

VALMISTEYHTEENVETO

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Anksilon 5 mg tabletit
Anksilon 10 mg tabletit

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi tabletti sisältää 5 mg buspironihydrokloridia.
Yksi tabletti sisältää 10 mg buspironihydrokloridia.

Apuaineet, joiden vaikutus tunnetaan:

5 mg tabletti: Yksi tabletti sisältää 59,5 mg laktoosia (monohydraattina).
10 mg tabletti: Yksi tabletti sisältää 118,9 mg laktoosia (monohydraattina).

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Tabletti.

5 mg tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus 'ORN 30' ja toisella puolella jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

10 mg tabletti:

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, soikea tabletti, jossa toisella puolella kaiverrus 'ORN 31' ja toisella puolella jakouurre.

Tabletin voi jakaa yhtä suuriin annoksiin.

4. KLIINISET TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Vaikeusasteeltaan kliinisesti merkittävän ahdistuneisuuden oireenmukainen hoito, kun kardinaali-oireita ovat ahdistuneisuus, kiihtyneisyys ja jännittyneisyys.

4.2 Annostus ja antotapa

Annostus

Annostus riippuu potilaan yksilöllisestä tilanteesta.

Aikuiset (yli 18-vuotiaat)

Aloitusannoksena 5 mg buspironihydrokloridia kolmesti vuorokaudessa. Annosta voidaan suurentaa 2–3 päivän välein.

Tarvittaessa vuorokausiannos voidaan suurentaa tasolle 20–30 mg buspironihydrokloridia jaettuna useaan annokseen.

Buspironihydrokloridin vuorokausiannos ei saa olla yli 60 mg.

Buspironihydrokloridin kerta-annos ei saa olla yli 30 mg.

Jos bupironia käytetään yhdessä voimakkaan CYP3A4:n estäjän kanssa, aloitusannosta on pienennettävä. Annosta voidaan suurentaa vähitellen vasta lääketieteellisen arvioinnin jälkeen (ks. kohta 4.5).

Greippimehu suurentaa bupironipitoisuuksia plasmassa. Bupironia käyttävien potilaiden on vältettävä greippimehun runsasta käyttöä (ks. kohta 4.5).

Potilaille on kerrottava, että vaikutuksen hitaan alkamisen vuoksi lääkkeen hyöty ei tule välittömästi esiin.

Jos oireet eivät lieviy 4–8 viikossa, bupironihoitoa on harkittava uudelleen. Hoidon hyödyt ja annos on arvioitava uudelleen säännöllisin väliajoin (ks. kohta 4.4).

Erityisryhmät

Munuaisten vajaatoiminta

Munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille bupironia on annettava varoen ja annostuksen on oltava pieni (kahdesti vuorokaudessa). Potilaiden vaste ja oireet on arvioitava huolellisesti ennen annostuksen mahdollista suurentamista. Bupironia ei saa antaa potilaille, joiden glomerulussuodosnopeus (GFRe-MD) on $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$. Tämä koskee etenkin anuriapotilaita, sillä bupironin ja sen metaboliittien pitoisuudet saattavat kohota (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Maksan vajaatoimintapotilailla bupironia on käytettävä varoen, ja yksilölliset annostukset on titrattava huolellisesti suurten bupironin huippupitoisuuksien aiheuttamien keskushermostohaittojen riskin pienentämiseksi. Annostuksen suurentamista on harkittava huolellisesti ja ainoastaan, jos edeltävää annostusta on käytetty 4–5 päivän ajan (ks. kohdat 4.2, 4.4 ja 5.2). Bupironia ei saa antaa potilaille, joilla on vaikea maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.3).

Ikä ja sukupuoli

Nykyisten tietojen perusteella annostusta ei tarvitse muuttaa iän eikä sukupuolen mukaan.

Pediatriset potilaat

Bupironia ei pidä käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten eikä nuorten hoitoon, koska bupironin turvallisuutta ja tehoa tässä potilasryhmässä ei ole varmistettu (ks. kohdat 5.1. ja 5.2).

Antotapa

Anksilon-tabletit voidaan jakaa yhtä suuriin annoksiin. Tabletit niellään nesteen kera. Ruoka suurentaa bupironin biologista hyötyosuutta. Bupironi otetaan aina samaan aikaan päivästä. Lääke voidaan ottaa joko aterian yhteydessä tai tyhjään mahaan, mutta se on otettava aina samalla tavalla.

4.3 Vasta-aiheet

Bupironia ei saa käyttää seuraavissa tilanteissa:

- yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille
- akuutti ahdaskulmaglaukooma
- *myasthenia gravis*
- epilepsia
- akuutti alkoholi-, unilääke-, kipulääke- tai psykoosilääkemyrkytys
- vaikea maksan vajaatoiminta
- vaikea munuaisten vajaatoiminta (GFRe-MD $< 20 \text{ ml/min/1,73 m}^2$).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Huomattavaa

Ahdistuneisuus ei aina vaadi lääketieteellistä hoitoa. Ahdistuneisuus voi johtua myös fyysisestä tai psyykkisestä sairaudesta ja voi joskus parantua perussairauteen kohdennetulla hoidolla.

Kliinisisä ja kokeellisissa tutkimuksissa ei ole havaittu viitteitä siitä, että buspironiin liittyisi tottumis- tai riippuvuusriski. Käyttöä on kuitenkin seurattava asianmukaisesti, kunnes kliinistä kokemusta saadaan lisää. Buspironin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on lääke- tai huumausaineriippuvuus.

Buspironin käytössä on noudatettava varovaisuutta, jos potilaalla on maksan tai munuaisten vajaatoiminta (ks. kohta 4.2).

Buspironilla ei ole ristitoleranssia bentsodiatsepiinien eikä muiden rauhoittavien lääkkeiden/unilääkkeiden kanssa, joten se ei estä näiden valmisteiden käytön lopettamisen yhteydessä usein esiintyviä vieroitusoireita. Tämän vuoksi näiden lääkkeiden käyttö on suositeltavaa lopettaa vähitellen ennen buspironihoidon aloittamista. Tällä on merkitystä etenkin potilaille, jotka ovat käyttäneet pitkään keskushermostoon vaikuttavia rauhoittavia lääkkeitä. Buspironin käytön seuranta on suositeltavaa, jos potilaalla on anamneesissa kouristuskohtauksia. Kouristuskohtauksia on ilmoitettu yksittäistapauksissa buspironin ja SSRI-lääkkeiden samanaikaisen käytön yhteydessä (ks. kohta 4.5).

Buspironin ja MAO:n estäjien samanaikaista käyttöä ei suositella hypertensiivisten reaktioiden riskin vuoksi (ks. kohta 4.5).

Buspironin ja muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden samanaikaisessa käytössä on noudatettava varovaisuutta (ks. kohta 4.5).

Jos pitkäaikainen lääketieteellinen hoito on välttämätöntä, lääkkeen käyttöä on seurattava intensiivisesti. Hoidon jatkamisen tarve on arvioitava säännöllisesti uudelleen tauottamalla hoito aina pidemmän hoitojakson (usean kuukauden) jälkeen.

Psyko- ja sosioterapiaa ei pidä unohtaa buspironihoidon aikana.

Buspironin vaikutusmekanismia ei tunneta vielä täysin, joten keskushermostoon tai muihin elinjärjestelmiin kohdistuvaa pitkäaikaistoksisuutta ei voida ennustaa. Kontrolloidut kliiniset buspironitutkimukset ovat kestäneet vain kuusi kuukautta.

Pediatriset potilaat

Buspironia ei pidä käyttää alle 18 vuoden ikäisten lasten eikä nuorten hoitoon, koska sen turvallisuutta ja tehoa tässä potilasryhmässä ei ole varmistettu (ks. kohdat 5.1. ja 5.2).

Apuaineet

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

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

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Muiden anksiolyyttien/rauhottavien lääkkeiden ja muiden keskushermostoon vaikuttavien lääkkeiden (kuten psykoosi- ja masennuslääkkeiden) samanaikaisesta käytöstä ei ole riittävästi tietoa. Tämä koskee myös verenpainelääkkeitä, diabeteslääkkeitä, antikoagulantteja, ehkäisytabletteja ja sydän-

glykosideja. Tämän vuoksi bupironin ja näiden lääkevalmisteiden samanaikaista käyttöä on seurattava huolellisesti.

Muiden lääkkeiden vaikutus bupironiin

Yhdistelmät, joiden käyttöä ei suositella

MAO:n estäjät

MAO:n estäjien samanaikainen käyttö saattaa aiheuttaa verenpaineen suurenemista. Tästä syystä MAO:n estäjien ja bupironin samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.4).

Erytromysiini

Terveillä koehenkilöillä bupironihydrokloridin (10 mg kerta-annoksena) ja erytromysiinin (1,5 g kerran vuorokaudessa neljän päivän ajan) samanaikainen käyttö suurensi bupironin pitoisuuksia plasmassa (C_{\max} suureni 5-kertaiseksi ja AUC 6-kertaiseksi). Tämä johtunee CYP3A4:n estymisestä. Jos bupironia ja erytromysiiniä käytetään samanaikaisesti, pieni bupironihydrokloridiannos (esim. 2,5 mg kahdesti vuorokaudessa) on suositeltavaa. Kummankin lääkkeen myöhemmät annosmuutokset on tehtävä kliinisen vasteen perusteella.

Itrakonatsoli

Terveillä koehenkilöillä bupironihydrokloridin (10 mg kerta-annoksena) ja itrakonatsolin (200 mg kerran vuorokaudessa neljän päivän ajan) samanaikainen käyttö suurensi bupironin pitoisuuksia plasmassa (C_{\max} suureni 13-kertaiseksi ja AUC 19-ertaiseksi). Tämä johtunee CYP3A4:n estymisestä. Jos bupironia ja itrakonatsolia käytetään samanaikaisesti, pieni bupironihydrokloridiannos (esim. 2,5 mg kerran vuorokaudessa) on suositeltavaa. Kummankin lääkkeen myöhemmät annosmuutokset on tehtävä kliinisen vasteen perusteella.

Yhdistelmät, joiden käytössä on noudatettava varovaisuutta

Diltiatseemi

Terveillä koehenkilöillä bupironihydrokloridin (10 mg kerta-annoksena) ja diltiatseemin (60 mg kolmesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurensi bupironin pitoisuuksia plasmassa (C_{\max} suureni 5,3-kertaiseksi ja AUC 4-kertaiseksi). Tämä johtunee CYP3A4-välitteisen ensikierron metabolian estymisestä. Bupironin vaikutukset saattavat voimistua ja toksisuus lisääntyä, kun bupironia käytetään yhdessä diltiatseemin kanssa. Kummankin lääkkeen myöhemmät annosmuutokset on tehtävä kliinisen vasteen perusteella.

Verapamiili

Terveillä koehenkilöillä bupironihydrokloridin (10 mg kerta-annoksena) ja verapamiilin (80 mg kolmesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurensi bupironin pitoisuuksia plasmassa (C_{\max} ja AUC suurenevät 3,4-kertaiseksi). Tämä johtunee CYP3A4-välitteisen ensikierron metabolian estymisestä. Bupironin vaikutukset saattavat voimistua ja toksisuus lisääntyä, kun bupironia käytetään yhdessä verapamiilin kanssa. Kummankin lääkkeen myöhemmät annosmuutokset on tehtävä kliinisen vasteen perusteella.

Rifampisiini

Rifampisiini indusoi bupironin CYP3A4-välitteistä metaboliaa. Tästä syystä terveillä koehenkilöillä bupironihydrokloridin (30 mg kerta-annoksena) ja rifampisiinin (600 mg kerran vuorokaudessa viiden päivän ajan) samanaikainen käyttö pienensi bupironin pitoisuuksia plasmassa (C_{\max} pieneni 84 % ja AUC 90 %) ja farmakodynaamista vaikutusta.

Huomioon otettavia yhdistelmiä

SSRI-lääkkeet

Bupironin ja selektiivisten serotoniinin takaisinoton estäjien (SSRI-lääkkeiden) yhdistelmää tutkittiin useassa kliinisessä tutkimuksessa yli 300 000 potilaalla. Vaikeaa toksisuutta ei havaittu, mutta SSRI-

lääkkeitä ja bupironia samanaikaisesti käyttävillä potilailla esiintyi harvinaisissa tapauksissa kouristuskohtauksia.

Säännöllisen kliinisen käytön aikana on ilmoitettu kouristuskohtauksia yksittäistapauksissa bupironin ja SSRI-lääkkeiden yhdistelmähoitoa saavilla potilailla.

Bupironia on käytettävä varoen yhdessä serotonergisten lääkkeiden kanssa (mm. MAO:n estäjät, L-tryptofaani, triptaanit, tramadoli, buprenorfiini, linetsolidi, SSRI-lääkkeet, litium ja mäkikuisma), sillä serotoniinioireytmästä on yksittäisiä ilmoituksia samanaikaista SSRI-hoitoa saavilla potilailla. Jos serotoniinioireytmää epäillään, bupironihoito on keskeytettävä välittömästi ja elintoimintoja tukeva oireenmukainen hoito aloitettava.

Sitoutuminen proteiineihin

Bupironi voi syrjäyttää heikommin proteiineihin sitoutuvat lääkkeet, kuten digoksiinin, *in vitro*. Tämän ominaisuuden kliinistä merkitystä ei tunneta.

Nefatsodoni

Terveillä koehenkilöillä bupironihydrokloridin (2,5 mg tai 5 mg kahdesti vuorokaudessa) ja nefatsodonin (250 mg kahdesti vuorokaudessa) samanaikainen käyttö suurensi huomattavasti bupironin pitoisuuksia plasmassa (C_{max} suureni enintään 20-kertaiseksi ja AUC enintään 50-kertaiseksi) ja pienensi sen metaboliitin, 1-pyrimidinyylipiperatsiinin, pitoisuuksia plasmassa tilastollisesti merkitsevästi (noin 50 %). Tämä johtunee CYP3A4:n estymisestä. Kun bupironihydrokloridia annettiin 5 mg kahdesti vuorokaudessa, nefatsodonin AUC-arvo suureni lievästi (23 %) ja sen metaboliittien hydroksinefatsodonin (HO-NEF) 17 % ja mCPP:n taas 9 %. Nefatsodonin C_{max} -arvo suureni lievästi (8 %) ja sen metaboliitin hydroksinefatsodonin 11 %.

Haittavaikutusprofiili oli bupironihydrokloridia (2,5 mg kahdesti vuorokaudessa) ja nefatsodonia (250 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttävillä samankaltainen kuin kumpaakin lääkettä yksinään käyttävillä. Bupironihydrokloridia (5 mg kahdesti vuorokaudessa) ja nefatsodonia (250 mg kahdesti vuorokaudessa) käyttävillä henkilöillä oli haittavaikutuksia, kuten pyörrytystä, voimattomuutta, huimausta ja uneliaisuutta. Bupironiannoksen pienentäminen on suositeltavaa nefatsodonin samanaikaisen käytön yhteydessä. Kummankin lääkkeen myöhemmät annosmuutokset on tehtävä kliinisen vasteen perusteella.

Greippimehu

Terveillä koehenkilöillä bupironihydrokloridin (10 mg) ja greippimehun (kaksinkertainen vahvuus, 200 ml kahden päivän ajan) samanaikainen käyttö suurensi bupironin pitoisuuksia plasmassa (C_{max} suureni 4,3-kertaiseksi ja AUC 9,2-kertaiseksi). Bupironia käyttävien potilaiden on vältettävä greippimehun runsasta käyttöä.

Muut CYP3A4:n estäjät ja -indusorit

Voimakkaan CYP3A4:n estäjän samanaikaisen käytön yhteydessä suositellaan pientä bupironiannosta ja varovaisuutta. Voimakkaan CYP3A4:n indusorin (kuten fenobarbitaalin, fenytoiinin, karbamatsepiinin tai mäkikuisman) samanaikaisen käytön yhteydessä bupironiannostuksen muuttaminen voi olla tarpeen, jotta bupironin anksiolyyttinen vaikutus säilyy.

Fluvoksamiini

Lyhytaikaisessa fluvoksamiini- ja bupironihoidossa bupironipitoisuudet plasmassa kaksinkertaistuvat bupironimonoterapiaan verrattuna.

Tratsodoni

Tratsodonin samanaikaisen käytön yhteydessä ALAT-arvo suureni 3–6-kertaiseksi joillain potilailla.

Simetidiini

Bupironin ja simetidiinin samanaikaisen käytön yhteydessä bupironin metaboliitin 1-(2-pyrimidinyyli)piperatsiinin pitoisuus on suurentunut lievästi. Bupironi sitoutuu suuressa määrin

proteiineihin (noin 95 %), joten varovaisuutta on noudatettava, kun suuressa määrin proteiineihin sitoutuvia lääkkeitä käytetään samanaikaisesti.

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

Buspironin vaikutus muihin lääkeaineisiin

Diatsepaami

Kun buspironi lisättiin diatsepaamihoitoon, diatsepaamin vakaan tilan farmakokinetiikan parametreissa (C_{max} , AUC ja C_{min}) ei havaittu merkitseviä eroja, mutta nordiatsepaamin arvot suurenevät noin 15 %. Myös lieviä kliinisiä haittavaikutuksia (huimausta, päänsärkyä ja pahoinvointia) havaittiin.

Haloperidoli

Haloperidolin ja buspironin samanaikainen käyttö voi suurentaa haloperidolin pitoisuuksia seerumissa.

Digoksiini

Noin 95 % buspironista sitoutuu plasman proteiineihin ihmisellä. *In vitro* buspironi ei syrjäytä plasman proteiineihin suuressa määrin sitoutuvia lääkkeitä (kuten varfariinia) seerumin proteiineista. Buspironi voi kuitenkin syrjäyttää heikommin proteiineihin sitoutuvat lääkkeet, kuten digoksiinin, *in vitro*. Tämän ominaisuuden kliinistä merkitystä ei tunneta.

Varfariini

Protrombiiniajan pitenemistä on ilmoitettu, kun buspironi on lisätty varfariinia sisältävään hoitoon.

Muut keskushermostoa lamaavat lääkkeet

Buspironin sedatiivinen vaikutus voi voimistua, jos sitä käytetään yhdessä muiden keskushermostoa lamaavien lääkkeiden kanssa. Tästä syystä buspironin ja keskushermostoa lamaavien lääkkeiden samanaikaista käyttöä on seurattava huolellisesti.

Alkoholi voi voimistaa buspironin sedatiivista vaikutusta. Tästä syystä alkoholin samanaikaista käyttöä on vältettävä.

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Raskaus

Joissain eläinkokeissa suuret buspironiannokset raskauden aikana vaikuttivat haitallisesti elossaoloon ja syntymä- ja vieroituspainoon, mutta eivät sikiön kehitykseen. Tämän löydöksen merkitystä ihmiselle ei ole selvitetty, joten buspironia saa käyttää raskauden aikana vain, jos se on selvästi tarpeen.

Imetys

Olemassa olevat toksikologiset tiedot koe-eläimistä ovat osoittaneet buspironin (metaboliitin) erittyvän rintamaitoon (yksityiskohdat, ks. kohta 5.3). Imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea. Rintaruokinta on lopetettava buspironihoidon ajaksi.

Hedelmällisyys

Hedelmällisyyttä koskevia tietoja ei ole saatavilla.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn

Ei voida poissulkea mahdollisuutta, että buspironi vaikuttaa reaktiokykyyn siinä määrin, että se vaikuttaa ajokykyyn ja koneidenkäyttökykyyn. Näin voi tapahtua etenkin hoidon alussa ja annoksen muuttamisen jälkeen, mutta myös tavanomaisessa käytössä.

Tutkimukset ovat osoittaneet, että buspironin sedatiivinen vaikutus on vähäisempi kuin muiden anksiolyyttien, sillä se ei heikennä psykomotorisia toimintoja merkitsevästi. Yksilöllisiä vaikutuksia

keskushermostoon ei kuitenkaan voida ennustaa, joten potilaita on kehoitettava olemaan ajamatta ja käyttämättä monimutkaisia koneita, kunnes he ovat suhteellisen varmoja siitä, että buspironi ei vaikuta suorituskykyyn.

4.8 Haittavaikutukset

Haittavaikutusten luokitteluun käytetään seuraavia yleisyysluokkia:

Hyvin yleiset ($\geq 1/10$)

Yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Melko harvinaiset ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Harvinaiset ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Hyvin harvinaiset ($< 1/10\ 000$)

Tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin)

Veri ja imukudos

Harvinaiset: verenkuvan muutokset (eosinofilia, leukopenia, trombositopenia), verenvuotohäiriöt

Immuunijärjestelmä

Harvinaiset: allergiset reaktiot

Umpieritys

Harvinaiset: kilpirauhasen toimintahäiriö

Aineenvaihdunta ja ravitsemus

Melko harvinaiset: ruokahalun voimistuminen, ruokahaluttomuus, painonnousu, painonlasku

Psykkiset häiriöt

Yleiset: painajaiset, unettomuus, hermostuneisuus, levottomuus, kiukkuisuus, vihamielisyys, sekavuus, masennus

Melko harvinaiset: depersonalisaatio, euforia, dysforia, kyvyttömyys istua tai seistä paikallaan, ahdistuneisuus, mielenkiinnottomuus, assosiaatiohäiriöt, aistiharhat, itsemurha-ajatukset

Harvinaiset: mielialan vaihtelut, klaustrofobia, psykoosi, alkoholin väärinkäyttö

Hermosto

Yleiset: päänsärky, uneliaisuus, huimaus, pyöritys, keskittymiskyvyn heikkeneminen

Melko harvinaiset: tunnottomuus, poikkeavat tuntemukset (esim. kihelmöinti, pistely), koordinaatiohäiriöt, vapina, kouristuskohtaukset, pään humina, makuaistin muutokset, kuolaaminen

Harvinaiset: ekstrapyramidaalioireet mukaan lukien varhainen ja tardiivi dyskinesia, dystonia ja jäykkyys, Parkinsonin taudin kaltaiset oireet, akatisia, levottomat jalat, reaktionopeuden hidastuminen, tahattomat liikkeet, stupor, puheen puuroutuminen, ohimenevät muistihäiriöt, serotoniinioireyhtymä, äänen soinnittomuus

Silmät

Yleiset: näön hämärtyminen

Melko harvinaiset: silmien punoitus ja kutina, sidekalvotulehdus

Harvinaiset: silmäkipu, valonarkuus, paineentunne silmissä, putkinäkö

Kuulo ja tasapainoelin

Yleiset: tinnitus

Melko harvinaiset: hyperakusia

Sydän

Yleiset:	epäspesifinen rintakipu
Melko harvinaiset:	takykardia/sydämentykytys
Harvinaiset:	sydämen vajaatoiminta, sydäninfarkti, kardiomyopatia, bradykardia

Verisuonisto

Melko harvinaiset:	lyhyet pyörtymiskohtaukset, hypo- tai hypertensio
Harvinaiset:	aivoverenkiertohäiriöt

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina

Yleiset:	kurkkukipu, nenän tukkoisuus
Melko harvinaiset:	hengityksen merkitsevä tiheneminen, hengenahdistus, painontunne rinnassa, hajuaiistin muutokset
Harvinaiset:	nenäverenvuoto

Ruoansulatuselimistö

Yleiset:	pahoinvointi, suun kuivuus, ruoansulatuskanavan oireet, ripuli
Melko harvinaiset:	verenvuoto peräsuolesta, ummetus, ilmavaivat, ärtyvän paksusuolen oireyhtymä, oksentelu
Harvinaiset:	kielen polttelu, nikottelu

Maksa ja sappi

Melko harvinaiset:	maksaentsyymiarvojen kohoaminen
--------------------	---------------------------------

Iho ja ihonalainen kudokset

Melko harvinaiset:	nokkosihottuma, punoitus, mustelma-alttius, hiustenlähtö, ihon kuivuus, ekseema, vesirakkulat
Harvinaiset:	pienet ihoverenvuodot, akne, kynsien oheneminen

Luusto, lihakset ja sidekudos

Melko harvinaiset:	lihaskrampit, lihaskipu, lihasjännitys, nivelkipu
Harvinaiset:	lihasheikkous

Munuaiset ja virtsatie

Melko harvinaiset:	alavirtsatieoireet
Harvinaiset:	enureesi, nokturia

Sukupuolielimet ja rinnat

Melko harvinaiset:	kuukautishäiriöt, seksuaalisen halun väheneminen tai lisääntyminen
Harvinaiset:	amenorrea, sisäsynnytintulehdus, ejakulaatiohäiriö, impotenssi, galaktorrea, gynekomastia

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat

Yleiset:	heikotus
Melko harvinaiset:	kuume, huonovointisuus, väsymys, hikoilu, käsien kylmänihkeys, turvotus, kasvojen turvotus
Harvinaiset:	huono kylmänsieto

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

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

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

4.9 Yliannostus

Oireet

Enimmäkseen seuraavia oireita on havaittu: pahoinvointi, oksentelu, huimaus, väsymys, mustuaisten supistuminen ja vatsavaivat. Vakavia komplikaatioita ei havaittu edes käytettäessä 2 400 mg:n vuorokausiannoksia ihmisillä.

Hoito

Myrkytystapauksissa on suoritettava välittömästi mahahuuhtelu yleisen oireenmukaisen hoidon lisäksi. Kuten muissakin yliannostustapauksissa, hengitystä, syketiheyttä ja verenpainetta on seurattava. Spesifistä vastalääkettä ei tunneta. Buspironia ei voida poistaa hemodialyysin avulla, mutta metaboliitti 1-PP voidaan poistaa osittain hemodialyysin avulla.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Psykoosi- ja neuroosilääkkeet sekä unilääkkeet; atsaspirodekanedionijohdokset. ATC-koodi: N05BE01

Buspironi on ensimmäinen atsaspironien lääkeryhmään kuuluva ahdistuneisuuslääke. Atsaspironit poikkeavat sekä kemiallisesti että farmakologisesti bentsodiatsepiineista, barbituraateista ja muista psyykenlääkkeistä.

Buspironi on keskushermoston presynaptisten tyypin 1A 5-hydroksitryptamiinireseptorien täydellinen agonisti ja postsynaptisten tyypin 1A 5-hydroksitryptamiinireseptorien osittainen agonisti.

5-HT-neurotransmission adaptiivinen modulaatio on nähtävästi avainasemassa buspironin anksiolyyttisen vaikutuksen kannalta toistuvassa annostelussa. Siksi vaikutus ilmenee vasta 2–4 viikon kuluttua.

Buspironin metaboliitti 1-(2-pyrimidinyyli)piperatsiini (1-PP) on voimakas alfa₂-antagonisti ja vaikuttaa noradrenergiseen järjestelmään, mikä voi aiheuttaa psykostimulatorisia ja antidepressiivisiä vaikutuksia.

Buspironin ja muiden 5-HT_{1A}-agonistien tärkein ominaisuus saattaa olla niiden soveltuvuus stressiperäisten käytöshäiriöiden ehkäisyyn tai hoitoon. Useissa prekliinisissä tutkimuksissa buspironilla oli anksiolyyttien ja masennuslääkkeiden kaltaisia ominaisuuksia.

Buspironi ja 1-PP eivät vaikuta GABA-bentsodiatsepiinireseptorikompleksiin. Toisin kuin bentsodiatsepiineilla, buspironihydrokloridilla ei todettu hypnoottisia, sedatiivisia, lihaksia relaksoivia eikä antikolvasiivisia vaikutuksia eikä sillä todettu olevan alkoholin väärinkäyttöä eikä riippuvuutta aiheuttavaa vaikutusta. Toisin kuin bentsodiatsepiinihoidossa, vieroitusoireiden esiintyminen ja ahdistuneisuusoireiden nopea uusiutuminen ovat epätodennäköisiä buspironihoidon lopettamisen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Lumekontrolloidut tutkimukset, joissa 334 potilasta sai buspironihoitoa enintään kuuden viikon ajan, eivät osoittaneet buspironin olevan tehokas alle 18-vuotiaiden potilaiden yleistyneen ahdistuneisuushäiriön hoidossa aikuisten suositusannoksia käytettäessä.

5.2 Farmakokinetiikka

Imeytyminen

Buspironi imeytyy nopeasti ihmisellä peroraalisen annon jälkeen, mutta läpikäy kuitenkin laajan ensikierron metabolian. Vain noin 4 % annoksesta kulkeutuu systeemiseen verenkiertoon. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 60–90 minuutissa, ja ne ovat lineaarisessa suhteessa annettuun annokseen koko hoitoalueella.

Jakautuminen

Puoliintumisaika plasmassa on 2–3 tuntia. Yli 95 % vaikuttavasta aineesta sitoutuu plasman proteiineihin. Kliinisesti merkittävänä pitoisuuksina buspironi ei syrjäytä muita suuressa määrin proteiineihin sitoutuvia lääkkeitä, kuten fenytoiinia, propranololia ja varfariinia, plasman proteiineista *in vitro*. Suurempina pitoisuuksina buspironi syrjäyttää digoksiinin *in vitro*. Löydöksen kliininen merkitys ei ole kuitenkaan selvä.

Biotransformaatio

Buspironi metaboloituu pääasiassa oksidaation kautta. CYP3A4-entsyymin osallistuminen metaboliaan on todettu *in vitro*. Tällöin muodostuu useita hydroksyylijohdoksia ja kahta farmakologisesti aktiivista metaboliittia, 6-hydroksibuspironia (6-OHB) ja 1-pyrimidinyylipiperatsiinia (1-PP).

Anksiolyyttistä potentiaalia koskevassa eläinkokeessa 6-OHB:n tehoprofiili oli sama kuin buspironin. Buspironia suun kautta saaneilla terveillä koehenkilöillä 6-OHB:n pitoisuudet plasmassa olivat noin 40 kertaa suuremmat kuin buspironin, mikä viittaa siihen, että pääasiassa tämä metaboliitti aikaansaa kliinisen anksiolyyttisen vaikutuksen.

Anksiolyyttistä potentiaalia selvittäneissä eläinkokeissa 1-PP:n teho oli noin 25 % buspironin tehosta tai vähemmän.

Eliminaatio

Noin 29–63 % buspironista ja sen metaboliiteista erittyy virtsaan ja 18–38 % ulosteeseen. Buspironin eliminaatio on heikentynyt maksan ja munuaisten vajaatoimintapotilailla. Ikä tai sukupuoli ei vaikuttanut merkittävästi buspironin farmakokinetiikkaan.

Munuaisten vajaatoiminta

Buspironipitoisuus veressä suureni lievästi, kun sitä annettiin kerta-annoksena munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille (GFR_e-MD 20–49 ml/min/1,73 m²). Puoliintumisaika ei pidentynyt. Kerta-annos suurentaa metaboliitti 1-PP:n pitoisuuksia veressä anuriapotilailla. Dialyysillä ei ollut vaikutusta buspironi- eikä 1-PP-pitoisuuksiin.

Maksan vajaatoiminta

Kuten odottaa saattaa, buspironin kaltaisten aineiden ensikierron metabolia on vähäistä maksan vajaatoimintapotilailla. Maksakirroosipotilailla muuttumattoman buspironin huippupitoisuudet suurenevät ja puoliintumisaika pitenee kerta-annoksen jälkeen.

Pediatriset potilaat

Buspironin ja sen aktiivisen metaboliitin pitoisuudet plasmassa olivat suurempia pediatrisilla potilailla kuin vastaavia annoksia saaneilla aikuisilla.

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Buspironihydrokloridin todettiin aiheuttavan keskivaikeaa akuuttia toksisuutta tutkimuksissa eri eläinlajeilla. LD₅₀-arvo oli peroraalisen hoidon jälkeen rotalla 330–660 mg/kg, hiirellä 200–420 mg/kg, koiralla noin 300 mg/kg ja apinalla noin 350 mg/kg. Kuolemantapaukset esiintyivät useimmiten heti lääkkeen annon jälkeen, ja niihin liittyi toonis-kloonisia kohtauksia, jäykkyyttä ja muita keskushermostotoksisuuden merkkejä.

Annosriippuvaista painonlaskua todettiin toksisuustutkimuksissa toistuvan buspironihydrokloridin peroraalisen annon jälkeen rotalla (enintään 160 mg/kg/vrk) ja hiirellä (enintään 200 mg/kg/vrk).

Vapinaa, hyperventilaatiota ja takykardiaa esiintyi satunnaisesti rotilla, ja hiirillä havaittiin amyloidikertymiä munuaisissa, kiveskudoksessa (jopa kivesatrofiaa) ja ruoansulatuskanavassa.

Buspironin toistuvan peroraalisen annon jälkeen apinoilla ilmoitettiin annosriippuvaista kuolleisuutta (> 50 % tasolla 100 mg/kg/vrk buspironihydrokloridia) ja keskushermostotoksisuutta, mukaan lukien vapinaa, hypoaktiivisuutta, katatonialia, sedaatiota ja parentaliikkeiden poikkeavuutta.

Elinspesifistä toksisuutta ei havaittu.

Rotalla ja kanilla tehdyissä lisääntymistoksisuustutkimuksissa ei havaittu näyttöä buspironin teratogeenisuudesta eikä sikiötoksisuudesta. Buspironi (metaboliitti) erittyi rintamaitoon imettävillä rotilla.

Buspironi ei aiheuttanut mutageenisuutta eikä geenitoksisuutta tutkimuksissa *in vitro* eikä *in vivo*.

Pitkäaikaistutkimuksissa ei havaittu näyttöä karsinogeenisuudesta, kun buspironihydrokloridia annettiin rotille (enintään 160 mg/kg/vrk 2 vuoden ajan) ja hiirille (enintään 200 mg/kg/vrk 18 kuukauden ajan).

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

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

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

3 vuotta.

Avattu HDPE-tölkki:
1 vuosi.

6.4 Säilytys

Tämä lääkevalmiste ei vaadi lämpötilan suhteen erityisiä säilytysolosuhteita.

Läpipainopakkaus:
Pidä läpipainopakkaus kotelossa. Herkkä valolle.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

PVC/PVDC-alumiiniläpipainopakkaus: 20, 30, 50, 60, 90 ja 100 tablettia.

HDPE-tablettipurkki (60 ml), jossa on pyöreä, sinetillinen ja kierteillä varustettu PP-turvasuljin (halkaisija 38 mm): 250 tablettia.

Kaikkia pakkauskojoja ei välttämättä ole myynnissä.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Orion Corporation
Orionintie 1
02200 Espoo

8. MYYNTILUVAN NUMEROT

5 mg: 29295
10 mg: 29296

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 30.8.2012
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 31.8.2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

23.10.2020

PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Anksilon 5 mg tabletter
Anksilon 10 mg tabletter

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller 5 mg buspironhydroklorid.
En tablett innehåller 10 mg buspironhydroklorid.

Hjälpämnen med känd effekt:

5 mg tablett: En tablett innehåller 59,5 mg laktos (som monohydrat).
10 mg tablett: En tablett innehåller 118,9 mg laktos (som monohydrat).

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Tablett.

5 mg tablett:

Vita eller nästan vita, ovala tabletter märkta "ORN 30" på ena sidan och brytskåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

10 mg tablett:

Vita eller nästan vita, ovala tabletter märkta "ORN 31" på ena sidan och brytskåra på den andra sidan. Tabletten kan delas i två lika stora doser.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Indicerat för symtomatisk behandling av ångestillstånd av kliniskt relevant svårighetsgrad med följande karakteristiska symtom: ångest, oro, spänning.

4.2 Dosering och administreringsätt

Dosering

Doseringen beror på de individuella omständigheterna kring patienten.

Vuxna (över 18 år)

Vid början av behandlingen 5 mg buspironhydroklorid tre gånger dagligen som kan ökas varannan till var tredje dag.

Om nödvändigt, kan den dagliga dosen ökas till 20–30 mg buspironhydroklorid uppdelat på flera doser.

Mer än 60 mg buspironhydroklorid per dag bör inte tas.

Mer än 30 mg buspironhydroklorid som singeldos bör inte överskridas.

Om buspiron ges tillsammans med en potent CYP3A4-hämmare, bör den initiala dosen sänkas och endast ökas gradvis efter medicinsk utvärdering (se avsnitt 4.5).

Grapefruktjuice ökar plasmakoncentrationen av buspiron. Patienter som tar buspiron bör undvika att konsumera stora mängder grapefruktjuice (se avsnitt 4.5).

Patienter bör uppmanas att inte förvänta sig omedelbar nytta av läkemedlet på grund av effektfördröjning.

Om symtomen inte förbättras inom 4–8 veckor bör behandlingen med buspiron omprövas. Behandlingseffekt och dos ska utvärderas med jämna mellanrum (se avsnitt 4.4).

Särskilda patientgrupper

Nedsatt njurfunktion

Buspiron bör administreras med försiktighet hos patienter med nedsatt njurfunktion (kreatininclearance 20–49 ml/min/1,72 m²) och en låg dos två gånger dagligen rekommenderas. Patienternas svar och symptom bör utvärderas noggrant innan dosen eventuellt ökas. Buspiron bör inte ges till patienter med ett kreatinin clearance < 20 ml/min/1,72 m², särskilt inte till patienter med anuri, på grund av att nivåerna av buspiron och dess metaboliter kan öka (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Buspiron bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt leverfunktion och den individuella dosen bör titreras med omsorg för att minska risken för centrala biverkningar, som kan uppstå på grund av höga maxkoncentrationer av buspiron. Dosökning bör övervägas noga och först efter 4–5 dagars erfarenhet av föregående dos (se avsnitt 4.4 och 5.2). Buspiron är kontraindicerat hos patienter med gravt nedsatt leverfunktion (se avsnitt 4.3).

Ålder och kön

Aktuella data stöder inte någon ändring av patientens doseringsregim baserat på ålder eller kön.

Pediatrika patienter

Buspiron bör inte användas till barn och ungdomar under 18 år eftersom säkerhet och effekt av buspiron i denna åldersgrupp inte har fastställts (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Administreringssätt

Tabletterna kan delas i lika stora doser och skall sväljas med vätska. Biotillgängligheten av buspiron ökar vid intag av mat. Buspiron bör tas vid samma tid varje dag och konsekvent med eller utan mat.

4.3 Kontraindikationer

Buspiron ska inte ges vid

- överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1
- akut trångvinkelglaukom
- myastenia gravis
- epilepsi
- akut förgiftning med alkohol, hypnotika, analgetika, eller antipsykotiska läkemedel
- svår leverinsufficiens
- svår njurinsufficiens (kreatininclearance < 20 ml/min/1,72 m²).

4.4 Varningar och försiktighet

Observera

Alla ångeststadier kräver inte medicinsk behandling. De kan också vara en följd av fysisk eller psykisk sjukdom och kan ibland botas genom målinriktad behandling av den underliggande sjukdomen.

I kliniska och experimentella studier, har det inte funnits några tecken på att buspiron orsakar risk för att utveckla tillvänjning eller missbruk. Administreringen bör dock övervakas tills ytterligare klinisk erfarenhet föreligger. Buspiron bör användas med försiktighet hos patienter med narkotikamissbruk.

Buspiron bör användas med försiktighet hos patienter med nedsatt lever- eller njurfunktion (se avsnitt 4.2).

Eftersom buspiron inte har någon korstolerans mot bensodiazepiner och andra lugnande medel/sömnmedel, kommer det inte skydda mot de abstinensbesvär som ofta uppstår vid utsättning av dessa preparat. Behandling med buspiron bör därför påbörjas efter det att dessa läkemedel gradvis satts ut. Detta är särskilt viktigt för patienter som har tagit ett läkemedel med CNS-lugnande effekt under en längre tid. Noggranna observationer rekommenderas vid användning av buspiron hos patienter med kramper i anamnesen.

I enskilda fall har kramper rapporterats vid samtidigt intag av buspiron och SSRI (se avsnitt 4.5).

Kombination av buspiron och MAO-hämmare rekommenderas inte på grund av risken för hypertensiva reaktioner (se avsnitt 4.5).

Samtidig användning av buspiron med andra CNS-aktiva läkemedel bör ske med försiktighet (se avsnitt 4.5).

Om långvarig medicinsk behandling är nödvändig bör den följas upp noggrant. Behovet av att fortsätta behandlingen bör regelbundet omprövas genom att avbryta behandling efter en längre tid (flera månader).

Psyko-och socioterapeutiska åtgärder bör inte förbises under behandling med buspiron.

Eftersom buspirons verkningsmekanism inte är helt känd, kan långsiktiga toxiska effekter på det centrala nervsystemet eller andra kroppssystem inte förutsägas. Kontrollerade kliniska studier med buspiron har endast utförts under en period av sex månader.

Pediatrisk population

Buspiron bör inte användas till barn och ungdomar under 18 år eftersom säkerhet och effekt inte har fastställts i denna åldersgrupp (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Hjälpämnen

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

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Tillräckligt med data saknas avseende samtidig användning av andra anxiolytika/sedativa och andra centralt verkande medel (t.ex. antipsykotika och antidepressiva) samt blodtryckssänkande medel, antidiabetika, antikoagulantia, preventivmedel och hjärtglykosider. Därför bör samtidig användning av buspiron med dessa läkemedel följas noggrant.

Effekt av andra läkemedel på buspiron

Kombination rekommenderas inte

MAO-hämmare

Samtidig administrering av MAO-hämmare kan orsaka förhöjt blodtryck. Samtidig administrering av MAO-hämmare och buspiron rekommenderas därför inte (se avsnitt 4.4).

Erytromycin

Samtidig administrering av buspironhydroklorid (10 mg som engångsdos) och erytromycin (1,5 g en gång dagligen under fyra dagar) hos friska frivilliga ökade plasmakoncentrationen av buspiron (C_{\max} ökade 5-faldigt och AUC 6-faldigt), troligen beroende på CYP 3A4-hämning. Om buspiron och erytromycin skall kombineras, är en låg dos av buspironhydroklorid (t.ex. 2,5 mg två gånger dagligen) att rekommendera. Efterföljande dosjustering av endera läkemedlet bör baseras på det kliniska svaret.

Itrakonazol

Samtidig administrering av buspironhydroklorid (10 mg som engångsdos) och itraconazol (200 mg en gång dagligen i fyra dagar) hos friska frivilliga ökade plasmakoncentrationen av buspiron (C_{\max} ökade 13-faldigt och AUC 19-faldigt), troligen beroende på CYP 3A4-hämning. Om buspiron och itraconazol skall användas i kombination, är en låg dos av buspironhydroklorid (t.ex. 2,5 mg en gång dagligen) att rekommendera. Efterföljande dosjustering av endera läkemedlet bör baseras på det kliniska svaret.

Kombination som skall användas med försiktighet

Diltiazem

Samtidig administrering av buspironhydroklorid (10 mg som engångsdos) och diltiazem (60 mg tre gånger dagligen) hos friska frivilliga ökade plasmakoncentrationen av buspiron (C_{\max} ökade 5,3-faldigt och AUC 4-faldigt), troligen beroende på hämning av CYP 3A4 första passage-metabolism. Samtidig administrering med diltiazem kan ge upphov till ökad effekt och toxicitet av buspiron. Efterföljande dosjustering av endera läkemedlet bör baseras på det kliniska svaret.

Verapamil

Samtidig administrering av buspironhydroklorid (10 mg som engångsdos) och verapamil (80 mg tre gånger dagligen) hos friska frivilliga ökade plasmakoncentrationen av buspiron (C_{\max} och AUC ökade 3,4-faldigt), förmodligen på grund av hämning av CYP 3A4 första passage-metabolism. Samtidig administrering med verapamil kan ge upphov till ökad effekt och toxicitet av buspiron. Efterföljande dosjustering av endera läkemedlet bör baseras på det kliniska svaret.

Rifampicin

Rifampicin inducerar metabolismen av buspiron via CYP3A4. Samtidig administrering av buspironhydroklorid (30 mg som engångsdos) och rifampicin (600 mg en gång dagligen i 5 dagar) hos friska frivilliga minskade plasmakoncentration (C_{\max} minskade 84 % och AUC minskade 90 %) och den farmakodynamiska effekten av buspiron.

Kombination ska beaktas

SSRI

Kombinationen av buspiron och selektiva serotoninåterupptagshämmare (SSRI) testades i ett antal 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.

Separata fall av kramper hos patienter som kombinationsbehandlats med buspiron och SSRI har rapporterats från vanlig klinisk användning.

Buspiron bör användas med försiktighet i kombination med serotonerga läkemedel (inklusive MAO-hämmare, L-tryptofan, triptaner, tramadol, buprenorfin, linezolid, SSRI, litium och johannesört)

eftersom det finns enstaka rapporter om serotonergt syndrom hos patienter som behandlats samtidig med SSRI. Behandling med buspiron skall omedelbart avbrytas och stödjande symtomatisk behandling bör initieras vid misstanke om serotonergt syndrom.

Proteinbindning

Buspiron *in vitro* kan tränga undan mindre proteinbundna läkemedel som digoxin. Den kliniska betydelsen av denna egenskap är okänd.

Nefazodon

Samtidig administrering av buspironhydroklorid (2,5 eller 5 mg två gånger dagligen) och nefazodon (250 mg två gånger dagligen) till friska frivilliga resulterade i markanta ökning av buspirons plasmakoncentration (ökning upp till 20-faldigt i C_{max} och upp till 50-faldig ökning av AUC) och statistiskt signifikanta minskningar (ca 50 %) i plasmakoncentrationen av metaboliten, 1-pyrimidinylpiperazine, förmodligen på grund CYP 3A4-hämning. Med dosen 5 mg buspironhydroklorid två gånger dagligen observerades en liten ökning av AUC för nefazodon (23 %) och dess metaboliter hydroxynefazodone (HO-NEF) (17 %) och mCPP (9 %). En liten ökning i C_{max} observerades för nefazodon (8 %) och dess metabolit HO-NEF (11 %).

Biverkningsprofilen för patienter som fick buspironhydroklorid 2,5 mg två gånger dagligen och nefazodon 250 mg två gånger dagligen liknade den för patienter som fick respektive substans var för sig. Patienter som fick buspironhydroklorid 5 mg två gånger dagligen och nefazodon 250 mg två gånger dagligen fick biverkningar såsom yrsel, asteni och somnolens. Vid samtidig administrering med nefazodon rekommenderas en sänkning av buspirondosen. Efterföljande dosjustering av endera läkemedlet bör baseras på det kliniska svaret.

Grapefruktjuice

Samtidig administrering av buspironhydroklorid 10 mg och grapefruktjuice (dubbel styrka 200 ml för 2 dagar) hos friska frivilliga ökade plasmakoncentrationen av buspiron (C_{max} ökade 4,3-faldigt och AUC 9,2-faldigt). Patienter som tar buspiron bör undvika att konsumera stora mängder grapefruktjuice.

Andra hämmare och inducerare av CYP3A4

En låg dos buspiron som används med försiktighet rekommenderas vid samtidig behandling med en potent CYP3A4-hämmare. Vid samtidig användning med en potent inducerare av CYP3A4, t ex fenobarbital, fenytoin, karbamazepin, johannesört, kan en justering av buspirondosen vara nödvändigt för att upprätthålla buspirons ångestdämpande effekt.

Fluvoxamin

Vid korttids behandling med fluvoxamin och buspiron har fördubblade plasmakoncentrationer av buspiron observerats jämfört med monoterapi med buspiron.

Trazadon

Samtidig administrering av trazadon visade en 3–6 faldig ökning av ALAT hos vissa patienter.

Cimetidin

Samtidig användning av buspiron och cimetidin har visat en viss ökning av buspironmetaboliten 1-(2-pyrimidinyl)-piperazin. På grund av buspirons höga proteinbindning (ca 95 %) rekommenderas försiktighet när läkemedel med hög proteinbindning ges samtidigt.

Baklofen, lofexidin, nabilone och antihistaminer kan förstärka en lugnande effekt.

Effekten av buspiron på andra läkemedel

Diazepam

Tillägg av buspiron till diazepambehandling gav inte upphov till några statistiskt signifikanta skillnader i steady-state av farmakokinetiska parametrar (C_{max} , AUC och C_{min}) för diazepam, men

ökningar på ca 15 % sågs för nordiazepam, och mindre negativa kliniska effekter (yrsel, huvudvärk och illamående) observerades.

Haloperidol

Samtidig administrering av haloperidol och buspiron kan öka nivån haloperidol i serum.

Digoxin

Hos människa är ca 95 % av buspiron plasmaproteinbundet. *In vitro* tränger buspiron inte undan tätt bundna läkemedel (dvs. warfarin) från serumproteiner. Men buspiron kan *in vitro* tränga undan svagare proteinbundna läkemedel som digoxin. Den kliniska betydelsen av denna egenskap är okänd.

Warfarin

Det finns rapporter om en ökning av protrombintiden efter tillsats av buspiron till en behandlingsregim som innehåller warfarin.

Andra CNS-depressiva

Den sedativa effekten av buspiron kan förstärkas om det tas tillsammans med andra CNS-depressiva läkemedel. Därför bör samtidig användning av buspiron och CNS-depressiva läkemedel följas noggrant.

Den sederande effekten av buspiron kan förstärkas om det tas med alkohol. Samtidig konsumtion av alkohol bör därför undvikas.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet

I vissa djurstudier hade stora doser av buspiron under graviditeten negativa effekter på överlevnad, födelse och avvänjningsvikt, även om det inte fanns någon effekt på fostrets utveckling. Eftersom betydelsen av detta fynd hos människa inte har klarlagts bör buspiron endast användas under graviditeten om det finns ett uttalat behov.

Amning

Tillgängliga toxikologiska uppgifter på djur har visat att buspiron (metabolit) utsöndras i mjölk (för detaljer se 5.3). En risk för det ammade barnet kan inte uteslutas. Amning bör därför avbrytas under behandling med buspiron.

Fertilitet

Inga fertilitet data finns tillgängliga.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Det kan inte uteslutas att buspiron – särskilt i början av behandlingen och efter en förändring av dosen – men också vid normal användning påverkar förmågan att reagera i sådan utsträckning att det har effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner.

Studier har visat att buspiron har mindre lugnande effekt än andra ångestdämpande, eftersom det ger ingen signifikant psykomotorisk nedsättning. Men dess effekter på den enskilda patientens centrala nervsystem är inte förutsägbara. Därför bör patienter varnas för att köra bil eller använda avancerade maskiner tills de är relativt säkra på att deras prestanda inte påverkas av buspiron.

4.8 Biverkningar

Följande frekvenskategorier används för klassificering av biverkningar:

Mycket vanliga ($\geq 1/10$)

Vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Mycket sällsynta (< 1/10 000)
Ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data)

Blodet och lymfsystemet

Sällsynta: förändrad blodbild (eosinofili, leukopeni, trombocytopeni),
blödningsrubbningsar

Immunsystemet

Sällsynta: allergiska reaktioner

Endokrina systemet

Sällsynta: sköldkörteldysfunktion

Metabolism och nutrition

Mindre vanliga: ökad aptit, anorexi, viktökning, viktninskning

Psykiska störningar

Vanliga: mardrömmar, sömnlöshet, nervositet, agitation, ilska, fientlighet,
förvirring, depression

Mindre vanliga: depersonalisation, eufori, dysfoni, behov av att röra sig, ångest, förlust
av intresse, associationsstörningar, hallucinationer, självmordstankar

Sällsynta: humörsvängningar, klaustrofobi, psykos, alkoholmissbruk

Centrala och perifera nervsystemet

Vanliga: huvudvärk, dåsigheit, yrsel, nedsatt koncentrationsförmåga

Mindre vanliga: domningar, känselrubbningsar (t.ex. stickningsar), förlust av
koordination, tremor, kramper, dån i huvudet, förändrad smak,
dregling

Sällsynta: extrapyramidala symtom, inklusive tidiga och sena dyskinesier,
dystoni och styvhet, parkinsonism, akatysi, restless legs syndrom,
nedsatt reaktionsförmåga, ofrivilliga rörelser, apati, sluddrigt tal,
tillfälliga minnesluckor, serotonergt syndrom, röstförlust

Ögon

Vanliga: dimsyn

Mindre vanliga: rodnad i ögonen, kliande ögon, konjunktivit

Sällsynta: ögonsmärta, fotofobi, känsla av tryck på ögonen, tunnelseende

Öron och balansorgan

Vanliga: tinnitus

Mindre vanliga: hyperakusi

Hjärtat

Vanliga: ospecifik bröstsmärta

Mindre vanliga: takykardi/hjärtklappning

Sällsynta: hjärtsvikt, hjärtinfarkt, kardiomyopati, bradykardi

Blodkärl

Mindre vanliga: korta episoder av svimning, hypo-eller hypertoni

Sällsynta: störningar i cerebrala blodflödet

Andningsvägar, bröstorg och mediastinum

Vanliga: halsont, täppt näsa

Mindre vanliga: betydligt ökad andningsfrekvens, andfåddhet, tryck över bröstet,
förändrat luktsinne

Sällsynta: näsblod

Magtarmkanalen

Vanliga: illamående, muntorrhet, gastrointestinala symtom, diarré
Mindre vanliga: rektal blödning, förstoppning, gasbildning, irritabel kolon, kräkningar
Sällsynta: brännande tunga, hicka

Lever och gallvägar

Mindre vanliga: förhöjda leverenzymmer

Hud och subkutan vävnad

Mindre vanliga: urtikaria, rodnad, tendens till blåmärken, håravfall, torr hud, eksem, vesicula
Sällsynta: små blödningar i huden, akne, nagelförtunning

Muskuloskeletala systemet och bindväv

Mindre vanliga: muskelkramper, muskelsmärta, muskelspänningar, ledvärk
Sällsynta: muskelsvaghet

Njurar och urinvägar

Mindre vanliga: symptom i nedre urinvägarna
Sällsynta: enures, nokturi

Reproduktionsorgan och bröstkörtel

Mindre vanliga: menstruationsrubbningsar, minskad eller ökad libido
Sällsynta: amenorré, inflammatorisk sjukdom i bäckenben, onormal utlösning, impotens, galaktorré, gynekomasti

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället

Vanliga: svaghet
Mindre vanliga: feber, sjukdomskänsla, trötthet, svettning, fuktig händerna, ödem, ansiktsödem
Sällsynta: köldintolerans

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:

webbplats: www.fimea.fi

Säkerhets- och utvecklingscentret för läkemedelsområdet Fimea

Biverkningsregistret

PB 55

00034 FIMEA

4.9 Överdoser

Symtom

Främst följande symtom har observerats: illamående, kräkningar, yrsel, trötthet, pupillsammandragning och magbesvär. Även med dagliga doser på upp till 2 400 mg hos människa sågs inga allvarliga komplikationer.

Terapeutiska åtgärder

Förutom allmän symtomatisk behandling, bör en omedelbar ventrikelsköljning utföras vid förgiftning. Som i alla andra fall av överdosering skall andning, puls och blodtryck övervakas. En specifik antidot är inte känd. Buspiron kan inte avlägsnas med hemodialys, metaboliten 1-PP kan delvis avlägsnas med hemodialys.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Neuroleptika, lugnande medel och sömnmedel; azaspironderivat.
ATC-kod: N05BE01.

Buspiron är den första anxiolytika i klassen av aktiva substanser som kallas azaspironer. Det är varken kemiskt eller farmakologiskt relaterade till bensodiazepiner, barbiturater eller andra psykotropa ämnen.

Buspiron är en potent agonist vid presynaptiska 5-hydroxytryptamin typ-1A-receptorer och en partiell agonist vid postsynaptiska 5-hydroxytryptamin typ-1A-receptorer i det centrala nervsystemet.

Tydligen spelar adaptiva modulationer av 5-HT neurotransmissionen en viktig roll i den ångestdämpande effekten av buspiron efter upprepad administrering, vilket är varför effekten är fördröjd med 2–4 veckor.

Metabolit 1-[2-pyrimidinyl]-piperazin (1-PP) är en potent α_2 -antagonist, och som sådan har den en inverkan på det noradrenergiska systemet, vilket kan vara associerat med psykostimulerande och antidepressiva verkningar.

Att förebygga eller hantera stress-inducerade beteendestörningar kan kanske betraktas som en grundläggande egenskap hos buspiron och andra 5HT1A-agonister. I ett antal prekliniska studier hade buspiron egenskaper som är karakteristiska för ångestdämpande och antidepressiva medel.

Buspiron eller 1-PP samverkar inte med GABA-benzodiazepin-receptor-komplexet. I motsats till bensodiazepiner visade buspironhydroklorid inga tecken på hypnotiska-lugnande, muskelavslappande, kramplösande, eller alkohol missbrukande/beroendeframkallande effekter. I motsats till bensodiazepiner, är det osannolikt att abstinenssymptom eller att en snabb rebound av ångestsymptom uppstår efter utsättande av buspiron.

Pediatrik population

Placebokontrollerade studier, där 334 patienter behandlades med buspiron upp till sex veckor, har inte visat att buspiron vid doser som rekommenderas för vuxna är en effektiv behandling för generaliserat ångestsyndrom hos patienter yngre än 18 år.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Absorption

Buspiron absorberas snabbt hos människa efter oral tillförsel, men läkemedlet genomgår omfattande första-passage-metabolism och endast ca 4 % av en dos når systemcirkulationen. Maximala plasmanivåer uppnås efter 60–90 minuter, de visade sig vara en linjär funktion av den administrerade dosen över hela det terapeutiska intervallet.

Distribution

I plasma är halveringstiden 2–3 timmar. I plasma är mer än 95 % av den aktiva beståndsdelen bunden till proteiner. Andra läkemedel med hög proteinbindning i blod, såsom fenytoin, propranolol och warfarin, förskjuts inte från plasmaproteiner *in vitro*, vid kliniskt relevanta koncentrationer av buspiron. Vid högre koncentrationer trängs digoxin undan *in vitro* av buspiron, men den kliniska relevansen av detta fynd är oklar.

Metabolism

Buspiron metaboliseras primärt genom oxidation, medverkan av cytokrom P450 3A4 (CYP3A4) har visats *in vitro*. Flera hydroxyleterade derivat och två farmakologiskt aktiva metaboliter, 6-Hydroxybuspiron (6-OHB) och 1-Pyrimidinylpiperazin (1-PP), bildas.

I en djurstudie som undersökte ångestdämpande potential, visade 6-OHB samma aktivitetsprofil som buspiron.

Hos friska frivilliga som fick buspiron oralt, var plasmakoncentrationerna av 6-OHB ungefär 40 gånger större än den av buspiron, vilket tyder på att det i huvudsak är denna metabolit som bidrar till den kliniska ångestdämpande effekten.

I djurstudier som har visat på den ångestdämpande potentialen, är aktiviteten av 1-PP ungefär 25 % eller mindre jämfört med aktiviteten av buspiron.

Eliminering

Utsöndringen av buspiron och dess metaboliter är cirka 29–63 % i urin och 18–38 % i faeces.

Elimineringen av buspiron är reducerad hos patienter med nedsatt lever-eller njurfunktion. Det fanns inga signifikanta skillnader i buspirons farmakokinetik med avseende på ålder eller kön.

Nedsatt njurfunktion

Efter en enkeldos till patienter med mild till måttligt nedsatt njurfunktion (kreatinin clearance 20–49 ml/min/1,72 m²) sågs en liten ökning av nivån buspiron i blodet, utan ökning i halveringstiden. En enkeldos till anuretiska patienter orsakar en ökning i blodnivåerna av metaboliten 1-pyrimidine/piperazine (1-PP), där dialys inte visat sig ha något inflytande på vare sig buspiron eller 1-PP nivåer.

Nedsatt leverfunktion

Som förväntat visar medel som buspiron vid användning i patienter med en nedsatt leverfunktion en reducerad ”första passage-effekt”. Efter en enkeldos till patienter med levercirros, ses högre maximala koncentrationer av oförändrat buspiron, med en ökning i halveringstiden.

Pediatrik population

Plasmakoncentrationerna av buspiron och dess aktiva metabolit vid ekvivalenta doser var högre hos barn jämfört med vuxna.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

I studier med olika djurarter bestämdes en måttlig akut toxicitet hos buspironhydroklorid. LD50 efter oral behandling var 330–660 mg/kg kroppsvikt i råttor, 200–420 mg/kg kroppsvikt hos möss, omkring 300 mg/kg kroppsvikt hos hundar och omkring 350 mg/kg kroppsvikt hos apor. Dödsfallet inträffade oftast omedelbart efter administrering av läkemedlet och åtföljdes av tonisk-kloniska kramper, kroppsstelhet och andra tecken på CNS-toxicitet.

Studier på toxicitet efter upprepad oral administrering av buspironhydroklorid i råttor (upp till 160 mg/kg kroppsvikt/dag) och möss (upp till 200 mg/kg kroppsvikt/dag) uppvisade en dosrelaterad viktminskning. Tremor, hyperventilation och takykardi ses emellanåt i råttor och amyloidavsättningar i njurarna och testikelvävnad (ända upp till testikelatrofi) och i mag-tarmkanalen sågs hos möss.

Efter upprepad peroral administrering av buspiron på apa, var en dosberoende mortalitet (> 50 % vid 100 mg/kg kroppsvikt/dag buspironhydroklorid) och CNS-toxicitet, inklusive skakningar, hypoaktivitet, katatoni, sederig och onormala tugg rörelser rapporterades.

Organspecifika toxiska förändringar observerades inte.

Reproduktionstoxikologiska studier på råtta och kanin visade inga tecken på teratogena eller fetotoxiska effekter av buspiron. Hos digivande råttor utsöndrades buspiron (metabolit) i mjölken.

I *in vitro* och *in vivo* studier visade buspiron inga mutagena eller genotoxiska effekter.

Långtidsstudier visade inga tecken på cancerframkallande effekter när buspironhydroklorid gavs till råttor (upp till 160 mg/kg kroppsvikt/dag i 2 år) och möss (upp till 200 mg/kg kroppsvikt/dag i 18 månader).

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Laktosmonohydrat
Kiseldioxid, kolloidal vattenfri
Cellulosa, mikrokristallin
Natriumstärkelseglykolat (typ A)
Magnesiumstearat

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

3 år.

HDPE-burk:
Efter första öppnandet 1 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Inga särskilda temperaturanvisningar.

Blister:
Förvara blistret i ytterförpackningen. Ljuskänsligt.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

PVC/PVDC-aluminiumblister: 20, 30, 50, 60, 90 och 100 tabletter.

HDPE-burk (60 ml) försluten med ett runt barnskyddat, manipuleringsindikerande PP-skruvlock (diameter 38 mm): 250 tabletter.

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Orion Corporation
Orionvägen 1
FI-02200 Esbo
Finland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

5 mg: 29295
10 mg: 29296

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 30.8.2012

Datum för den senaste förnyelsen: 31.8.2017

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

23.10.2020