

## VALMISTEYHTEENVETO

### 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Buspiron ratiopharm 5 mg tabletit  
Buspiron ratiopharm 10 mg tabletit

### 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää buspironihydrokloridia 5 mg tai 10 mg.

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan: laktoosimonohydraatti.  
Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

### 3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

Valmisteen kuvaus:

5 mg: Valkoinen, pyöreä, litteä, koodi ”CCL”, halkaisija 6,5 mm.

10 mg: Valkoinen, pyöreä, litteä, jakouurre, koodi ”CCD”, halkaisija 9 mm.

### 4. KLIINISET TIEDOT

#### 4.1 Käyttöaiheet

Ahdistuneisuushäiriöiden sekä muihin psyykkisiin häiriöihin liittyvän ahdistuneisuuden (esim. alkoholismiin tai depression yhteydessä esiintyvän) pitkäaikaishoito silloin, kun oireiden välitön lievittäminen ei ole välttämätöntä.

#### 4.2 Annostus ja antotapa

##### Annostus

##### *Aikuiset*

Aloitusannos on 15–20 mg päivässä jaettuna 2–3 annokseen. Viikon kuluttua annosta voidaan nostaa tarpeen mukaan 10 mg:aan 2–3 kertaa päivässä. Vuorokausiannoksen ei tule ylittää 60 mg eikä kertaannoksen 20 mg. Ahdistuneisuus lievittyy yleensä 2–3 viikon kuluessa lääkityksen aloittamisesta.

Elimellisissä aivo-oireyhtymissä, esim. kehitysvammaisuuden, aivoverenkiertohäiriöiden ja aivovammojen yhteydessä, aloitusannos on normaalia pienempi (5 mg tai 10 mg päivässä) ja annosta nostetaan varovasti potilaan vasteen mukaan.

Jos buspironia käytetään samanaikaisesti voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa, aloitusannosta pitää pienentää. Annoksen suurentaminen on toteutettava vähitellen ja sen on perustuttava lääketieteelliseen arviointiin (ks. kohta 4.5).

Ruoka lisää buspironin hyötyosuutta. Buspiron ratiopharm -tabletit pitää ottaa joka päivä samaan aikaan ja samalla tavalla (joko tyhjään vatsaan tai ruuan kanssa).

Greippimehu suurentaa buspironin pitoisuutta plasmassa. Buspironia käyttävien potilaiden on syytä välttää greippimehun runsasta käyttöä.

Lääkityksen lopettamisen yhteydessä, pitkäaikaiseen käyttöön jälkeen, annoksen asteittainen alentaminen ei ole tarpeen.

#### *Pediatriiset potilaat*

Tehoa ja turvallisuutta ei ole osoitettu alle 18-vuotiailla.

Lumekontrolloiduissa tutkimuksissa, joissa 334 potilaalle annettiin bupironia enintään kuuden viikon ajan, bupironin ei havaittu olevan tehokas lääke yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoitoon alle 18-vuotiailla potilailla, kun annoksina käytettiin aikuisille suositeltuja annoksia. Bupironin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa olivat korkeampia pediatriisilla potilailla verrattuna vastaavansuuruisia annoksia saaneisiin aikuispotilaisiin.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Veren bupironipitoisuudessa havaittiin vähäinen lisäys, kun bupironia annettiin kerta-annoksena lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma 20–49 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>) sairastaville potilaille. Puoliintumisajan pitenemistä ei havaittu. Varovaisuutta pitää noudattaa, kun bupironia annetaan tälle potilasryhmälle, ja pieni annos kahdesti vuorokaudessa on suositeltavaa. Potilaan vaste ja oireet pitää arvioida huolellisesti ennen mahdollista annoksen suurentamista. Anureettiselle potilaalle annettu kerta-annos sai aikaan 1-pyrimidiini/piperatsiini-metaboliitin (1-PP) pitoisuuden suurenemisen veressä, eikä dialyysillä osoittautunut olevan vaikutusta bupironi- tai 1-PP-pitoisuuksiin. Bupironia ei saa antaa potilaille, joiden kreatiniinipuhdistuma on alle 20 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>, varsinkaan jos kyseessä on anureettinen potilas, sillä näillä potilailla käyttö voi johtaa bupironin ja sen metaboliittien pitoisuuksien suurenemiseen.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Bupironin kaltaisten lääkeaineiden ensikierron metabolia voi odotetusti olla heikentynyt maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla. Maksakirroosia sairastaville potilaille annettu bupironin kerta-annos johtaa muuttumattoman bupironin huippupitoisuuden suurenemiseen ja puoliintumisajan pitenemiseen. Bupironia on käytettävä varoen näille potilaille ja yksilöllinen annos on titrattava huolellisesti, jotta välttyttäisiin keskushermostoon liittyviltä haittavaikutuksilta, joita voi esiintyä bupironin korkeiden huippupitoisuuksien yhteydessä. Annoksen suurentamista on harkittava tarkoin, ja vasta kun edellisestä annoksesta on kokemusta 4–5 vuorokauden ajalta.

#### *Iäkkäät potilaat*

Tämänhetkisten tietojen perusteella annosta ei tarvitse muuttaa potilaan iän tai sukupuolen perusteella.

### **4.3 Vasta-aiheet**

Bupiron ratiopharm -hoidon vasta-aiheita ovat:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- vaikea-asteinen munuaisten vajaatoiminta (kreatiniinipuhdistuma alle 20 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>) tai vaikea maksan vajaatoiminta
- akuutit alkoholin, unilääkkeiden, analgeettien tai antipsykoottien aiheuttamat myrkytystilat
- epilepsia.

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

Alkoholin samanaikaista käyttöä tulisi välttää.

Bupironin anto monoamiinioksidaasin estäjiä (MAO:n estäjiä) käyttäville potilaille voi aiheuttaa vaaratilanteen. Samanaikaisen käytön MAO:n estäjien kanssa on raportoitu aiheuttaneen verenpaineen nousua. Bupironia ei tästä syystä suositella käytettäväksi samanaikaisesti MAO:n estäjien kanssa.

Maksaentsyymien pitoisuuden suurenemista on kuvattu joillakin potilailla, jotka ovat käyttäneet bupironia yhdessä tratsodonin kanssa.

