahmen einer bestehenden Diazepamtherapie angewendet wurde, kam es zu keiner statistisch signifikanten Änderung der pharmakokinetischen Parameter im Steady-State (C_{max} , AUC und C_{min}) von Diazepam, aber die Blutkonzentration von Nordiazepam stieg um ungefähr 15 %. Gleichzeitig kam es zu leichten unerwünschten klinischen Begleiterscheinungen wie Schwindel, Kopfschmerzen und Übelkeit.

Haloperidol

Die gleichzeitige Anwendung von Haloperidol und Buspiron kann zu einem Anstieg der Serumkonzentrationen von Haloperidol führen.

Digoxin

Beim Menschen ist Buspiron zu ungefähr 95 % an Plasmaproteine gebunden. Buspiron verdrängt fest an Serumproteine gebundene Wirkstoffe (z. B. Warfarin) in vitro nicht aus ihrer Bindung. In vitro kann Buspiron jedoch weniger fest an Proteine gebundene Wirkstoffe wie Digoxin verdrängen. Die klinische Bedeutung dieser Eigenschaft ist nicht bekannt.

Warfarin

Es liegen Berichte über einen Anstieg der Prothrombinzeit nach zusätzlicher Gabe von Buspiron zu einer Warfarin-haltigen Therapie vor.

Andere ZNS-Depressiva

Die sedative Wirkung von Buspiron kann bei Einnahme zusammen mit anderen ZNS-Depressiva verstärkt sein. Daher müssen die Patienten bei gleichzeitiger Gabe von Buspiron und ZNS-Depressiva sorgfältig überwacht werden.

Die sedativen Wirkungen von Buspiron können bei Einnahme zusammen mit Alkohol verstärkt sein. Aus diesem Grund sollte die gleichzeitige Einnahme von Alkohol vermieden werden.



4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit
Schwangerschaft

In einigen tierexperimentellen Studien hatten während der Trächtigkeit verabreichte hohe Dosen Buspiron nachteilige Wirkungen auf das Überleben, das Geburts- und das Entwöhnungsgewicht, obwohl die fetale Entwicklung nicht beeinflusst wurde. Da die Bedeutung dieser Erkenntnisse für den Menschen nicht bekannt ist, sollte Buspiron als Vorsichtsmaßnahme während der Schwangerschaft nicht angewendet werden.

Stillzeit

Die zur Verfügung stehenden toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Buspiron (Metabolite) in die Milch übergeht (für Details siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für den gestillten Säugling kann nicht ausgeschlossen werden. Das Stillen sollte daher während der Behandlung mit Buspiron unterbrochen werden.

Fertilität

Es liegen keine Daten zur Fertilität vor.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Busp – besonders zu Beginn der Behandlung und bei Dosisänderung – auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen soweit verändert, daß die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird. Studien zeigen, dass Buspiron eine geringere sedative Wirkung als andere Anxiolytika hat, da es keine signifikante psychomotorische Beeinträchtigung erzeugt. Dennoch sind dessen Auswirkungen auf das Zentralnervensystem des einzelnen Patienten nicht vorhersehbar. Daher sollten Patienten davor gewarnt werden, aktiv am Straßenverkehr teilzunehmen oder komplexe Maschinen zu bedienen, bis sie verhältnismäßig sicher sind, dass die Behandlung mit Buspiron sie nicht beeinträchtigt.

4.8 Nebenwirkungen

In der Regel treten Nebenwirkungen zu Beginn einer Behandlung mit Buspiron auf und klingen für gewöhnlich während der Behandlung oder nach Dosisreduktion wieder ab.

Ergebnisse aus klinischen Studien:

Schwindel, Kopfschmerzen, Nervosität, Benommenheit, Übelkeit, Aufregung und Schwitzen/feucht-kalte Empfindungen waren die einzigen Nebenwirkungen, die bei Patienten, die Buspiron erhielten im Vergleich zur Placebogruppe deutlich häufiger auftraten (p < 0,10).

Bei Häufigkeitsangaben zu Nebenwirkungen werden folgende Kategorien zugrunde gelegt:

Sehr häufig (≥ 1/10);
Häufig (≥ 1/100 bis < 1/10);
Gelegentlich (≥ 1/1.000 bis < 1/100);
Selten (≥ 1/10.000 bis < 1/1.000)
Sehr selten (< 1/10.000)
Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)

Herzkrankungen

Häufig: Tachykardie, nichtspezifische Brustschmerzen

Gelegentlich: Palpitation

Selten: Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Kardiomyopathie, Bradykardie

Gefäßerkrankungen

Gelegentlich: kurze Ohnmachtsanfälle,

Hypo- oder *Hypertonie*

Selten: Hirndurchblutungsstörungen

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems

Selten: Blutbildveränderungen (Eosinophilie, Leukopenie, Thrombopenie)

Psychiatrische Erkrankungen

Häufig: Alpträume, Schlaflosigkeit, Schlafstörungen, Nervosität, Benommenheit, Konzentrationsstörungen, Erregung, Zorn, Feindseligkeit, Verwirrtheit, Depression

Gelegentlich: Entfremdungserlebnisse, Unbehagen, Hyperakusis, Hochstimung, Bewegungsdrang, Ängstlichkeit, Interessensverlust, Assoziationsstörungen, Halluzinationen, Selbstmordgedanken, Krampfanfälle

Selten: Stimmungsschwankungen, Klaustrophobie, Kälteempfindlichkeit, Stupor, verwaschene Sprache, Psychose, transiente Erinnerungslücken, Serotonin-Syndrom

Erkrankungen des Nervensystems

Sehr häufig: Schwindel, Kopfschmerzen, Somnolenz

Häufig: Missempfindungen (z. B. Kribbeln, Prickeln), Koordinationsstörungen, Tremor

Gelegentlich: Taubheitsgefühl

Selten: unwillkürliche Bewegungen, verlangsamte Reaktionszeit, extrapyramidale Symptome einschließlich Früh- und Spätdyskinesien, Dystonien und Rigor, Parkinsonismus, Akathisie, Restless-legs-Syndrom

Sehr selten: Ruhelosigkeit

Augenerkrankungen

Häufig: verschwommenes Sehen

Gelegentlich: Rötung der Augen, Augenjuckreiz, Konjunktivitis

Selten: Augenschmerzen, Photophobie, Druckgefühl auf den Augen, Tunnelblick

Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths

Häufig: Tinnitus

Erkrankungen der Atemwege, des Brustraumes und des Mediastinums

Häufig: Halsentzündung, verstopfte Nase

Gelegentlich: übermäßig gesteigerte Atmung, Kurzatmigkeit, Brustengegefühl, verändertes Geruchsempfinden

Selten: Nasenbluten

Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts

Häufig: Übelkeit, Mundtrockenheit, gastrointestinale Beschwerden, Diarrhoe, Obstipation, Erbrechen

Gelegentlich: Blähungen, Appetitlosigkeit, gesteigerter Appetit, Hypersalivation, Reizdarm, rektale Blutungen

Erkrankungen der Nieren und Harnwege

Gelegentlich: Harndrang oder -verhaltung, Miktionsstörungen

Selten: Enuresis, nächtliches Wasserlassen

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes

Häufig: kalter Schweiß, Hautausschlag

Gelegentlich: Ödeme, Urtikaria, Erröten, Neigung zu Blutergüssen, Haarausfall, trockene Haut, Ekzeme, Gesichtsoedeme, Bläschen

Selten: Angioödem, allergische Reaktionen, kleinflächige Hautblutungen, Akne, Nagelausdünnung

Skelettmuskulatur, Bindegewebs- und Knochenkrankungen

Häufig: Schmerzen des Bewegungsapparates (Muskelschmerzen, Gelenkschmerzen)

Gelegentlich: Muskelkrämpfe, Muskelverspannung

Selten: Muskelschwäche

Endokrine Erkrankungen

Selten: Galaktorrhö, Gynäkomastie, Schilddrüsenfunktionsstörungen

Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort

Häufig: Schwächegefühl

Gelegentlich: Gewichtszunahme, Fieber, Dröhnen im Kopf, Gewichtsabnahme, Unwohlsein, Müdigkeit, verändertes Geschmacksempfinden, Schwitzen, feuchte Hände

Selten: Alkoholmissbrauch, Blutgerinnungsstörungen, Stimmverlust, Schluckauf, Zungenbrennen

Leber- und Gallenerkrankungen

Gelegentlich: Anstieg der Leberwerte



Erkrankungen der Geschlechtsorgane und der Brustdrüse

Gelegentlich: Menstruationsstörungen, verminderte oder gesteigerte Libido
Selten: Amenorrhö, Unterleibsentzündungen, Ejakulationsstörungen, Impotenz

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte
Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger Allee 3
D-53175 Bonn
Website: www.bfarm.de

anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Symptome einer Überdosierung

Bei normalgesunden Studienteilnehmern betrug die maximal tolerierte Tagesdosis 375 mg. Es wurden dabei vor allem folgende Symptome beobachtet: Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Erschöpfung, Pupillenverengung und Magenbeschwerden.

