



1. Bezeichnung des Arzneimittels

Anxut® 5 mg Tabletten
Anxut® 10 mg Tabletten

2. Qualitative und quantitative Zusammensetzung

1 Tablette Anxut® 5 mg enthält
5 mg Bupironhydrochlorid

1 Tablette Anxut® 10 mg enthält
10 mg Bupironhydrochlorid

Dieses Arzneimittel enthält Lactose.

Die vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile siehe Abschnitt 6.1.

3. Darreichungsform

Tabletten

Die Anxut® 5 mg/10 mg Tabletten können 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. Anxut® ist nicht in der Lage, Entzugssymptome nach Absetzen von Benzodiazepinen zu beheben. Deshalb sollten vor Beginn der Therapie mit Anxut® die Patienten von Benzodiazepinen allmählich und ausschleichend abgesetzt werden.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung richtet sich nach der individuellen Ausgangslage des Patienten.

Für Erwachsene ab dem 18. Lebensjahr gilt zu Behandlungsbeginn:

3mal täglich 5 mg Bupironhydrochlorid (entsprechend 3mal täglich 1 Tablette Anxut® 5 mg bzw. 3mal täglich 1/2 Tablette Anxut® 10 mg).

Bei Bedarf kann die Tagesdosis auf 20–30 mg (entsprechend 4–6 Tabletten Anxut® 5 mg bzw. 2–3 Tabletten Anxut® 10 mg), aufgeteilt auf mehrere Einzeldosen, gesteigert werden.

Mehr als 60 mg Bupironhydrochlorid (entsprechend 12 Tabletten Anxut® 5 mg bzw. 6 Tabletten Anxut® 10 mg) pro Tag sollten nicht angewendet werden. Eine Einzeldosis von 30 mg Bupironhydrochlorid (entsprechend 6 Tabletten Anxut® 5 mg bzw. 3 Tabletten Anxut® 10 mg) sollte nicht überschritten werden.

Tabletten nach den Mahlzeiten oder auch unabhängig von den Mahlzeiten unzerkaut mit ausreichend Flüssigkeit (z. B. ein Glas Wasser) einnehmen.

Im Allgemeinen sollten angstlösende Mittel nicht kritisch über längere Zeit angewendet werden; daher sollte Anxut® nicht länger als 4 Monate eingenommen werden. Die Dauer der Anwendung richtet sich in jedem Fall nach der Anweisung des behandelnden Arztes. Klinische und experimentelle Studien gaben keinen Hinweis darauf, dass Anxut® die Gefahr einer Gewöhnung oder Abhängigkeitsentwicklung mit sich bringt. Trotzdem sollte bis zum Vorliegen weiterer klinischer Erfahrungen die Anwendung entsprechend überwacht werden.

Es gibt keine Erfahrungen bei Kindern (siehe Abschnitt 4.3).

4.3 Gegenanzeigen

- Anxut® darf nicht eingenommen werden bei
- Überempfindlichkeit gegen Bupironhydrochlorid und/oder einen der sonstigen Bestandteile von Anxut®
 - akutes Engwinkelglaukom
 - Myasthenia gravis
 - schwere Leberfunktionsstörungen
 - schwere Nierenfunktionsstörungen

Anxut® soll vorerst bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht angewendet werden, da in dieser Altersgruppe keine Erfahrungen vorliegen.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, Lactase-Mangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten Anxut® nicht einnehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Alkohol wurden in experimentellen Studien nicht beobachtet, trotzdem sollte der gleichzeitige Alkoholkonsum vermieden werden.

Über die gleichzeitige Einnahme von Anxut® mit anderen angstlösenden Präparaten und weiteren zentralwirksamen Medikamenten (z. B. Neuroleptika und Antidepressiva) sowie Antihypertensiva, Antidiabetika, Antikoagulantien, Kontrazeptiva und Herzglykosiden liegen bisher keine ausreichenden Erfahrungen vor. Deshalb sollte die gleichzeitige Einnahme von Anxut® und diesen Arzneimitteln sorgfältig überwacht werden. Eine Kombination von Anxut® mit MAO-Hemmern ist wegen der Gefahr einer hypertensiven Krise nicht zu empfehlen.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Während der Schwangerschaft sollte Anxut® nur bei strenger Indikationsstellung angewendet werden, da beim Menschen keine Erfahrungen vorliegen. Experimentelle Studien haben keine Hinweise auf teratogene Wirkungen ergeben.

Unter der Therapie mit Anxut® soll nicht gestillt werden, da über die Wirkung des Präparates beim Säugling nichts bekannt ist.

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

Es kann nicht ausgeschlossen werden, dass Anxut® – besonders zu Beginn der Behandlung und bei Dosisänderung – auch bei bestimmungsgemäßem Gebrauch das Reaktionsvermögen so weit verändert, dass die Fähigkeit zur aktiven Teilnahme am Straßenverkehr oder zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigt wird.

4.8 Nebenwirkungen

Bei der Bewertung von Nebenwirkungen werden folgende Häufigkeiten 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)

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen sind Benommenheit, Übelkeit, Kopfschmerzen, Nervosität, Schwindelgefühl und Erregung.

Außerdem ist mit folgenden Nebenwirkungen zu rechnen:

Siehe Tabelle auf Seite 2.

4.9 Überdosierung

Symptome bei Überdosierung

Bei Überdosierung wurden vor allem folgende Symptome beobachtet:

Übelkeit, Erbrechen, Schwindel, Müdigkeit, Pupillenverengung und Magenbeschwerden. Selbst bei Tagesdosen von bis zu 2400 mg wurden beim Menschen keine ernstesten Komplikationen beobachtet.

Therapie von Überdosierungen

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

5. Pharmakologische Eigenschaften

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Azaspirodecandion-Derivate

ATC Code: N05BE01

Bupiron gilt als kompletter Agonist präsynaptischer 5HT_{1A}-Rezeptoren und als partieller Agonist postsynaptischer 5HT_{1A}-Rezeptoren im ZNS. Für die Anxiolyse mit Bupiron 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 Bupiron-Metabolit 1-[2-Pyrimidinyl]-Piperazin (1PP) hat als potenter α₂-Antagonist Wirkungen auf das noradrenerge System, die mit psychostimulatorischen und antidepressiven Effekten assoziiert sein können.

Nebenwirkungen

Systemorganklassen	Häufig	Gelegentlich	Selten
Herzkreislaufsystem	nichtspezifische Brustschmerzen	kurze Ohnmachtsanfälle, Hypo- oder Hypertonie	Hirndurchblutungsstörungen, Herzinsuffizienz, Herzinfarkt, Kardiomyopathie, Bradykardie
Zentrales Nervensystem	Alpträume, Zorn, Feindseligkeit, Verwirrtheit, Schläfrigkeit	Entfremdungserlebnisse, Unbehagen, Hyperakusis, Hochstimmung, Bewegungsdrang, Ängstlichkeit, Interessenverlust, Assoziationsstörungen, Halluzinationen, Selbstmordgedanken, Krampfanfälle	Stimmungsschwankungen, Klaustrophobie, Kälteempfindlichkeit, Stupor, verwaschene Sprache, Psychose
Augen, Hals-Nasen-Ohren-Bereich	Tinnitus, Halsentzündung, verstopfte Nase, verschwommenes Sehen	Rötung der Augen, Augenjuckreiz, verändertes Geruchs- und Geschmacksempfinden, Konjunktivitis	Augenschmerzen, Photophobie, Druckgefühl auf den Augen
Hormonelles System			Galaktorrhoe, Gynäkomastie, Schilddrüsenfunktionsstörungen
Magen- und Darmbereich		Blähungen, Appetitlosigkeit, gesteigerter Appetit, Hypersalivation, Reizdarm, rektale Blutungen	Zungenbrennen
Geschlechtsorgane und Harnwege		Harndrang und -verhaltung, Menstruationsstörungen, Miktionsstörungen, verminderte oder gesteigerte Libido	Amenorrhoe, Unterleibsentzündungen, Enuresis, nächtliches Wasserlassen, Ejakulationsstörungen, Impotenz
Muskulatur	Muskelschmerzen	Muskelkrämpfe, Muskelverspannung, Gelenkschmerzen	
Neurologischer Bereich	Taubheitsgefühl, Missempfindungen (z. B. Kribbeln, Prickeln), Koordinationsstörungen, Tremor	unwillkürliche Bewegungen, verlangsamte Reaktionszeit	Muskelschwäche
Atmung		übermäßig gesteigerte Atmung, Kurzatmigkeit, Brustengegefühl	Nasenbluten
Haut	Ekzeme	Ödeme, Urtikaria, Erröten, Neigung zu Blutergüssen, Haarausfall, trockene Haut, Gesichtsoedeme, Bläschen	allergische Reaktionen, kleinflächige Hautblutungen, Akne, Nagelausdünnung
Messwerte		Anstieg der Leberwerte, Gewichtszunahme, Gewichtsabnahme	Blutbildveränderungen (Eosinophilie, Leukopenie, Thrombopenie), Blutgerinnungsstörungen
Allgemeine Störungen	Schwitzen, feuchte Hände	Fieber, Dröhnen im Kopf, Unwohlsein, Müdigkeit	Alkoholmissbrauch, Stimmverlust, Schluckauf

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 1PP 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.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

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 Plas-

maspiegel werden nach 60–90 Minuten erreicht; sie zeigen über den gesamten therapeutischen Bereich eine lineare Abhängigkeit von der verabfolgten Dosis.

Die Plasmahalbwertszeit beträgt 2–3 Stunden. Im Plasma sind mehr als 95 % der Wirksubstanz an Proteine gebunden. Die pharmakologischen Parameter verändern sich weder bei Dauereinnahme (keine Kumulation), noch wurden Abweichungen bei gesunden älteren Menschen gefunden.

Ein wesentlicher pharmakologisch aktiver Metabolit von Buspiron bei Versuchstieren und beim Menschen ist 1-[2-Pyrimidinyl]-Piperazin (1PP). Maximale Plasmakonzentrationen von 1PP werden ebenfalls 60–90 min nach oraler Buspiron-Gabe erreicht, übersteigen jedoch die Buspiron-Konzentration 7–8fach. Die Plasmahalbwertszeit von 1PP ist mit etwa 6 h länger als die von Buspiron. Nach wiederholten therapeutischen Dosen von Buspiron wurde eine 13fach höhere Exposition mit 1PP im Vergleich zur Muttersubstanz bestimmt.

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

Eine im Jahr 1996 durchgeführte Bioverfügbarkeitsstudie an 20 männlichen Probanden mit 3 × 10 mg Buspiron, verabreicht als Einzeldosis, ergab für Buspiron im Vergleich zum Referenzpräparat:

	Testpräparat	Referenzpräparat
C _{max} [ng/ml] Maximale Plasmakonzentration	2,90 ± 2,28	3,72 ± 3,15
t _{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	1,46 ± 1,19	1,06 ± 0,87
AUC _{0–t} [ng · h/ml] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	7,56 ± 8,61	9,03 ± 8,18
AUC _{0–∞} [ng · h/ml] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	8,62 ± 8,68	10,88 ± 9,57

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).



Die Messungen des pharmakologisch aktiven Metaboliten 1-[2-Pyrimidinyl]-Piperazin (1PP) ergaben folgende Resultate:

	Test- präparat	Referenz- präparat
C_{max} [ng/ml] Maximale Plasmakonzentration	10,70 ± 4,52	10,72 ± 3,88
t_{max} [h] Zeitpunkt der maximalen Plasmakonzentration	2,18 ± 1,30	1,78 ± 1,29
AUC_{0-t} [ng · h/ml] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	67,35 ± 43,20	67,30 ± 41,13
$AUC_{0-\infty}$ [ng · h/ml] Fläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve	103,65 ± 106,09	94,20 ± 86,94

Angabe der Werte als Mittelwerte und Streubreite (Standardabweichung).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In Untersuchungen mit verschiedenen Tierarten wurde eine mäßige akute Toxizität von Buspiron festgestellt. Nach oraler Gabe betrug die LD_{50} bei Ratten 330–660 mg/kg KG, bei Mäusen 200–420 mg/kg KG, bei Hunden etwa 300 mg/kg KG und bei Affen etwa 350 mg/kg KG. 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, Sediertheit 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 laktierenden Ratten werden Buspiron(-Metabolite) mit der Milch ausgeschieden.

Buspiron zeigte in in-vitro- und in-vivo-Untersuchungen zum Nachweis von Gen- und Chromosomenmutationen sowie einer DNA-Reparatur 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

Lactose-Monohydrat
Maisstärke
Calciumhydrogenphosphat-Dihydrat
Hochdispersed
Siliciumdioxid
Carboxymethylstärke-Natrium
Mikrokristalline Cellulose
Magnesiumstearat

Hinweis für Diabetiker:

1 Tablette enthält weniger als 0,01 BE.

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Art:

Polypropylen-Tiefziehfolie, 300 µm, transparent farblos, versiegelt mit Aluminiumfolie, 15 µg; Blisterstreifen mit 10 Tabletten

Packungsgrößen:

Packungen zu

20 **N1**, 50 **N2**, 100 **N3** Tabletten Musterpackungen: 20 Tabletten

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen

7. Inhaber der Zulassung

Eisai GmbH
Lyoner Straße 36
D-60528 Frankfurt
Telefon: 069/665850
Telefax: 069/6658525

8. Zulassungsnummer(n)

Anxut® 5 mg 11424.00.00
Anxut® 10 mg 11424.01.00

9. Datum der Erteilung der Zulassung/Verlängerung der Zulassung

04. November 1996/21. Mai 2002

10. Stand der Information

Januar 2016

11. Verkaufsabgrenzung

Verschreibungspflichtig

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt