

## SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

### 1. HEITI LYFS

Buspiron Mylan 5 mg og 10 mg töflur.

### 2. VIRK INNIHALDSEFNI OG STYRKLEIKAR

*Ein tafla inniheldur:* Búspírón hýdróklóríð 5 mg eða 10 mg.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

### 3. LYFJAFORM

Tafla.

*Eiginleikar lyfjaformsins*

5 mg töflur: Hvítar, kringlóttar töflur með skálaga brún, 7 mm í þvermál, merktar „BR 5“ á annarri hliðinni og „G“ á hinn.

10 mg töflur: Hvítar, hylkislega, 5,5 mm x 11 mm, merktar „BR (deiliskora) 10“ á annarri hliðinni og „G“ á hinn.

### 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

#### 4.1 Ábendingar

Langtímameðferð við langvinnum kvíðasjúkdómum samkvæmt DSM III, þegar tafarlaus verkun gegn einkennum er ekki nauðsynleg. Kvíðinn getur verið frumkomin eða að hluta tengd öðrum sjúkdómi eða áfengi.

#### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

*Fullorðnir:* Meðferð er hafin með 10 mg tvisvar á dag eða 5 mg þrisvar á dag. Eftir viku er skammturinn hækkaður að virkum viðhaldsskammti, sem hjá flestum sjúklingum er 20-30 mg á dag í 2-3 aðskildum skömmtum. Klínísk verkun fæst yfirleitt innan 2-3 vikna. Hækka má skammta að hæsta ráðlagða dagskammti sem er 60 mg ef þörf krefur. Ekki skal gefa meira en 20 mg í einum skammti. Hætta má langvarandi meðferð með Buspiron Mylan snögglega, án hættu á fráhrarfseinkennum.

Ef búspírón er gefið samhliða öflugum CYP3A4 hemli skal lækka upphafsskammtinn af búspíróni og auka hann smám saman í samræmi við svörun (sjá kafla 4.5).

Aðgengi eykst í tengslum við máltíð (sjá kafla 5.2).

Greipaldinsafi eykur þéttni búspíróns í plasma. Sjúklingar sem taka Buspiron Mylan ættu að forðast að drekka greipaldinsafa í miklum mæli (sjá kafla 4.5).

#### 4.3 Frábendingar

Sjúklingar með ofnæmi fyrir búspíróni eða einhverju hjálparefnanna í töflunum mega ekki nota Buspiron Mylan.

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Gæta skal varúðar við samhliða meðferð með Buspiron Mylan og öðrum lyfjum er hafa áhrif á miðtaugakerfið (sjá Milliverkanir).

Ekki skal gefa sjúklingum með sögu um krampa Buspiron Mylan.

Úthreinsun búspíróns er minni hjá sjúklingum með skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi. Meðferð er ekki ráðlögð hjá sjúklingum með verulega skerta lifrar- eða nýrnastarfsemi.

Rannsóknir hafa ekki sýnt fram á að skerðing á líkamlegri eða andlegri færni af völdum áfengis aukist við samhliða notkun búspíróns, þó grunnreglan ætti að vera að neyta ekki áfengis samhliða meðferð með Buspiron Mylan, eins og við á um alla lyfjanotkun.

Búspírón tilheyrir nýjum flokki kvíðastillandi lyfja og víxlþol gagnvart benzodíazepínnum kemur ekki fram. Búspírón verndar ekki gegn fráhrarfseinkennum sem oft koma fram þegar meðferð með benzodíazepínnum er hætt. Því ætti ekki að skipta sjúklingum snögglega af benzodíazepínnum yfir á Buspiron Mylan.

Rannsóknir með samanburði við lyfleysu eftir að lyfið kom á markað og mat á aukaverkanatilkyningum sýna að hjá sjúklingum sem ekki hafa getað náð úthreinsunartímabili við skipti af meðferð með benzodíazepínnum yfir á búspírón, má hefja samhliða meðferð með því að lækka benzodíazepín skammtinn smám saman á nokkrum vikum. Búspírón skal þó ekki nota við afeitrun hjá sjúklingum sem háðir eru benzodíazepíni.

Lyfjameðferð við kvíða skal alltaf vera stuðningsmeðferð. Ef mögulegt er skal meðferð hafin, henni fylgt eftir og henni lokið hjá einum og sama lækni. Lengd meðferðar skal ákveðin í samráði við sjúklinginn og fræða þarf sjúklinginn um aukaverkanir er koma fram í upphafi.

Reynsla af notkun búspíróns í klínískum rannsóknum takmarkast yfirleitt við 6 mánaða meðferð. Verkun hjá sjúklingum yngri en 18 ára hefur ekki verið rannsökuð.

Töflurnar innihalda laktósaeinhýdrat. Sjúklingar með arfgengt galaktósaóþol, sem er sjaldgæft, laktasaskort eða glúkósa-galaktósa vanfrásog, skulu ekki taka lyfið inn.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

*MAO-hemlar:* Samhliða notkun óafturkræfra MAO-hemla getur valdið of háum blóðþrýstingi, því er samhliða meðferð ekki ráðlögð. Klínísk reynsla af notkun samhliða afturkræfum MAO-hemlum liggur ekki fyrir.

*Sérhæfðir sérótónín endurupptökuhemlar (SSRI) og Jóhannesarjurt:* Margar skýrslur sem hafa verið birtar lýsa serótónínheilkenni við samhliða notkun búspíróns og sérhæfðra serótónín endurupptökuhemla eða Jóhannesarjurtar. Í einstökum tilvikum hefur verið greint frá krömpum við venjulega klíníska notkun hjá sjúklingum við samhliða notkun búspíróns og sérhæfðra serótónín endurupptökuhemla.

*Halóperidól:* Samhliða notkun búspíróns og halóperidóls hefur valdið aukinni þéttni halóperidóls í plasma. Klínískt mikilvægi þessa er ekki ljóst.

*Flúvoxamín:* Við skammtímameðferð með flúvoxamíni og búspíróni hefur komið fram tvöfalt hærri þéttni búspíróns í plasma en við einlyfjameðferð.

*Nefazódón:* Samhliða meðferð með búspíróni (2,5-5 mg tvisvar á dag) og nefazódóns (250 mg tvisvar á dag) hefur valdið verulegri hækkun á þéttni búspíróns í plasma (allt að 20 falt  $C_{max}$  og allt að 50 falt AUC), líklega vegna hindrunar á umbrotum búspíróns fyrir tilstilli CYP3A4. Ráðlagt er að lækka skammtinn af búspíróni við notkun samhliða nefazódóni. Skammtaáðlögun skal síðan vera í samræmi við klíníska svörun.

*Erytrómýcín:* Samhliða notkun búspíróns (10 mg í stökum skammti) og erytrómýcíns (1,5 g á dag í 4 daga) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók þéttni búspíróns í plasma ( $C_{max}$  5 faldadist og AUC 6

faldaðist), sennilega vegna hindrunar á umrotum búspíróns fyrir tilstilli CYP3A4. Ef gefa á búspírón og eryþrómycín samhliða er mælt með lágum upphafsskammti af búspíróni (t.d. 2,5 mg tvisvar á dag). Skammtaaðlögun lyfjanna skal síðan vera í samræmi við klíníska svörun.

*Ítrakónazól:* Samhliða notkun búspíróns (10 mg í stökum skammti) og ítrakónazóls (200 mg á dag í 4 daga) hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók þéttni búspíróns í plasma ( $C_{max}$  13 faldaðist og AUC 19 faldaðist), sennilega vegna hindrunar á umbrotum búspíróns fyrir tilstilli CYP3A4. Ef gefa á búspírón og ítrakónazól samhliða er mælt með lágum upphafsskammti af búspíróni (t.d. 2,5 mg tvisvar á dag). Skammtaaðlögun lyfjanna skal síðan vera í samræmi við klíníska svörun.

*Greipaldinsafi:* Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum jók samhliða notkun 10 mg af búspíróni og greipaldinsafa af tvöfaldri þéttni (200 ml á 2 dögum)  $C_{max}$  4,3 falt og AUC 9,2 falt. Sjúklingar sem eru í meðferð með búspíróni ættu því að forðast að drekka mikið magn af greipaldinsafa.

*Diltíazem:* Í rannsókn hjá 9 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem tóku búspírón (10 mg í stökum skammti) og diltíazem (60 mg þrisvar á dag) jókst þéttni búspíróns í plasma ( $C_{max}$  5,3 faldaðist og AUC 4 faldaðist), líklega vegna hindrunar á umbrotum í fyrstu umferð um lifur fyrir tilstilli CYP3A4. Skammtaaðlögun skal síðan vera í samræmi við klíníska svörun.

*Verapamíl:* Í rannsókn hjá 9 heilbrigðum sjálfboðaliðum sem tóku búspírón (10 mg í stökum skammti) og verapamíl (80 mg þrisvar á dag) jókst þéttni búspíróns í plasma ( $C_{max}$  og AUC 3,4 földuðust), líklega vegna hindrunar á umbrotum í fyrstu umferð um lifur fyrir tilstilli CYP3A4. Skammtaaðlögun skal síðan vera í samræmi við klíníska svörun.

*Rífampicín:* Rífampicín örvar umbrot búspíróns fyrir tilstilli CYP3A4. Í rannsókn hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum lækkaði samhliða gjöf búspíróns (30 mg í stökum skammti) og rífampicíns (600 mg á dag í 5 daga) þéttni í plasma ( $C_{max}$  lækkaði um 83,7% og AUC um 89,6%) og skerti þar með lyfjafraðilega verkun búspíróns.

*Aðrir CYP3A4 hemlar eða örvar:* Við samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 hemli er ráðlagt að nota lága skammta af búspíróni og gæta varúðar. Við samhliða meðferð með öflugum CYP3A4 örva gæti skammtaaðlögun búspíróns verið nauðsynleg til að halda áhrifunum.

Niðurstöður úr *in vitro* rannsóknum benda ekki til þess að búspírón ryðji út próteinbundnum lyfjum í plasma, svo sem fenýtóini, própranolóli og warfaríni. Hins vegar liggja fyrir skýrslur um einstök tilvik þess að próþrombíními hafi lengst hjá sjúklingum sem hafa notað búspírón samtímis warfaríni. *In vitro* rannsóknir hafa sýnt að búspírón getur rutt út lyfjum svo sem dígoxíni, sem eru ekki eins fast bundin, en klínísk áhrif þessa eru ekki þekkt.

#### 4.6 Meðgangi og brjóstagjöf

*Meðgangi:* Klínísk reynsla af notkun hjá þunguðum konum er takmörkuð, því skal notkun hvorki hafin né henni framhaldið á meðgöngu, nema lækurinn sem sér um meðferðina telji að ávinningur af meðferð sé meiri en hugsanleg áhætta.

*Brjóstagjöf:* Upplýsingar liggja ekki fyrir varðandi útskilnað búspíróns í brjóstamjólk. Búspírón má því aðeins gefa konum með barn á brjósti ef lækurinn sem sér um meðferðina telur að ávinningurinn fyrir móðurina sé meiri en hættan fyrir brjóstmylkinginn.

#### 4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Rannsóknir á áhrifum búspíróns hafa ekki sýnt fram á að það skerði hæfni til aksturs. Þar sem ekki er hægt að útiloka áhrif á viðbragðshæfni hjá einstaka sjúklingum er ráðlagt að gæta varúðar við t.d. akstur bifreiða, þar til viðbrögð einstaklingsins við Buspiron Mylan eru þekkt.

#### 4.8 Aukaverkanir

Ef aukaverkanir af Buspiron Mylan koma fyrir, er það yfirleitt í upphafi meðferðarinnar og hverfa síðan við áframhaldandi meðferð eða eftir skammtalækkun. Algengustu aukaverkanirnar eru svimi, höfuðverkur, sljóleiki og ógleði, hjá u.þ.b. 10%.

Algengar (>1/100) *Almennar:* Höfuðverkur.  
*Miðtaugakerfi:* Svimi, sljóleiki, taugaóstyrkur, eirðarleysi, sundl, erfiðleikar við að sofna, skert einbeitingarhæfni, rugl, óeðlilegir draumar.  
*Óvild/fjandskapur, æsingur, þunglyndi.*  
*Hjarta:* Hraðtaktur/hjartsláttarópægindi. Brjóstverkir.  
*Meltingarfæri:* Ógleði, uppþemba, niðurgangur, hægðatregða, uppköst.  
*Munnþurrkur.*  
*Húð:* Útbrot.  
*Stoðkerfi og stoðvefur:* Vöðva- og beinverkir.  
*Taugakerfi:* Náladofi, doði, skortur á samhæfingu, skjálfti.  
*Augu-eyru-nef-háls:* Þokusýn, eyrnasuð. Stíflur í nefi, eymsli í hálsi.  
*Annað:* Sviti, þreyta/máttleysi.

Mjög sjaldgæfar (<1/1000) *Almennar:* Ofnæmisviðbrögð, svo sem ofsakláði eða flekkblæðingar. Ofsabjúgur.  
*Miðtaugakerfi/taugakerfi:* Utanstrýtueinkenni, þ.m.t. hreyfitruflun (bráð og síðbúin), trufluð vöðvaspenna og „tannhjólsáhrif“, sjálfshvarf. Tilfinningalegur óstöðugleiki, ofskynjanir, geðrof, hreyfiglöp og krampar. Séróntónvirkt heilkenni, m.a. ásamt blóðnatríumlækkun. Tímabundnar minnistrufnanir.  
*Þvag- og kynfæri:* Sístaða.  
*Annað:* Yfirlið, rörsýni, þvagteppa og mjólkurflæði hjá konum.

## 4.9 Ofskömmun

*Einkenni:* Hæsti skammtur sem heilbrigðir sjálfboðaliðar þoldu var 375 mg á sólarhring. Þegar þessu skammtsviði var náð voru algengustu einkennin ógleði, uppköst, svimi, sljóleiki, ljósopsþrenging og uppþemba. Stærsti skammtur sem vitað er um að tekinn hafi verið hjá mönnum án alvarlegra einkenna er 3.000 mg. Í rannsóknum á eiturverkunum voru eftirfarandi LD<sub>50</sub> gildi ákvörðuð: mýs 655 mg/kg, rottur 196 mg/kg, hundar 586 mg/kg og apar 356 mg/kg. Þessi skammtasvið eru fleiri hundruð sinnum hærri en ráðlagðir skammtar við meðferð hjá mönnum.

*Meðferð:* Almenn einkennabundin stuðningsmeðferð skal veitt auk tafarlausrar magaskolunar. Fylgjast skal með öndun, púlsi og blóðþrýstingi eins og við alla meðferð við ofskömmun. Sértekt mótefni gegn búspíróni er ekki til. Búspírón er ekki hægt að fjarlægja með blóðskilun; umbrotsefnið 1-PP er þó hægt að fjarlægja að hluta með blóðskilun.

## 5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Azaspíródekandíónafbrigði, ATC flokkur: N05BE01.

Búspírón hefur reynst hafa sértæka kvíðastillandi eiginleika. Ólíkt benzodíasepínsamböndum og öðrum kvíðastillandi lyfjum stillir búspírón kvíða án slævandi eða vöðvaslakandi áhrifa eða skerðingar á andlegri hæfni. Í klínískum samanburðarrannsóknum og sérstökum rannsóknum á hreyfifærni kom enginn munur fram á slævandi áhrifum (sljóleika og/eða þreytu) eða skerðingu á hreyfifærni (þ.m.t. hæfni til aksturs) á milli einstaklinga sem fengu búspírón og einstaklinga sem fengu lyfleysu. Hins vegar höfðu bæði díazepam og klórazepat veruleg slævandi áhrif en díazepam og lorazepam ollu verulegri skerðingu á hreyfifærni.

Verkunarmáti búspíróns er ekki alveg þekktur, en er frábrugðinn verkunarmáta benzódíazepínsambanda. Rannsóknir hafa sýnt að búspírón hefur mikla sækni í serótónínvirka (5-HT<sub>1A</sub>) viðtaka og verkar að hluta til sem örvi á þessa viðtaka. Búspírón tengist hvorki bensódíazepín- né GABA-viðtökum *in vitro*. Rannsóknir benda til að búspírón geti haft óbein áhrif á önnur viðtakakerfi og verkað sem vægur dópamín hemill framan taugamóta.

Kvíðastillandi áhrifin koma fram með virkum hætti á fyrstu til annarri viku meðferðar. Lægri svörunartíðni getur komið fram hjá sjúklingum sem nýlega hafa hætt notkun bensódíazepína. Verkun fæst án vöðvaslakandi eða slævandi áhrifa. Engin neikvæð áhrif virðast koma fram á vitsmunalega færni eða hreyfigetu. Búspírón hefur ekki reynst hafa nein krampaleysandi áhrif í dýratilraunum. Ekki hefur verið sýnt fram á að hætt sé við að búspírón sé ávanabindandi. Fráhvarfseinkenni hafa heldur ekki tengst meðferð með búspíróni.

Lyfjafræðilegar rannsóknir hjá mönnum hafa sýnt fram á að búspírón eykur ekki skerðingu á hreyfifærni eða andlegri færni af völdum áfengis. Búspírón hefur hvorki reynst hafa róandi áhrif í rannsóknum á mönnum né dýrum.

## 5.2 Lyfjahvörf

Búspírón frásogast hratt. Aðgengi er um 4% og breytilegt vegna umfangsmikilla umbrota við fyrstu umferð um lifur. Aðgengi tvöfaldast við samhliða neyslu fæðu. Hámarksþéttni í sermi næst eftir 1-1½ klst. Lyfjahvörfin eru línuleg við ráðlagða skammta. Við endurekna skömmtun næst jafnvægi í plasma innan 2 daga. U.þ.b. 95% búspíróns binst próteinum í plasma. Brotthvarf búspíróns er aðallega með umbrotum, sem ekki hefur verið lýst að fullu, aðeins 0,1% eru skilin út óbreytt með þvagi. Niðurbrotið fer aðallega fram með oxun í hýdroxýlafleiðu og lyfjafræðilega virka umbrotsefnið 1-pýrimidínýlpíperazín (1-PP). 1-PP tengist serótónín 5-HT<sub>1A</sub>- og α<sub>2</sub>-viðtökum. Úthreinsun eftir gjöf í bláæð er 1,7 l/klst./kg. Helmingunartími er 2-11 klst. Innan 24 klst. skilst um 50% af skammtinum út í þvagi. Útskilnaður verður einnig með hægðum. Brotthvarf er minna hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Allt að 20 sinnum hærri þéttni búspíróns hefur mælst í plasma hjá sjúklingum með verulega skerta lifrarstarfsemi en hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi. Þéttni búspíróns og 1-PP umbrotsefnisins í plasma er svölítið hærri hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Lyfjahvörf búspíróns hafa verið rannsökuð hjá bæði yngri (21-39 ára) og eldri (eldri en 65 ára) heilbrigðum sjálfboðaliðum án þess á neinn munur hafa komið fram er tengist aldri eða kyni.

## 5.3 Forklínískar upplýsingar

Engin merki um krabbameinsvaldandi áhrif komu fram í rannsókn hjá rottum við útsetningu í 24 mánuði og skammta allt að 133 sinnum ráðlagða skammta við meðferð hjá mönnum, heldur ekki í 18 mánaða rannsókn hjá músum við skammta allt að 167 sinnum ráðlagða skammta við meðferð hjá mönnum. Búspírón var, með eða án virkjaðra umbrota, neikvætt í Ames-prófi og í músaeitlalkáfaninu L5178YTK<sup>+</sup>. Skemmdir á DNA hafa ekki komið fram *in vitro* með notkun WI-38 frumna úr mönnum, hvorki með né án virkjaðra umbrota.

Litningafrávik komu ekki fram í líkönum með beinbergsfrumum úr músum.

Engin skerðing á frjósemi eða óæskileg áhrif á fóstur komu fram í rannsóknum á æxlun hjá rottum og kanínum við útsetningu fyrir búspíróni sem var um 30 sinnum meiri en ráðlagðir hámarksskammtar hjá mönnum.

Engin neikvæð áhrif á fæðingarhríðir eða fæðingu komu fram í æxlunarrannsóknum hjá rottum. Búspírón og umbrotsefni þess berast í móðurmjólk hjá rottum.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Laktósaeinhýdrat 55,7 mg eða 111,4 mg, örkristallaður sellulósi, natríumsterkjuglýkólat, vatnsfrí kísilkvoða og magnesíumsterat.

## **6.2 Ósamrýmanleiki**

Á ekki við.

## **6.3 Geymsluþol**

3 ár.

## **6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu**

Engin sérstök fyrirmæli eru um geymsluaðstæður lyfsins.

## **6.5 Gerð íláts og innihald**

*Pakkningastærðir*

Pynnur: 30 og 100 x 1 (stakir skammtar) tafla.

Plastílát: 250 töflur.

## **6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun**

Engin sérstök fyrirmæli.

## **7. MARKAÐSLEYFISHAFI**

Mylan AB  
Box 23033  
104 35 Stockholm  
Svíþjóð.

### **Umboðsaðili:**

Actavis Group PTC ehf.  
Dalshraun 1  
220 Hafnarfjörður

## **8. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR**

Töflur 5 mg: MTnr 980511(IS)

Töflur 10 mg: MTnr 980512 (IS)

## **9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS**

Markaðsleyfi veitt 15. október 1998.

Markaðsleyfi endurnýjað 21. janúar 2004.

## **10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS**

1. ágúst 2008.