Therapiemaßnahmen bei Überdosierung

Bei Intoxikationen sollte neben allgemeinen symptomatischen und unterstützenden Maßnahmen eine sofortige Magenspülung durchgeführt werden. Atmung, Puls und Blutdruck sollten wie bei jeder anderen Arzneimittelüberdosis kontrolliert werden. Ein spezifisches Antidot ist nicht bekannt.

Buspiron wird nicht durch Hämodialyse entfernt, der Metabolit 1-PP wird zum Teil durch Hämodialyse entfernt.

Die Einnahme weiterer Arzneimittel sollte in Betracht gezogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Anxiolytika, Azaspirodecandion-Derivate
ATC-Code: N05BE01

Buspiron ist das erste aus der Reihe der Azaspirodecandion-Anxiolytika. Diese sind weder chemisch noch pharmakologisch mit den Benzodiazepinen, Barbituraten, oder anderen psychotropen Substanzen verwandt.

Buspiron gilt als kompletter Agonist präsynaptischer 5HT_{1A}-Rezeptoren und als

partieller Agonist postsynaptischer 5HT_{1A}-Rezeptoren im ZNS. Für die Anxiolyse mit Buspiron spielen offenbar adaptative Modulationen der 5HT-Neurotransmission nach wiederholter Gabe eine wesentliche Rolle, weshalb es zu einem über 2-4 Wochen verzögerten Wirkungseintritt kommt.

Der Buspiron-Metabolit 1-[2-Pyrimidinyl]-Piperazin (1-PP) hat als potenter α_2 -Antagonist Wirkungen auf das noradrenerge System, die mit psychostimulatorischen und antidepressiven Effekten assoziiert sein können.

Die Verhinderung bzw. Umkehr Stress-induzierter Verhaltensstörungen kann als das möglicherweise grundlegende Charakteristikum von Buspiron und anderen 5HT_{1A}-Agonisten gelten. In einer Reihe von präklinischen Modellen hatte Buspiron Eigenschaften, die für Anxiolytika und Antidepressiva typisch sind.

Buspiron oder 1-PP interagieren nicht mit dem GABA-Benzodiazepin-Rezeptorkomplex. Im Unterschied zu Benzodiazepinen ergaben sich mit Buspiron keine Hinweise auf hypnotisch-sedative, muskelrelaxierende, antikonvulsive, alkoholpotenzierende und abhängigkeits erzeugende Wirkungen. Nach Absetzen von Buspiron ist im Unterschied zu Benzodiazepinen nicht mit Entzugserscheinungen oder dem raschen Wiederauftreten von Angstsymptomen (Rebound) zu rechnen.

Kinder und Jugendliche

In placebokontrollierten Studien, in denen 334 Patienten bis zu 6 Wochen lang mit Buspiron behandelt wurden, konnte nicht gezeigt werden, dass Buspiron in den für Erwachsene empfohlenen Dosen bei Patienten unter 18 Jahren eine wirksame Behandlung einer generalisierten Angststörung ist.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption

Nach oraler Aufnahme wird Buspiron bei Versuchstieren und Menschen rasch und umfassend absorbiert, unterliegt jedoch einem weitgehenden first pass-Metabolismus, so dass die systemische Verfügbarkeit nur etwa 4 % beträgt. Maximale Plasmaspiegel werden nach 60-90 Minuten erreicht; sie zeigen über den gesamten therapeutischen Bereich eine lineare Abhängigkeit von der verabfolgten Dosis.

Verteilung

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 2-3 Stunden. Im Plasma sind mehr als 95 % der Wirksubstanz an Proteine gebunden. Andere Arzneimittel mit einer hohen Bindung an Bluteiweiße, wie z. B. Phenytoin, Propranolol und Warfarin werden durch

Buspiron nicht aus ihrer Bindung *in vitro* bei klinisch relevanten Buspironkonzentrationen verdrängt.

Bei höheren Konzentrationen wird Digoxin durch Buspiron *in vitro* verdrängt; die klinische Relevanz dieses Befundes ist allerdings unklar.

Die pharmakologischen Parameter verändern sich weder bei Dauereinnahme (keine Kumulation), noch wurden Abweichungen bei gesunden älteren Menschen gefunden.