Bupironia on käytettävä varoen, jos potilaalla on:

- akuutti ahdaskulmaglaukooma

- myasthenia gravis
- lääkeaineriippuvuus
- maksan tai munuaisten vajaatoiminta.

Buspironia ei pidä käyttää yksinään masennuksen hoitoon. Lääkeaine voi peittää masennuksen kliinisiä oireita.

#### Käyttö lapsille

Buspironin pitkän aikavälin tehoa ja turvallisuutta alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole varmistettu. Buspiron ratiopharm -tabletteja ei suositella lapsille eikä nuorille (ks. kohta 4.2).

#### Väärinkäyttö ja riippuvuus

Ihmisillä ja eläimillä tehdyissä tutkimuksissa buspironilla ei ole havaittu väärinkäytölle tai riippuvuudelle altistavia ominaisuuksia.

#### Mahdolliset vieroitusoireet potilailla, jotka ovat riippuvaisia rauhoittavista lääkkeistä, unilääkkeistä tai anksiolyyteistä

Koska buspironilla ei esiinny ristitoleranssia bentsodiatsepiinien ja muiden tavanomaisten rauhoittavien lääkkeiden tai unilääkkeiden kanssa, buspironin käyttö ei poista kyseisten lääkeaineiden lopettamisen yhteydessä usein ilmeneviä vieroitusoireita. Tämän vuoksi on suositeltavaa lopettaa kyseisten lääkeaineiden käyttö asteittain ennen buspironihoidon aloittamista, erityisesti potilailla, jotka ovat käyttäneet keskushermostoon vaikuttavia lääkkeitä säännöllisesti ja pitkään. Mikäli ahdistunut potilas tarvitsee jatkuvaa lääkettä, bentsodiatsepiinilääkityksestä voidaan siirtyä buspironilääkitykseen siten, että bentsodiatsepiinihoidon asteittainen purkaminen muutaman viikon kuluessa tapahtuu buspironihoidon aikana. Buspironia ei kuitenkaan voi käyttää potilaan vieroittamiseen bentsodiatsepiineista.

#### Pitkäaikaistoksisuus

Koska buspironin vaikutusmekanismi ei ole täysin selvillä, pitkäaikaistoksisuutta keskushermostoon tai muihin elinjärjestelmiin ei voida ennustaa.

#### Apuaineet

##### *Laktoosi*

Valmiste sisältää laktoosia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen galaktoosi-intoleranssi, täydellinen laktaasinpuutos tai glukoosi-galaktoosi-imeytymishäiriö, ei pidä käyttää tätä lääkettä.

##### *Natrium*

Tämä lääkevalmiste sisältää alle 1 mmol natriumia (23 mg) per annos, eli sen voidaan sanoa olevan ”natriumiton”.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

Buspironin ja muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkeaineiden käyttöön pitää suhtautua varoen.

#### Muiden lääkeaineiden vaikutus buspironiin

##### *Ei-suositeltavat yhdistelmät*

*MAO:n estäjät:* Samanaikainen käyttö MAO:n estäjien kanssa voi aiheuttaa verenpaineen kohoamista. Buspironin ja MAO:n estäjien yhteiskäyttöä ei tästä syystä suositella (ks. kohta 4.4).

*Erytromysiini:* Buspironin (10 mg kerta-annoksena) ja erytromysiinin (1,5 g kerran vuorokaudessa 4 vuorokauden ajan) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille johti suurentuneisiin buspironipitoisuuksiin plasmassa ( $C_{max}$  suureni 5-kertaiseksi ja AUC 6-kertaiseksi). Jos buspironia ja erytromysiiniä käytetään samanaikaisesti, pienen buspironiannoksen käyttö on suositeltavaa (esim. 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa). Jatkossa tehtävien annoslisäysten pitää kummallakin lääkeaineella perustua kliiniseen vasteeseen.

*Itrakonatsoli:* Buspironin (10 mg kerta-annoksena) ja itraconatsolin (200 mg kerran vuorokaudessa 4 vuorokauden ajan) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille johti suurentuneisiin buspironipitoisuuksiin plasmassa ( $C_{\max}$  suureni 13-kertaiseksi ja AUC 19-kertaiseksi). Jos buspironia ja itraconatsolia käytetään samanaikaisesti, pienen buspironiannoksen käyttö on suositeltavaa (esim. 2,5 mg kerran vuorokaudessa). Jatkossa tehtävien annoslisäysten pitää kummallakin lääkeaineella perustua kliiniseen vasteeseen.

*Yhdistelmät, joiden käyttö edellyttää varovaisuutta:*

*Diltiatseemi:* Buspironin (10 mg kerta-annoksena) ja diltiatseemin (60 mg kolmesti vuorokaudessa) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille johti suurentuneisiin buspironipitoisuuksiin plasmassa ( $C_{\max}$  suureni 5,3-kertaiseksi ja AUC 4-kertaiseksi). Yhteiskäyttö diltiatseemin kanssa voi johtaa buspironin vaikutuksen voimistumiseen ja toksisuuden lisääntymiseen. Jatkossa tehtävien annoslisäysten pitää kummallakin lääkeaineella perustua kliiniseen vasteeseen.

*Verapamiili:* Buspironin (10 mg kerta-annoksena) ja verapamiilin (80 mg kolmesti vuorokaudessa) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille johti suurentuneisiin buspironipitoisuuksiin plasmassa ( $C_{\max}$  ja AUC suurenevät 3,4-kertaisiksi). Yhteiskäyttö verapamiilin kanssa voi johtaa buspironin vaikutuksen voimistumiseen ja toksisuuden lisääntymiseen. Jatkossa tehtävien annoslisäysten pitää kummallakin lääkeaineella perustua kliiniseen vasteeseen.

*Rifampisiini:* Rifampisiini indusoi buspironin metaboliaa CYP3A4-isoentsyymien välityksellä. Tästä syystä buspironin (30 mg kerta-annoksena) ja rifampisiinin (600 mg kerran vuorokaudessa 5 vuorokauden ajan) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille johti pienentyneisiin buspironipitoisuuksiin plasmassa ( $C_{\max}$  pieneni 84 % ja AUC pieneni 90 %) ja buspironin farmakodynaamisten vaikutusten heikkenemiseen.

*Huomioitavat yhdistelmät:*

*Selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät (SSRI):* Buspironin ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien yhteiskäyttöä selvitettiin useammassa kliinisessä tutkimuksessa, joihin osallistui yli 300 000 potilasta. Selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien ja buspironin yhteiskäytön yhteydessä ei havaittu vakavia myrkytysoireita, vaikkakin kouristuskohtauksia on harvinaisissa tapauksissa esiintynyt.

Tavanomaisen kliinisen käytön aikana on raportoitu yksittäisiä tapauksia, joissa buspironin ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien käytön yhteydessä on esiintynyt kouristuskohtauksia.

Varovaisuutta on noudatettava, jos buspironia käytetään samanaikaisesti serotonergisten lääkeaineiden kanssa (mukaan lukien MAO:n estäjät, L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, linetsolidi, selektiiviset serotoniinin takaisinoton estäjät, litium ja mäkikuisma), sillä on olemassa yksittäisiä raportteja serotoniinioireyhtymän esiintymisestä samanaikaisen SSRI-hoidon yhteydessä. Jos serotoniinioireyhtymää epäillään, buspironihoito on välittömästi lopetettava sekä tukeva ja oireenmukainen hoito aloitettava.

*Proteiineihin sitoutuminen:* *In vitro* buspironi saattaa syrjäyttää plasman proteiineista niihin löyhästi sitoutuvia lääkeaineita, kuten digoksiinia. Tämän löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

*Nefatsodoni:* Buspironin (2,5 mg tai 5 mg kahdesti vuorokaudessa) ja nefatsodonin (250 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille johti huomattavasti suurentuneisiin buspironipitoisuuksiin plasmassa ( $C_{\max}$  suureni jopa 20-kertaiseksi ja AUC jopa 50-kertaiseksi) sekä buspironin metaboliitin (1-pyrimidinyylipiperatsiinin) pitoisuuden tilastollisesti merkitsevään pienenemiseen plasmassa (noin 50 %). Annettaessa buspironia 5 mg kahdesti vuorokaudessa nefatsodonin AUC:n havaittiin suurenevan hieman (23 %), samoin nefatsodonin hydroksinefatsodoni-metaboliitilla (HO-NEF) (17 %) ja mCPP-metaboliitilla (9 %). Nefatsodonin huippupitoisuuden ( $C_{\max}$ ) vähäistä suurenemista (8 %) havaittiin, samoin sen HO-NEF-metaboliitilla (11 %).

Haittavaikutusprofiili oli samankaltainen koehenkilöillä, jotka saivat bupironia 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa ja nefatsodonia 250 mg kahdesti vuorokaudessa, kuin koehenkilöillä, jotka saivat jompaakumpaa lääkeainetta yksinään. Koehenkilöillä, jotka saivat bupironia 5 mg kahdesti vuorokaudessa ja nefatsodonia 250 mg kahdesti vuorokaudessa, esiintyi haittavaikutuksia, kuten heikotusta, voimattomuutta, huimausta ja uneliaisuutta. Bupironiannoksen pienentäminen on suositeltavaa, jos bupironia käytetään samanaikaisesti nefatsodonin kanssa. Jatkossa tehtävien annoslisäysten on kummallakin lääkeaineella perustuttava kliiniseen vasteeseen.

*Greippimehu:* Bupironin (10 mg) ja greippimehun (200 ml tiivistettyä mehua kahden vuorokauden ajan) samanaikainen anto terveille vapaaehtoisille johti suurentuneisiin bupironipitoisuuksiin plasmassa ( $C_{max}$  suureni 4,3-kertaiseksi ja AUC 9,2-kertaiseksi). Greippimehun runsasta käyttöä on bupironihoidon aikana syytä välttää.

*Muut CYP3A4-isoentsyymiä inhiboivat ja indusoivat lääkeaineet:* Käytettäessä bupironia samanaikaisesti voimakkaiden CYP3A4-inhibiittoreiden kanssa on suositeltavaa käyttää pientä bupironiannosta ja noudattaa varovaisuutta. Samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP3A4-indusoiden (esim. fenobarbitaali, fenytoiini, karbamatsipiini, mäkikuisma) saattaa edellyttää bupironiannoksen muuttamista bupironin anksiolyyttisen vaikutuksen säilyttämiseksi.

*Fluvoksamiini:* Fluvoksamiinin ja bupironin lyhytaikainen yhteiskäyttö johti kaksinkertaisiin bupironipitoisuuksiin plasmassa verrattuna pelkkään bupironihoitoon.

*Tratsodoni:* Tratsodonin samanaikainen anto johti joillakin potilailla alaniiniaminotransferaasipitoisuuksien (ALAT) suurenemiseen 3–6-kertaisiksi.

*Simetidiini:* Bupironin ja simetidiinin samanaikainen anto johti bupironin 1-(2-pyrimidinyyli)-piperatsiinimetaboliitin pitoisuuden vähäiseen suurenemiseen. Koska bupironi sitoutuu laajasti (noin 95 %) proteiineihin, varovaisuus on suositeltavaa, jos laajasti proteiineihin sitoutuvia lääkeaineita käytetään samanaikaisesti.

Baklofeeni, lofeksidiini, nabiloni ja antihistamiinit saattavat voimistaa sedatiivista vaikutusta.

#### Bupironin vaikutus muihin lääkeaineisiin

*Diatsepaami:* Bupironin liittäminen diatsepaamihoitoon ei johtanut tilastollisesti merkitseviin eroihin diatsepaamin vakaan tilan farmakokineettisissä parametreissa ( $C_{max}$ , AUC ja  $C_{min}$ ). Nordiatsepaamin parametrit sen sijaan suurenevät noin 15 % ja potilailla havaittiin vähäisiä kliinisiä haittavaikutuksia, kuten huimausta, päänsärkyä ja pahoinvointia.

*Haloperidoli:* Haloperidolin ja bupironin samanaikainen käyttö voi johtaa suurentuneisiin haloperidolipitoisuuksiin seerumissa.

*Digoksiini:* Ihmisellä noin 95 % bupironista on sitoutunut plasman proteiineihin. *In vitro* bupironin ei ole todettu syrjäyttävän tiukasti sitoutuneita lääkeaineita (esim. varfariinia) seerumin proteiineista. Bupironi saattaa kuitenkin syrjäyttää löyhemmin proteiineihin sitoutuneita lääkeaineita *in vitro*, kuten digoksiinia. Löydöksen kliinistä merkitystä ei tunneta.

Protrombiiniajan pidentymisiä on raportoitu bupironin ja varfariinin samanaikaisen käytön yhteydessä.

Bupironi ei lisää merkittävästi alkoholin vaikutuksia. Varovaisuutta on kuitenkin noudatettava bupironin ja alkoholin samanaikaisen käytön yhteydessä.

#### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

Buspiron ratiopharmia ei saa käyttää raskauden ja imetyksen aikana, jollei hoidosta saatava hyöty selvästi ylitä riskejä.

Ei ole olemassa tietoja tai on vain vähän tietoja buspironin käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa ei ole havaittu suoria tai epäsuoria lisääntymistoksisia vaikutuksia (ks. kohta 5.3). Varmuuden vuoksi buspironin käyttöä on suositeltavaa välttää raskauden aikana.

Buspironin vaikutusta synnytykseen ei tunneta.

Ei tiedetä, erittykö buspironi tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon. On päätettävä lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko buspironihoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat hyödyt lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Buspironilla on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Lääkkeen mahdollisesti aiheuttamaan uneliaisuuteen tai huimaukseen liittyvät riskit on huomioitava (ks. kohta 4.8).

#### 4.8 Haittavaikutukset

Mahdolliset haittavaikutukset esiintyvät todennäköisimmin lääkehoidon alussa ja häviävät yleensä lääkityksen jatkuessa ja/tai annosta pienennettäessä.

##### Kliininen kokemus

Kun buspironia saaneita potilaita verrattiin lumelääkettä saaneisiin potilaisiin, havaittiin että huimaus, päänsärky, hermostuneisuus, heikotus, pahoinvointi, kiihtymys sekä hikoilu/kylmänhiki olivat ainoita haittavaikutuksia, joiden esiintyvyys oli merkitsevästi suurempi ( $p < 0.10$ ) buspironi- kuin lumelääkeryhmässä.

Alla luetellut haittavaikutukset on luokiteltu MedDRA-elinjärjestelmäluokituksen ja yleisyyden mukaan seuraavasti: hyvin yleiset ( $\geq 1/10$ ), yleiset ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), harvinaiset ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ) ja hyvin harvinaiset ( $< 1/10\ 000$ ).

KLIINISEN KÄYTÖN AIKANA RAPORTOIDUT HAITTAVAIKUTUKSET		
Elinjärjestelmä	Yleisyys	Haittavaikutus
Psykkiset häiriöt	yleinen	hermostuneisuus, unettomuus, tarkkaavaisuushäiriö, masennus, sekavuustila, unihäiriö, viha
	hyvin harvinainen	psykoottinen häiriö, hallusinaatiot, depersonalisaatio, emotionaalinen labiliteetti
Hermosto	hyvin yleinen	huimaus*, päänsärky, uneliaisuus
	yleinen	tuntohäiriöt, näön hämärtyminen, epänormaali koordinaatio, vapina, tinnitus
	harvinainen	puutuminen, jäykkyys
	hyvin harvinainen	serotoniini-oireyhtymä, kouristukset, putkinäkö, ekstrapyramidaalihäiriö, hammasratasilmä, dyskinesia, dystonia, pyörtyminen, amnesia, ataksia, parkinsonismi, akatisia, levottomat jalat -oireyhtymä, levottomuus
Sydän	yleinen	takykardia, rintakipu
Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina	yleinen	nenän tukkoisuus, nielun ja kurkunpään kipu

Ruoansulatuselimistö	yleinen	pahoinvointi, vatsakipu, suun kuivuus, ripuli, ummetus, oksentelu
Iho ja ihonalainen kudος	yleinen	kylmänhiki, ihottuma
	harvinainen	angioneuroottinen edeema, mustelmat, urtikaria
Luusto, lihakset ja sidekudos	yleinen	lihaksiin ja luustoon liittyvä kipu
Munuaiset ja virtsatie	hyvin harvinainen	virtsaerentio
Sukupuolielimet ja rinnat	hyvin harvinainen	galaktorrea
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	yleinen	uupumus

\* Sisältäen myös heikotuksen.

### Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi)

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

## 4.9 Yliannostus

Terveillä vapaaehtoisilla suurin siedetty buspironin vuorokausiannos oli 375 mg. Yliannostuksen yleisimpiä oireita ovat väsymys, vatsakivut, pahoinvointi, oksentelu, huimaus, uneliaisuus ja mioosi. Spesifistä vastalääkettä ei ole. Hemodialyysi ei nopeuta itse buspironin poistumista, mutta sen aktiivinen metaboliitti on osittain dialysoitavissa. Ensiapuna voidaan antaa lääkehiiltä. Mahahuuhdeltu pitää suorittaa mahdollisimman pian ja hoidon on oltava oireenmukaista tukihoitoa. Useiden lääkeaineiden nauttimista on syytä epäillä.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: atsaspirodekaanidionijohdokset. ATC-koodi N05BE01.

Buspironi on atsaspirodekaanidionijohdos, joka poikkeaa sekä rakenteellisesti että farmakologisesti bentsodiatsepiineista sekä muista tunnetuista psykenlääkkeistä. Buspironi ei aiheuta lihasrelaksaatiota, sedaatiota tai kognitiivisten toimintojen heikentymistä. Eliminellisissä aivo-oireyhtymissä buspironin on todettu vähentävän ahdistuneisuuden ja depression lisäksi myös impulssikontrollin häiriöitä (esim. ärtyisyyttä, aggressiivisuutta).

Buspironin vaikutusmekanismi on monimutkainen. Buspironi sitoutuu sekä post- että presynaptisiin 5-HT<sub>1A</sub>-reseptoreihin. Buspironilla ei ole suoraa vaikutusta GABA-reseptorien toimintaan eikä bentsodiatsepiini-GABA-reseptorikompleksin toimintaan. Sen sijaan sillä on myös agonistis-antagonistisia vaikutuksia dopamiinireseptoreihin, minkä seurauksena dopamiiniaktiivisuus voi hieman lisääntyä. Buspironi voi lisätä myös hieman noradrenergista välittäjäainetoimintaa.

### 5.2 Farmakokinetiikka

Buspironi imeytyy hyvin ruoansulatuskanavasta. Huippupitoisuudet plasmassa ilmenevät 60–90 minuutissa. Biologinen hyötyosuus on pieni (n. 4 %) ja riippuvainen ensikierron metaboliasta. Buspironipitoisuus plasmassa on lineaarisesti verrannollinen annokseen. Toistuvassa annostelussa vakaa taso saavutetaan kahdessa päivässä.

Buspironi sitoutuu noin 95-prosenttisesti plasman proteiineihin.

Buspironi metaboloituu maksassa pääasiassa oksidaatiolla. Buspironin aktiivinen metaboliitti on 1-pyrimidinyylipiperatsiini.

Buspironi sekä sen metaboliitit erittyvät sekä virtsaan (n. 65 %) että ulosteeseen (n. 35 %). Maksakirroosia tai muuta maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla buspironin ensireitin metabolia vähenee, hyötyosuus kasvaa ja lääkkeen pitoisuus plasmassa kasvaa moninkertaiseksi verrattuna terveisiin henkilöihin. Maksan ja munuaisten vajaatoiminnassa buspironin puhdistuma voi olla vähentynyt.

Ruoka vähentää buspironin presysteemisen puhdistuman määrää ja nostaa muuttumattoman buspironin hyötyosuutta. Suhteellisen hyötyosuuden kasvun kliinistä merkitystä ei tunneta.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläinkokeet eivät antaneet viitteitä karsinogeenisuudesta tai mutageenisuudesta. Eläinkokeissa ei ole todettu fertilitetin heikkenemistä tai sikiövaurioita.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

Mikrokiteinen selluloosa  
Laktoosimonohydraatti  
Natriumtärkkelysglykolaatti (tyyppi A)  
Vedetön kolloidinen piidioksidi  
Magnesiumstearaatti

### **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

### **6.3 Kesto aika**

4 vuotta

### **6.4 Säilytys**

Säilytä alkuperäispakkauksessa.

### **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot**

Läpipainopakkaus (PVC/Al), jossa 30 ja 100 tablettia.

### **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**



Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Alankomaat

**8. MYYNTILUVAN NUMEROT**

5 mg: 13642  
10 mg: 13643

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ / UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 18.1.1999  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 5.11.2009

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

27.8.2019

## PRODUKTRESUMÉ

### 1. LÄKEMEDLETS NAMN

Buspiron ratiopharm 5 mg tabletter  
Buspiron ratiopharm 10 mg tabletter

### 2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg eller 10 mg buspironhydroklorid.

Hjälpämne med känd effekt: laktosmonohydrat.  
För fullständig förteckning över hjälpämnena, se avsnitt 6.1.

### 3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

5 mg: Vita, runda, flata, märkta med "CCL" och med en diameter på 6,5 mm.  
10 mg: Vita, runda, flata, med delskåra, märkta med "CCD" och med en diameter på 9 mm.

### 4. KLINISKA UPPGIFTER

#### 4.1 Terapeutiska indikationer

Långtidsbehandling av ångestsyndrom eller ångest i samband med andra psykiska störningar (t.ex. alkoholism eller depression) i fall där omedelbar symtomlindring inte är nödvändig.

#### 4.2 Dosering och administreringsätt

##### Dosering

##### *Vuxna*

Behandlingen inleds med 15–20 mg dagligen fördelat på 2–3 deldoser. Efter en vecka kan dosen ökas enligt behov till 10 mg 2–3 gånger dagligen. Dygnsdosen får inte överskrida 60 mg och maximal dos per doseringstillfälle är 20 mg. Ångesten lindras vanligen inom 2–3 veckor från behandlingsstart.

I samband med organiska hjärnsyndrom, såsom utvecklingsstörningar, cirkulationsrubbingar i hjärnan eller hjärnskador, ska initialdosen vara lägre än normalt (5 mg eller 10 mg per dygn) och dosen ökas försiktigt i enlighet med patientens terapivar.

Om buspiron ges tillsammans med en stark hämmare av CYP3A4 bör startdosen av buspiron sänkas och dosen sedan ökas stegvis efter medicinsk bedömning (se avsnitt 4.5).

Mat ökar biotillgängligheten av buspiron. Buspiron ratiopharm ska tas vid samma tidpunkt och på samma sätt (antingen på tom mage eller i samband med måltid) varje dag.

Grapefruktjuice ökar halten av buspiron i plasma. Patienter som behandlas med buspiron ska därför undvika ett rikligt intag av grapefruktjuice.

En behandling med Buspiron ratiopharm kan avbrytas utan nedtrappning och utan risk för abstinenssymtom, även efter långtidsbehandling.

### *Pediatrik population*

Effekt och säkerhet har inte visats hos patienter under 18 år.

I placebokontrollerade studier, där 334 patienter behandlades med buspiron i upp till sex veckor med doser som rekommenderas för vuxna, visade sig inte buspiron vara en effektiv behandling vid generaliserat ångestsyndrom hos patienter yngre än 18 år. Plasmakoncentrationerna av buspiron och dess aktiva metabolit var högre hos barn jämfört med vuxna som gavs ekvivalenta doser.

### *Njurinsufficiens*

Efter en singeldos till patienter med njurinsufficiens (kreatininclearance 20–49 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>) sågs en liten ökning av buspironhalten i blodet, utan en förlängning av halveringstiden. Hos dessa patienter rekommenderas att buspiron administreras med försiktighet, och med en låg dos, två gånger dagligen. Svaret och symtomen hos patienterna bör utvärderas noggrant innan en eventuell dosökning. Hos anuriska patienter orsakar en singeldosadministrering en ökning i blodet av metaboliten 1-pyrimidinpiperazin (1-PP), där dialys inte visat sig påverka vare sig buspironnivåerna eller 1-PP-nivåerna. Buspiron får inte ges till patienter med ett kreatininclearance på < 20 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>, och särskilt inte till anuriska patienter, på grund av det faktum att ökade nivåer av buspiron och dess metaboliter kan förekomma.

### *Leversvikt*

First-pass metabolismen hos patienter med leverinsufficiens kan förväntas minska vid användning av läkemedel av den typ som buspiron tillhör. Efter en singeldos till patienter med levercirros, ses högre maximala koncentrationer av ometaboliserat buspiron och en förlängd halveringstid. Hos dessa patienter bör buspiron användas med försiktighet, och individuella doser bör titreras med omsorg för att undvika centrala biverkningar, som kan uppstå i samband med höga maximala koncentrationer av buspiron. Eventuella dosökningar bör övervägas noga, och först efter 4–5 dagar med föregående dos.

### *Äldre patienter*

På basen av aktuella data krävs ingen dosjustering på grund av patientens ålder eller kön.

## **4.3 Kontraindikationer**

Buspiron ratiopharm är kontraindicerat:

- vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- vid grav njurinsufficiens (kreatininclearance < 20 ml/min/1,72 m<sup>2</sup>) eller grav leverinsufficiens
- vid akuta förgiftningstillstånd orsakade av alkohol, sedativa medel, analgetiska eller antipsykotiska medel
- hos patienter med epilepsi.

## **4.4 Varningar och försiktighet**

Samtidigt bruk av alkohol bör undvikas.

En samtidig behandling med monoaminoxidashämmare (MAO-hämmare) kan innebära risker. Det finns rapporter om förhöjt blodtryck när buspiron har kombinerats med någon MAO-hämmare. Samtidig användning av buspiron och MAO-hämmare rekommenderas därför ej.

Förhöjda leverenzymmer har rapporterats hos en del patienter som använt buspiron i kombination med trazodon.

Buspiron bör användas med försiktighet hos patienter med:

- akut trångvinkelglaukom
- myasthenia gravis
- läkemedelsberoende
- lever- eller njurinsufficiens.

Buspiron ska inte användas ensamt för behandling av depression. Läkemedlet kan potentiellt maskera de kliniska tecknen på depression.

### Användning till barn

Säkerhet och effekt vid långtidsbehandling av patienter under 18 år har inte fastställts. Buspiron ratiopharm rekommenderas inte hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.2).

### Missbruk och beroende

Buspiron har inte visat någon potential för drogmissbruk och beroende på grundval av kliniska prövningar och djurstudier.

### Möjliga abstinenssymtom hos patienter som är beroende av lugnande medel, sömnmedel eller anxiolytika

Buspiron har inte uppvisat korstolerans med bensodiazepiner eller andra vanliga sedativa/hypnotiska medel, och därför skyddar buspiron inte mot de utsättningssymtom som ofta ses när en behandling med dessa läkemedel upphör. Innan buspironbehandlingen startas, är det därför lämpligt att sätta ut dessa läkemedel gradvis, speciellt hos patienter som har använt något CNS-dämpande medel regelbundet och under en längre tid. Om en patient som lider av ångest är i behov av kontinuerlig medicinerings, kan man också övergå från bensodiazepinmedicinering till buspiron genom att gradvis utsätta bensodiazepinpreparatet under loppet av några veckor då buspironbehandlingen redan inletts. Buspiron kan dock inte användas för avgiftning av bensodiazepinberoende patienter.

### Långsiktig toxicitet

Eftersom buspirons verkningsmekanism inte är helt klarlagd, kan långsiktig toxicitet i CNS eller andra organsystem inte förutsägas.

### Hjälpämnen

#### *Laktos*

Detta läkemedel innehåller laktos. Patienter med något av följande sällsynta ärftliga tillstånd bör inte använda detta läkemedel: galaktosintolerans, total laktasbrist eller glukos-galaktosmalabsorption.

#### *Natrium*

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per dosenhet, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

## **4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner**

Ett samtidigt bruk av buspiron och andra CNS-läkemedel kräver försiktighet.

### Övriga läkemedels inverkan på buspiron

#### *Ej rekommenderade kombinationer:*

*MAO-hämmare:* En samtidig behandling med MAO-hämmare kan framkalla förhöjt blodtryck, varför sådan kombinationsterapi avrådes (se avsnitt 4.4).

*Erytromycin:* Samtidig administrering av buspiron (10 mg i enkeldos) och erytromycin (1,5 g dagligen i 4 dagar) till friska frivilliga försökspersoner ökade plasmakoncentrationen av buspiron ( $C_{max}$  ökade 5 gånger och AUC 6 gånger) Om buspiron och erytromycin skall ges tillsammans rekommenderas en låg dos av buspiron (t.ex. 2,5 mg två gånger dagligen). Efterföljande dosökningar av något av läkemedlen bör baseras på det kliniska svaret.

*Itrakonazol:* Samtidig administrering av buspiron (10 mg i enkeldos) och itraconazol (200 mg dagligen i 4 dagar) till friska frivilliga försökspersoner ökade plasmakoncentrationen av buspiron ( $C_{max}$  ökade 13 gånger och AUC 19 gånger). Om buspiron och itraconazol skall ges tillsammans rekommenderas en låg dos av buspiron (t.ex. 2,5 mg dagligen). Efterföljande dosökningar av något av läkemedlen bör baseras på det kliniska svaret.

#### *Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder:*

*Diltiazem:* Samtidig administrering av buspiron (10 mg i enkeldos) och diltiazem (60 mg tre gånger dagligen) till friska frivilliga försökspersoner ökade plasmakoncentrationen av buspiron ( $C_{\max}$  ökade 5,3 gånger och AUC 4 gånger). Förstärkt effekt och ökad toxicitet av buspiron kan ses när buspiron ges tillsammans med diltiazem. Efterföljande dosökningar av något av läkemedlen bör baseras på det kliniska svaret.

*Verapamil:* Samtidig administrering av buspiron (10 mg i enkeldos) och verapamil (80 mg tre gånger dagligen) till friska frivilliga försökspersoner ökade plasmakoncentrationen av buspiron ( $C_{\max}$  och AUC ökade 3,4 gånger). Samtidig användning av dessa läkemedel kan leda till förstärkt effekt och ökad toxicitet av buspiron. Efterföljande dosökningar av något av läkemedlen bör baseras på det kliniska svaret.

*Rifampicin:* Rifampicin inducerar metabolismen av buspiron via CYP3A4. På grund av detta minskade en samtidig administrering av buspiron (30 mg som enkeldos) och rifampicin (600 mg dagligen i 5 dagar) till friska frivilliga försökspersoner plasmakoncentrationen ( $C_{\max}$  minskade 84 % och AUC 90 %) samt den farmakodynamiska effekten av buspiron.

#### Kombinationer som kräver vaksamhet:

*Selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI):* Kombinationen av buspiron och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) testades i ett flertal kliniska studier på mer än 300.000 patienter. Även om ingen allvarlig toxicitet observerades, fanns sällsynta fall av kramper hos patienter som tog SSRI och buspiron samtidigt.

Enstaka fall av kramper hos patienter som erhållit kombinationsterapi med buspiron och SSRI-preparat föreligger som spontant inrapporterade biverkningar från reguljär klinisk användning.

Buspiron bör användas med försiktighet i kombination med serotonerga läkemedel (inklusive MAO-hämmare, L-tryptofan, triptaner, tramadol, linezolid, SSRI-läkemedel, litium och johannesört) eftersom enstaka rapporter om serotonergt syndrom förekommit hos patienter med samtidig SSRI-behandling. Om detta syndrom misstänks, skall behandling med buspiron omedelbart avbrytas och stödjande symptomatisk behandling initieras.

*Proteinbindning:* *In vitro* kan buspiron tränga bort läkemedel med lös bindning till proteinerna i plasma, såsom digoxin. Den kliniska betydelsen av detta fynd är inte känd.

*Nefazodon:* Samtidig administrering av buspiron (2,5 eller 5 mg två gånger dagligen) och nefazodon (250 mg två gånger dagligen) till friska frivilliga försökspersoner ledde till en markant ökning av plasmakoncentrationen av buspiron (upp till 20 gånger av  $C_{\max}$  och upp till 50 gånger av AUC) och en statistiskt signifikant minskning (kring 50 %) av buspironmetaboliten 1-pyrimidinylpiperazin i plasma. Med en buspiron-dos på 5 mg två gånger dagligen, observerades en liten ökning av AUC för nefazodon (23 %) och dess metaboliter hydroxynefazodon (HO-NEF) (17 %) och mCPP (9 %). En liten ökning i  $C_{\max}$  observerades för nefazodon (8 %) och dess metabolit HO-NEF (11 %).

Biverkningsprofilen för personer som fick 2,5 mg buspiron två gånger dagligen och 250 mg nefazodon två gånger dagligen liknade den för försökspersoner som fick respektive substans var för sig. Individuer som fick 5 mg buspiron två gånger dagligen och 250 mg nefazodon två gånger dagligen upplevde biverkningar såsom svaghetskänsla, kraftlöshet, yrsel och somnolens. Det rekommenderas att dosen buspiron minskas om det ges tillsammans med nefazodon. Efterföljande dosökningar av respektive substans bör baseras på det kliniska svaret.

*Grapefruktjuice:* En samtidig administrering av 10 mg buspiron och grapefruktjuice (200 ml koncentrerad juice under 2 dagar) till friska frivilliga försökspersoner ledde till förhöjda buspironhalter i plasma ( $C_{\max}$  ökade 4,3 gånger och AUC 9,2 gånger). Ett rikligt intag av grapefruktjuice bör därför undvikas i samband med en buspironbehandling.

*Andra hämmare och inducerare av CYP3A4:* Vid samtidig behandling med en potent CYP3A4 hämmare rekommenderas försiktighet och en låg dos av buspiron. Vid samtidig behandling med en potent CYP3A4 inducerare, t.ex. fenobarbital, fenytoin, karbamazepin eller johannesört, kan en dosjustering av buspiron vara nödvändig för att bibehålla den anxiolytiska effekten.

*Fluvoxamin:* Vid korttidsbehandling med fluvoxamin och buspiron ses dubbelt så höga plasmakoncentrationer av buspiron som vid buspironmonoterapi.

*Trazodon:* En samtidig behandling med buspiron och trazodon visade en ökning av alaninaminotransferashalterna (ALAT) med 3 - 6 gånger hos vissa patienter.

*Cimetidin:* En samtidig användning av buspiron och cimetidin har visat en liten ökning i halten av 1-(2-pyrimidinyl)-piperazinmetaboliten av buspiron. På grund av den höga proteinbindningen hos buspiron (cirka 95 %), rekommenderas försiktighet när läkemedel med hög proteinbindningsgrad ges samtidigt.

Baklofen, lofexidin, nabilon och antihistaminer kan förstärka den sedativa effekten.

#### Buspirons effekt på andra läkemedel

*Diazepam:* När buspiron adderats till en diazepambehandling, har detta inte lett till några statistiskt signifikanta skillnader i de farmakokinetiska parametrarna ( $C_{max}$ , AUC och  $C_{min}$ ) vid steady-state för diazepam. Ökningar på ca 15 % sågs däremot för nordiazepam, och en del lättare kliniska biverkningar, såsom svindel, huvudvärk och illamående, observerades hos patienterna.

*Haloperidol:* Ett samtidigt bruk av buspiron och haloperidol kan leda till förhöjda halter av haloperidol i plasma.

*Digoxin:* Hos människa är cirka 95 % av buspironet plasmaproteinbundet. *In vitro* tränger buspiron inte undan kraftigt bundna läkemedel (t.ex. warfarin) från serumproteiner, men buspiron kan däremot tränga bort mindre fast proteinbundna läkemedel, såsom digoxin. Den kliniska betydelsen av detta fynd är okänd.

Förlängd protrombintid har rapporterats vid samtidigt bruk av buspiron och warfarin.

Buspiron ökar inte märkbart effekterna av alkohol. Försiktighet ska ändå iakttas vid fall av samtidigt bruk av alkohol och buspiron.

#### **4.6 Fertilitet, graviditet och amning**

Buspiron ratiopharm får inte användas i samband med graviditet eller amning, om inte behandlingens fördelar uppskattas vara klart större än riskerna.

Det finns inga eller begränsad mängd data från användningen av buspiron hos gravida kvinnor. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). För säkerhets skull rekommenderas att behandling med buspiron undviks i samband med graviditet.

Effekten av buspiron vid förlossning är okänd.

Det är okänt om buspiron eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk. Beslut bör fattas om huruvida amningen eller buspironbehandlingen ska avbrytas. Vid beslutsfattandet ska såväl nyttan av amningen för barnet som nyttan av läkemedelsbehandlingen för modern beaktas.

#### **4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner**

Buspiron har en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. De risker som är förknippade med läkemedlets möjliga biverkningar, såsom dåsighet och svindel, bör observeras (se avsnitt 4.8).

#### 4.8 Biverkningar

Om biverkningar av Buspiron ratiopharm uppkommer, ses dessa som regel i behandlingens inledningsskede för att sedan försvinna med fortsatt behandling och/eller dosreducering.

##### Klinisk erfarenhet

När patienter som fick buspiron jämfördes med patienter som fick placebo, var svindel, huvudvärk, nervositet, svaghetskänsla, illamående, upprördhet och svettningar/kallsvett de enda biverkningar som uppträdde med betydligt högre frekvens ( $p < 0,10$ ) i buspirongruppen än i placebogruppen.

Listan över biverkningar här nedan presenteras efter organsystem och med följande frekvenskategorier: mycket vanliga ( $\geq 1/10$ ), vanliga ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), och mycket sällsynta ( $< 1/1000$ ).

BIVERKNINGAR SOM RAPPORTERATS I SAMBAND MED KLINISK ANVÄNDNING		
Organsystem	Frekvens	Biverkning
Psykiska störningar	vanlig	nervositet, sömnlöshet, koncentrationssvårigheter, depression, förvirringstillstånd, sömnstörningar, ilska
	mycket sällsynt	psykotiska störningar, hallucinationer, depersonalisering, emotionell labilitet
Centrala och perifera nervsystemet	mycket vanlig	svindel*, huvudvärk, dåsighet
	vanlig	parestesier, dimsyn, koordinationsrubbingar, tremor, tinnitus
	sällsynt	domningar, stelhet
	mycket sällsynt	serotonergt syndrom, krampanfall, tunnelseende, extrapyramidala symtom, "kuggghjulstelhet", dyskinesi, dystoni, synkope, minnesbortfall, ataxi, parkinsonism, akatysi, rastlösa ben, rastlöshet
Hjärtat	vanlig	takykardi, bröstsmärta
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	vanlig	nästäppa, ont i svalg och struphuvud
Magtarmkanalen	vanlig	illamående, magsmärta, muntorrhet, diarré, förstoppning, kräkningar
Hud och subkutan vävnad	vanlig	kallsvett, hudutslag
	sällsynt	angioödem, blåmärken, urtikaria
Muskuloskeletala systemet och bindväv	vanlig	muskel- och skelettvärk
Njuror och urinvägar	mycket sällsynt	urinretention
Reproduktionsorgan och bröstkörtel	mycket sällsynt	galaktorré

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	vanlig	utmattning
---	--------	------------

\* I svindel ingår svaghetskänsla.

#### Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via:

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 Fimea.

Webbplats: [www.fimea.fi](http://www.fimea.fi).

## 4.9 Överdoserering

Hos friska frivilliga försökspersoner var maximalt tolererad dygnsdos 375 mg buspiron. De vanligaste symtomen på en överdosering var trötthet, magsmärtor, illamående, kräkningar, svindel, dåsighet och mios. Specifik antidot saknas. Hemodialys gör inte avlägsnandet av buspiron ur kroppen snabbare, men läkemedlets aktiva metabolit kan delvis avlägsnas med dialys. Aktivt kol kan ges som förstahjälpåtgärd. Ventrikelsköljning ska utföras så fort som möjligt. I övrigt ska behandlingen utgöras av allmän symtomatisk stödbehandling. Intag av flera läkemedel bör misstänkas.

## 5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

### 5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Azaspirodekanedionderivat

ATC-kod: N05BE01

Buspiron är ett azaspirodekanedionderivat som skiljer sig från bensodiazepinerna och andra kända psykiatriska läkemedel både till sin kemiska struktur och rent farmakologiskt sett. Buspiron har inga muskelrelaxerande eller sedativa effekter, och det försämrar inte de kognitiva funktionerna. I samband med organiska hjärnsyndrom har buspiron konstaterats såväl dämpa ångest och depression som lindra störningar i impuls kontrollen (t.ex. irritation, aggressivitet).

Verkningsmekanismen för buspiron är komplicerad. Buspiron binds till såväl post- som presynaptiska 5-HT<sub>1A</sub>-receptorer. Buspiron har ingen direkt inverkan på funktionen hos GABA-receptorerna eller på bensodiazepin-GABA-receptorkomplexets funktion. Däremot innehåller buspiron agonist-antagonistiska effekter på dopaminreceptorerna, vilket gör att den dopaminerga aktiviteten kan öka något. Buspiron kan också ge en lätt ökning av den noradrenerga transmittoraktiviteten.

### 5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Buspiron absorberas väl från matsmältningskanalen. Maximala koncentrationer i plasma uppnås inom 60–90 minuter. Biotillgängligheten är låg (ca 4 %), och beroende av första-passage-metabolismen. Buspironhalten i plasma är linjär i förhållande till dosen. Vid upprepad dosering uppnås steady state inom två dagar.

Buspiron binds till plasmaproteinerna till ca 95 %.

Buspiron metaboliseras främst via oxidation. Buspirons aktiva metabolit heter 1-pyrimidinylpiperazin.

Buspiron och dess metaboliter utsöndras såväl i urinen (ca 65 %) som i faeces (ca 35 %). Hos patienter med levercirros eller annan typ av leverinsufficiens är first-pass-metabolismen för buspiron reducerad,



biotillgängligheten ökad och läkemedelshalten i plasma flerfaldig i jämförelse mot friska personer. Clearance av buspiron kan vara sänkt i samband med lever- och njurinsufficiens.

Föda minskar den presystemiska clearancen av buspiron och ökar biotillgängligheten för oförändrat buspiron. Den kliniska betydelsen av denna ökning av den relativa biotillgängligheten är okänd.

### **5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter**

Inga tecken på karcinogena eller mutagena effekter har konstaterats i samband med djurstudier. Ingen nedsättande inverkan på fertiliteten eller fosterskador konstaterades heller i djurstudier.

## **6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER**

### **6.1 Förteckning över hjälpämnen**

Mikrokristallin cellulosa,  
laktosmonohydrat,  
natriumstärkelseglykolat (typ A),  
kolloidal, vattenfri kiseldioxid,  
magnesiumstearat.

### **6.2 Inkompatibiliteter**

Ej relevant.

### **6.3 Hållbarhet**

4 år.

### **6.4 Särskilda förvaringsanvisningar**

Förvaras i originalförpackningen

### **6.5 Förpackningstyp och innehåll**

Blisterförpackningar (PVC/Al) på 30 och 100 tabletter.

### **6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering**

Inga särskilda anvisningar.

## **7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

Teva B.V.  
Swensweg 5  
2031 GA Haarlem  
Nederländerna

## **8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING**

5 mg: 13642  
10 mg: 13643

**9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE**

Datum för det första godkännandet: 18.1.1999

Datum för den senaste förnyelsen: 5.11.2009

**10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN**

27.8.2019