

PRODUKTRESUMÉ

1 LÄKEMEDLETS NAMN

Buspiron Actavis 5 mg tabletter
Buspiron Actavis 10 mg tabletter

2 KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

En tablett innehåller: Buspironhydroklorid 5 mg respektive 10 mg

Hjälpämne med känd effekt:

1 tablett Buspiron Actavis 5 mg innehåller 59,7 mg laktosmonohydrat.

1 tablett Buspiron Actavis 10 mg innehåller 119,4 mg laktosmonohydrat.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3 LÄKEMEDELSFORM

Tabletter.

Tabletter 5 mg: Vita, runda, flata, märkta "CCL".

Tabletter 10 mg: Vita, runda, flata, med delskåra, märkta "CCD".

4 KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Långtidsbehandling av kroniskt generaliserat ångestsyndrom enligt DSM III, där omedelbar symtomlindring inte är nödvändig. Ångeststörningen kan vara primär eller sammanhänga med annan sjukdom eller beroende av alkohol.

4.2 Dosering och administreringssätt

Dosering

Vuxna

Behandlingen inleds med 10 mg 2 gånger dagligen eller 5 mg 3 gånger dagligen. Efter en vecka ökas dosen till den effektiva underhållsdosen, som för de flesta patienter är 20-30 mg per dag uppdelat på 2-3 doser. Klinisk effekt erhålls vanligen inom 2-3 veckor. Vid behov kan doshöjning ske upp till en högsta dygnsdos av 60 mg. Mer än 20 mg bör ej ges vid ett och samma doseringstillfälle. Efter långtidsterapi kan behandling med Buspiron Actavis avbrytas utan nedtrappning och utan risk för abstinenssymtom.

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

Nedsatt njurfunktion

Efter en singeldos till patienter med nedsatt njurfunktion (kreatinin clearance 20-49 ml/min/1,72 m²) sågs en liten ökning av buspiron i blodet, utan en förlängning av

halveringstiden. Hos dessa patienter rekommenderas att buspiron administreras med försiktighet med en låg dos, två gånger dagligen. Svaret och symptomen hos patienterna bör utvärderas noggrant innan en eventuell ökning av dosen görs. Hos anuriska patienter orsakar en singeldosadministrering en ökning i blodet av metaboliten 1-pyrimidin/piperazin (1-PP), där dialys inte visat sig påverka vare sig buspironnivåerna eller 1-PP-nivåerna. Buspiron ska inte ges till patienter med ett kreatininclearance <20 ml/min/1,72 m², särskilt inte anuriska patienter, på grund av det faktum att ökade nivåer av buspiron och dess metaboliter kan förekomma.

Nedsatt leverfunktion

Såsom kan förväntas då medel som buspiron används på patienter med nedsatt leverfunktion, ses en minskad "första passage-effekt". Efter en singeldos till patienter med levercirros, ses högre maximala koncentrationer av ometaboliserad buspiron, med en ökning av halveringstiden. Hos dessa patienter bör buspiron användas med försiktighet och individuella doser bör titreras med omsorg för att minska risken för centrala biverkningar, som kan uppstå på grund av höga maximala koncentrationer av buspiron. Dosökning bör övervägas noga och först efter 4-5 dagar med föregående dos.

Äldre

Aktuella data stöder inte en förändring i doseringsregim på grund av patientens ålder eller kön.

Pediatrisk population

Placebokontrollerade studier, där 334 patienter behandlades med buspiron i upp till sex veckor med doser som rekommenderas för vuxna, har buspiron inte visat sig 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.

Administreringssätt

Biotillgängligheten ökar i samband med måltid (se avsnitt 5.2). Buspiron bör tas vid samma tidpunkt varje dag och konsekvent med eller utan mat.

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

4.3 Kontraindikationer

Buspiron Actavis är kontraindicerat:

- vid överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.
- vid kraftigt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance <20 ml/min/1,72m²) eller kraftigt nedsatt leverfunktion.
- vid akut förgiftning med alkohol, hypnotiska, analgetiska eller antipsykotiska läkemedel.
- för patienter med epilepsi.

4.4 Varningar och försiktighet

Samtidig behandling med Buspiron Actavis och andra CNS-aktiva läkemedel bör ske med iakttagande av försiktighet (se avsnitt 4.5).

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

Buspiron bör användas med försiktighet hos patienter med:

- akut trångvinkelglaukom
- myasthenia gravis
- drogberoende
- nedsatt lever- eller njurfunktion.

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

Buspiron Actavis bör inte ges till patienter med krampanfall i sin sjukdomshistoria.

Studier har inte påvisat någon förstärkning av alkoholinducerad nedsättning av motoriska och mentala funktioner vid samtidigt buspironintag, dock bör grundregeln vara att alkohol undviks under behandling med Buspiron Actavis, liksom vid allt läkemedelsintag.

Drogmissbruk och beroende

Buspiron är inte en kontrollerad substans.

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

Risk för utsättningssymtom hos patienter beroende av lugnande/sömnigivande/anxiolytiska läkemedel

Buspiron visar inte korstolerans med bensodiazepiner eller andra vanliga sedativa/hypnotika. Buspiron skyddar inte mot de utsättningssymtom, som ofta ses, när behandling med dessa läkemedel upphör. Innan buspiron-behandlingen startas är det därför lämpligt att sätta ut dessa läkemedel gradvis, speciellt hos patienter som har använt ett CNS-dämpande medel kroniskt.

Placebokontrollerade post-marketingstudier och utvärdering av spontanrapporterade biverkningar visar, att hos patienter som ej kunnat genomgå en "wash-out" period vid byte av terapi från bensodiazepiner till buspiron, kan en överlappande behandling ges med gradvis utsättande av bensodiazepinpreparat under loppet av några veckor. Buspiron bör dock ej användas för avgiftning av bensodiazepinberoende patienter.

Läkemedelsbehandling av ångest skall alltid vara ett adjuvans. Behandlingen skall i möjligaste mån inledas, uppföljas och avslutas av en och samma läkare. Man bör överenskomma med patienten om behandlingens längd samt uppmärksamma patienten på de initiala biverkningarna.

Erfarenheten av buspiron i kliniska studier är vanligtvis begränsad till 6 månaders behandling.

Pediatrisk population

Långsiktig säkerhet och effekt på patienter under 18 år har inte fastställts. Buspiron rekommenderas inte hos barn och ungdomar (se avsnitt 4.2).

Långsiktig toxicitet

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

Hjälpämnen

Natrium

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

Laktos

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

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Ej rekommenderade kombinationer

MAO-hämmare: Samtidig behandling med irreversibla MAO-hämmare kan framkalla förhöjt blodtryck, varför sådan kombinationsterapi avråds (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 ökade plasmakoncentrationen av buspiron (C_{max} ökade 5 gånger och AUC 6 gånger), sannolikt beroende på en hämmad metabolism av buspiron via CYP3A4. Om buspiron och erytromycin skall ges tillsammans rekommenderas en låg dos av buspiron (t ex 2,5 mg två gånger dagligen). Efterföljande dosjusteringar av något av läkemedlen bör baseras på det kliniska svaret.

Itrakonazol: Samtidig administrering av buspiron (10 mg i enkeldos) och itrakonazol (200 mg dagligen i 4 dagar) till friska frivilliga ökade plasmakoncentrationen av buspiron (C_{max} ökade 13 gånger och AUC 19 gånger), sannolikt beroende på en hämmad metabolism av buspiron via CYP3A4. Om buspiron och itrakonazol skall ges tillsammans rekommenderas en låg dos av buspiron (t ex 2,5 mg dagligen). Efterföljande dosjusteringar av något av läkemedlen bör baseras på det kliniska svaret.

Kombinationer som kräver försiktighetsåtgärder

Diltiazem: I en studie på 9 friska frivilliga av buspiron (10 mg i enkeldos) och diltiazem (60 mg tre gånger dagligen) ökade plasmakoncentrationen av buspiron (C_{max} ökade 5,3 gånger och AUC 4 gånger), sannolikt genom att hämma dess första passage metabolism via CYP3A4. Förstärkt effekt och ökad toxicitet av buspiron kan ses när buspiron ges tillsammans med diltiazem. Efterföljande dosjusteringar av något av läkemedlen bör baseras på det kliniska svaret.

Verapamil: I en studie på 9 friska frivilliga av buspiron (10 mg i enkeldos) och verapamil (80 mg tre gånger dagligen) ökade plasmakoncentrationen av buspiron (C_{max} och AUC ökade 3,4 gånger), sannolikt genom att hämma dess första passage metabolism via CYP3A4. Samtidig användning av dessa läkemedel kan leda till förstärkt effekt och ökad buspiron toxicitet. Efterföljande dosjusteringar av något av läkemedlen bör baseras på det kliniska svaret.

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

Kombinationer som kräver vaksamhet

SSRI samt Johannesört: 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.

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, litium och johannesört) eftersom enstaka rapporter om serotonergt syndrom förekommer hos patienter med samtidig SSRI-behandling. Om detta syndrom misstänks, skall behandling med buspiron omedelbart avbrytas och stödjande symptomatisk behandling bör initieras.

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

In vitro har buspiron ej visats borttränga läkemedel med hög proteinbindningsgrad såsom fenytoin, propranolol och warfarin från bindningsställen på plasmaproteiner. Det föreligger dock enstaka rapporter om förlängd protrombintid efter tillägg av buspiron till en behandlingsregim innehållande warfarin.

Nefazodone: Samtidig behandling med buspiron (2,5-5 mg två gånger dagligen) och nefazodone (250 mg två gånger dagligen) har gett markanta ökningar 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, sannolikt beroende på en hämmad metabolism av buspiron via CYP3A4. Med en buspirondos på 5 mg 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 2,5 mg buspiron två gånger dagligen och 250 mg nefazodon två gånger dagligen liknade den för patienter som fick respektive substans var för sig. Individer som fick 5 mg buspiron två gånger dagligen och 250 mg nefazodon två gånger dagligen erhöll biverkningar såsom virrighet, kraftlöshet, yrsel och somnolens.

Det rekommenderas att dosen buspiron minskas när det ges tillsammans med nefazodone. Efterföljande dosjusteringar bör baseras på det kliniska svaret.

Grapefruktjuice: I en studie på friska frivilliga ökade samtidig behandling med 10 mg buspiron och dubbelkoncentrerad grapefruktjuice (200 ml under 2 dagar) $C_{\max}$ 4,3 gånger och

AUC 9,2 gånger. Patienter som behandlas med buspiron bör därför undvika att dricka stora mängder grapefruktjuice.

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

Trazodon: Samtidigt behandling med buspiron och trazodon visade en ökning av ALT med 3,6 gånger hos vissa patienter.

Cimetidin: Samtidig användning av buspiron och cimetidin har visat en liten ökning i 1-(2-pyrimidinyl)-piperazin metaboliten av buspiron. På grund av den höga proteinbindningen av Buspiron (cirka 95 %) rekommenderas försiktighet när läkemedel med hög proteinbindning ges samtidigt.

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

Buspirons effekt på andra läkemedel

Haloperidol: Samtidig behandling med buspiron och haloperidol har gett förhöjda halter av haloperidol i plasma. Den kliniska relevansen av detta är dock oklar.

Diazepam: När buspiron läggs till en diazepambehandling, har inga statistiskt signifikanta skillnader vid steady-state av farmakokinetiska parametrar ($C_{\max}$, AUC och $C_{\min}$) som observerats för diazepam. Ökningar på ca 15 % sågs för nordiazepam, samt en del mindre allvarliga biverkningar (yrsel, huvudvärk och illamående) observerades.

Digoxin: Hos människa är cirka 95 % av buspiron plasmaproteinbundet. I *In vitro*, tränger buspiron inte undan kraftigt bundna läkemedel (dvs. warfarin) från serumproteiner. Men buspiron kan tränga bort mindre fast proteinbundna läkemedel som digoxin. Den kliniska betydelsen av denna egenskap är okänd.

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Graviditet: Klinisk erfarenhet från gravida kvinnor är begränsad. Djurstudier tyder inte på direkta eller indirekta skadliga effekter vad gäller reproduktionstoxicitet (se avsnitt 5.3). Insättande eller fortsättning av buspironterapi under graviditet bör endast ske om behandlande läkare bedömer att behandlingens vinst är större än de potentiella riskerna. Effekten av buspiron vid förlossning är okänd.

Amning: Uppgift saknas huruvida buspiron eller dess metaboliter passerar över i bröstmjölke. Buspiron bör därför endast ges till ammande kvinnor om behandlande läkare bedömer att behandlingens vinst för modern är större än riskerna för det ammade barnet.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Buspiron har en måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Risker som har uppmärksammats är man blir dåsig och yr av detta läkemedel (se avsnitt 4.8).

4.8 Biverkningar

Om biverkningar av Buspiron Actavis uppkommer, ses dessa som regel i behandlingens inledningsskede och avtar med fortsatt behandling eller efter dosreduktion.

Klinisk erfarenhet

När patienter som fick buspiron jämfördes med patienter som fick placebo, var yrsel, huvudvärk, nervositet, yrsel, illamående, spänning och svettningar/klibbighet de enda biverkningar som uppträdde med betydligt högre frekvens ($p < 0,10$) i buspiron-gruppen än i placebogruppen.

Listan över biverkningar nedan presenteras efter organsystem med följande frekvenskategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), sällsynta ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) och mycket sällsynta ($< 1/10000$).

Psykiska störningar:

Vanliga: nervositet, insomningssvårigheter, nedsatt koncentrationsförmåga, depression, konfusion, sömnsvårigheter, ilska.

Mycket sällsynta: psykos, hallucination, depersonalisering, emotionell labilitet.

Centrala och perifera nervsystemet:

Mycket vanliga: yrsel*, huvudvärk, dåsighet.

Vanliga: myrkrypningar, dimsyn, inkoordination, tremor, tinnitus.

Mycket sällsynta: serotonergt syndrom, krampanfall, tunnelseende, extrapyramidala symtom, "kugghjulstelhet", dyskinesi, dystoni, synkope, minnesbortfall, ataxi, parkinsonism, akatisi, "restless legs", rastlöshet.

Hjärtat:

Vanliga: takykardi, bröstsmärta.

Andningsvägar, bröstkorg och mediastinum:

Vanliga: nästäppa, halsont.

Magtarmkanalen:

Vanliga: illamående, magsmärta, muntorrhet, diarrée, förstoppning, kräkningar.

Hud och subkutan vävnad:

Vanliga: kallsvettningar, utslag.

Sällsynta: angioödem, ekkymos, urtikaria

Muskuloskeletala systemet och bindväv:

Vanliga: muskel- och skelettvärk.

Njurar och urinvägar:

Mycket sällsynta: urinretention.

Reproduktionsorgan och bröstkörtel:

Mycket sällsynta: galaktorré.

Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället:

Vanliga: trötthet.

* I yrsel ingår virrighet.

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 till

Läkemedelsverket
Box 26
751 03 Uppsala
www.lakemedelsverket.se

4.9 Överdosering

Symtom: Hos friska frivilliga var maximalt tolererad dygnsdos 375 mg. När denna dosnivå uppnåddes var de vanligaste symtomen illamående, kräkningar, yrsel, dåsigheit, mios och uppkördhet. Intag av flera olika läkemedel bör misstänkas. Största kända intag är 3 000 mg hos människa utan noterade allvarliga symtom. I toxikologiska studier fastställdes följande LD₅₀-värden: mus 655 mg/kg, råtta 196 mg/kg, hund 586 mg/kg och apa 356 mg/kg. Dessa dosnivåer är flera hundra gånger större än rekommenderad terapeutisk dos till människa.

Behandling: Allmän symtomatisk och palliativ behandling bör ges utöver omedelbar ventrikelsköljning. Andning, puls och blodtryck bör övervakas som vid all behandling av överdosering. Specifik antidot mot buspiron saknas. Buspiron kan ej avlägsnas genom hemodialys; metaboliten 1-PP kan dock delvis avlägsnas genom hemodialys.

5 FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Lugnande medel, ataraktika. Azaspironderivat
ATC-kod: N05BE01

Buspiron Actavis har visats ha selektiva anxiolytiska egenskaper. Till skillnad från bensodiazepiner och andra anxiolytika dämpar Buspiron Actavis ångest utan sedativa eller muskelrelaxerande effekter eller nedsättning av den mentala förmågan. I kontrollerade kliniska prövningar och speciella studier av psykomotorisk funktion framkom inga skillnader i förekomst av sedering (dåsigheit och/eller trötthet) eller psykomotorisk nedsättning (inklusive förmåga till bilkörning) mellan buspiron- respektive placebo-behandlade personer. Däremot gav både diazepam och klorazepat påtaglig sedering samt diazepam och lorazepam påtaglig nedsättning av den psykomotoriska funktionen.

Verkningsmekanismen för buspiron är inte helt klarlagd, men skiljer sig från den hos bensodiazepiner. Studier har visat att buspiron har en hög affinitet till serotoninerga (5-HT_{1A}) receptorer och verkar som en partiell agonist på dessa receptorer. Buspiron förefaller inte binda sig till vare sig bensodiazepin- eller GABA-receptorer *in vitro*. Studier antyder att buspiron kan ha indirekta effekter på andra receptorsystem och förefaller fungera som en svag presynaptisk dopamin-antagonist.

Den ångestdämpande effekten utvecklas progressivt under första till andra behandlingsveckan. Patienter som nyligen stått på bensodiazepiner kan visa lägre responsfrekvens på buspiron. Effekten uppnås utan muskelrelaxering eller sedering. Kognitiv eller psykomotorisk förmåga synes inte påverkas negativt. I djurförsök har buspiron inte visat

någon antikonvulsiv effekt. Risk för beroendutveckling med buspiron har inte påvisats. Utsättningssymtom har ej förknippats med behandling med buspiron.

Humanfarmakologiska studier har visat att buspiron ej potentierar alkohol-inducerad nedsättning av motoriska och mentala funktioner. I både human- och djurstudier har Buspiron Actavis visat sig sakna beroendeframkallande egenskaper.

5.2 Farmakokinetiska uppgifter

Buspiron absorberas snabbt. Biotillgängligheten är ca 4 % och variabel beroende på omfattande första-passage metabolism. Biotillgängligheten fördubblas med samtidigt födointag. Maximala serumkoncentrationer uppnås efter 1-1½ timme. Kinetiken är linjär för rekommenderade doser. Vid upprepad dosering erhålls steady-state plasmakoncentrationer inom 2 dagar. Buspiron binds till plasmaproteiner till ca 95 %.

Buspiron elimineras främst genom metabolisering, vilken ej är fullständigt beskriven. Endast 0,1 % utsöndras oförändrat i urinen. Nedbrytningen sker huvudsakligen genom oxidation till hydroxylderivat och en farmakologiskt aktiv metabolit, 1-pyrimidinyll-piperazin (1-PP). 1-PP binds till serotonin 5-HT_{1A}- och _{alfa2}-receptorer. Clearance efter intravenös tillförsel är 1,7 l/tim/kg. Halveringstiden är 2-11 timmar.

Inom 24 timmar utsöndras ca 50 % av dosen i urinen. Utsöndring sker även via feces. Eliminationskapaciteten för patienter med nedsatt leverfunktion är reducerad. Upp till 20 gånger så höga buspironnivåer har uppmätts i plasma hos patienter med kraftigt nedsatt leverfunktion, jämfört med patienter med normal leverfunktion. Patienter med nedsatt njurfunktion har något högre nivåer av buspiron och dess metabolit 1-PP i plasman.

Farmakokinetiken för buspiron har utretts hos både yngre (21-39 år) och äldre (över 65 år) friska frivilliga försökspersoner utan att några väsentliga skillnader beroende på ålder eller kön kunnat konstateras.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Inga tecken på carcinogena effekter sågs i en studie på råttor med 24 månaders expositionstid och dosering upp till 133 gånger terapeutisk dos till människa, ej heller i en studie på mus över 18 månader med dosering upp till 167 gånger terapeutisk dos till människa. Med eller utan metabolisk aktivering var buspiron negativt i Ames-test, liksom i muslymfomsystemet L5178YTK⁺. DNA-skador har ej påvisats *in vitro* med användning av WI-38 humanceller, med eller utan metabolisk aktivering. Kromosomabberationer eller -abnormaliteter sågs ej i testsystem med benmärgsceller från mus.

Ingen nedsättning av fertiliteten eller ogynnsam fosterpåverkan sågs i reproduktionsstudier med råttor respektive kanin vid buspironexponering ca 30 gånger högre än rekommenderad maximaldos till människa.

Ingen negativ inverkan på värkarbete och förlossning sågs i reproduktionsstudier på råttor. Hos råttor passerar buspiron och dess metaboliter över till modersmjölken.

6 FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Mikrokristallin cellulosa, laktosmonohydrat 59,7 mg respektive 119,4 mg, natriumstärkelseglykolat (typ A), kolloidal vattenfri kiseldioxid och magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant.

6.3 Hållbarhet

Plastburk: 3 år.

Blister (inklusive endos): 4 år.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i ytterkartongen.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Tabletter 5 mg och 10 mg: 30 st och 100 st (blisterförpackning) och 50x1 st (tryckförpackning, endos) samt plastburk 250 st (endast för dosdispensering).

Eventuellt kommer inte alla förpackningsstorlekar att marknadsföras.

6.6 Anvisningar för användning och hantering samt destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7 INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Actavis Group PTC ehf.

Dalshraun 1

IS-220 Hafnarfjordur

Island

8 NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Buspiron Actavis tabletter 5 mg	14548
Buspiron Actavis tabletter 10 mg	14549

9 DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

1999-12-29 / 2009-12-29

10 DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

2024-03-13