Biotransformation

Buspiron wird hauptsächlich durch Oxidation metabolisiert; *in vitro* wurde die Beteiligung von Cytochrom P450 3A4 (CYP3A4) nachgewiesen. Mehrere hydroxylierte Derivate und zwei pharmakologisch aktive Metaboliten, 6-Hydroxybuspiron (6-OHB) und 1-Pyrimidinylpiperazin (1-PP), werden produziert.

In einem Tiermodell mit anxiolytischem Potential zeigt 6-OHB die gleiche Aktivität wie Buspiron. Bei gesunden Probanden, denen Buspiron oral verabreicht wird, sind die Plasmakonzentrationen von 6-OHB ungefähr 40-mal größer als die von Buspiron, was darauf schließen lässt, dass dieser Metabolit hauptsächlich zu den klinischen anxiolytischen Wirkungen beitragen dürfte.

In Tiermodellen, die Rückschlüsse auf das anxiolytische Potential zulassen, beträgt die Aktivität von 1-PP ungefähr 25 % oder weniger im Vergleich zur Aktivität von Buspiron.

Elimination

Die Ausscheidung von Buspiron sowie seiner Metabolite erfolgt zu 29-63 % im Urin und zu 18-38 % in den Faeces.

Die Elimination von Buspiron ist bei Patienten mit eingeschränkter Leber- oder Nierenfunktion verringert.

Es gab keine signifikanten Unterschiede bei der Pharmakokinetik von Buspiron hinsichtlich des Alters oder des Geschlechts.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen mit verschiedenen Tierarten wurde eine mäßige akute Toxizität von Buspiron festgestellt. Die mittlere letale Dosis (LD₅₀) betrug nach oraler Gabe 330-660 mg/kg Körpergewicht bei Ratten, 200-420 mg/kg Körpergewicht bei Mäusen, ungefähr 300 mg/kg Körpergewicht bei Hunden und ungefähr 350 mg/kg Körpergewicht bei Affen. Todesfälle traten meist unmittelbar nach der Substanzapplikation auf und waren begleitet von tonisch-klonischen Krämpfen, Körperversteifungen und anderen Zeichen einer ZNS-Toxizität.



In Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter oraler Verabreichung von Buspiron an Ratten (bis 160 mg/kg KG/d) und Mäusen (bis 200 mg/kg KG/d) zeigten sich dosisabhängige Körpergewichtsverluste, vereinzelt traten bei Ratten Tremor, Hyperventilation und Tachykardie auf, bei Mäusen kam es zu Amyloidablagerungen im Nieren- und Hodengewebe (bis hin zur Hodenatrophie) sowie dem Magen-Darm-Trakt.

Nach wiederholter oraler Verabreichung von Buspiron an Affen wurde eine dosisabhängige Mortalität (> 50 % bei 100 mg/kg KG/d Buspiron) und ZNS-Toxizität berichtet, u. a. mit Tremor, Hypoaktivität, Katatonie, Siedertheit und abnormen Kaubewegungen.

Organspezifische toxische Veränderungen wurden insgesamt nicht beobachtet.

Reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Ratten und Kaninchen ergaben keine Hinweise auf teratogene oder fetotoxische Effekte von Buspiron. Bei lactierenden Ratten werden Buspiron (-Metabolite) mit der Milch ausgeschieden.

Buspiron zeigte in *In-vitro*- und *In-vivo*-Untersuchungen keine mutagenen bzw. genotoxischen Effekte.

In Langzeitstudien mit Ratten (bis 160 mg/kg KG/d für 2 Jahre) und Mäusen (bis 200 mg/kg KG/d für 18 Monate) ergaben sich keine Hinweise auf kanzerogene Effekte von Buspiron.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Mikrokristalline Cellulose
Lactose-Monohydrat
Magnesiumstearat (Ph.Eur)
Maisstärke
Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
Hochdisperses Siliciumdioxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für diese Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterverpackungen mit 20, 50 und 100 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Hexal AG

Industriestraße 25
83607 Holzkirchen
Telefon: (08024) 908-0
Telefax: (08024) 908-290
E-Mail: medwiss@hexal.com

8. ZULASSUNGSNUMMERN

Busp 5 mg: 11426.00.00
Busp 10 mg: 11426.01.00

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG / VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
04.11.1996

Datum der letzten Verlängerung:
06.03.2001

10. STAND DER INFORMATION

Februar 2015

11. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig