

SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Buspiron EGIS 5 mg tablety
Buspiron EGIS 10 mg tablety

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Buspiron EGIS 5 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 5 mg buspiron-hydrochloridu.

Buspiron EGIS 10 mg tablety

Jedna tableta obsahuje 10 mg buspiron-hydrochloridu.

Pomocné látky se známým účinkem:

Jedna tableta přípravku Buspiron EGIS 5 mg obsahuje 52,9 mg laktosy.

Jedna tableta přípravku Buspiron EGIS 10 mg obsahuje 105,8 mg laktosy.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Tableta

Přípravek Buspiron EGIS 5 mg tablety:

Bílé nebo téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami, s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým potiskem „E 151“ na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

Přípravek Buspiron EGIS 10 mg tablety:

Bílé nebo téměř bílé, kulaté, ploché tablety se zkosenými hranami, s půlicí rýhou na jedné straně a vyraženým potiskem „E 152“ na druhé straně.

Tabletu lze rozdělit na stejné dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

- Krátkodobá léčba úzkostných poruch, především generalizované úzkostné poruchy (GAD);
- Adjuvantní terapie depresivních poruch.

Přípravek Buspiron Egis je určen pouze pro dospělé pacienty.

4.2 Dávkování a způsob podání

Dávkování

Dávkování má být stanoveno individuálně. Doporučená zahajovací dávka je 15 mg denně (5 mg třikrát denně) a může být zvyšována o 5 mg denně každé 2 až 3 dny. Denní dávka má být podávána

rozděleně ve 2-3 dílčích dávkách. Doporučená denní dávka je 20-30 mg. Maximální jednotlivá dávka je 30 mg, denní dávka nemá překročit 60 mg. Tablety se mají užívat vždy ve stejnou denní dobu, buď před jídlem, nebo po jídle, aby se pacient vyvaroval extrémních změn plazmatických hladin léčivé látky v průběhu dne.

Tento přípravek se nemá užívat příležitostně k léčbě úzkosti a tenze spojené s každodenním životem, pro nástup terapeutických účinků je nutné opakované podávání přípravku Buspiron EGIS. Léčebné účinky se projeví nejdříve asi až za 7-14 dní léčby.

Pokud se buspiron podává se silným inhibitorem CYP3A4, úvodní dávka má být nižší a až po lékařském hodnocení se má postupně zvyšovat (viz bod 4.5).

Zvláštní populace

Porucha funkce ledvin

Po jednorázovém podání u pacientů s lehkou až středně těžkou renální insuficiencí (clearance kreatininu 20-49 ml/min/1,73 m²) bylo pozorováno mírné zvýšení hladiny buspironu v krvi, a to bez zvýšení biologického poločasu. Buspiron má být u těchto pacientů podáván s opatrností a v nízkých dávkách, doporučuje se podávat dvakrát denně. Před eventuálním zvýšením dávky je třeba pečlivě posoudit reakci a symptomy pacienta. Jednorázová dávka u pacientů s anurií způsobuje zvýšení krevní hladiny metabolitu 1-pyrimidin/piperazinu (1-PP), přičemž dialýza nemá žádný vliv na hladinu buspironu ani na hladinu 1-PP. Buspiron nesmí být podáván pacientům s clearance kreatininu <20 ml/min/1,73 m² (viz bod 4.3), zejména nesmí být podáván pacientům s anurií, protože může dojít ke zvýšení hladiny buspironu a jeho metabolitů.

Porucha funkce jater

Jak lze očekávat, přípravky jako buspiron, použité u pacientů se sníženou funkcí jater, vykazují snížený „first-pass effect“. Po jednorázovém podání se u pacientů s cirhózou jater objevují vyšší maximální koncentrace nezměněného buspironu, spolu s prodloužením biologického poločasu. U těchto pacientů se buspiron má používat s opatrností a individuální dávka má být pečlivě upravována, aby se snížila možnost vzniku nežádoucích účinků na CNS, které mohou nastat v důsledku vysokých maximálních koncentrací buspironu. Zvýšení dávky se má pečlivě zvážit, a to až po 4-5 dnech zkušeností s předchozím dávkováním.

Starší pacienti

Aktuální údaje nepodporují změnu dávkovacího režimu na základě věku nebo pohlaví pacienta.

Pediatriká populace

Účinnost a bezpečnost buspironu u dětí a dospívajících do 18 let nebyla stanovena (viz bod 4.4). Placebem kontrolované studie, ve kterých byli 334 pacienti léčeni buspironem po dobu až šesti týdnů, neprokázaly účinnost buspironu v dávkách doporučených pro dospělé při léčbě generalizované úzkostné poruchy u pacientů do 18 let. Plazmatické koncentrace buspironu a jeho aktivního metabolitu byly při podávání stejných dávek u pediatrických pacientů ve srovnání s dospělými vyšší.

Způsob podání

Perorální podání.

Jídlo zvyšuje biologickou dostupnost buspironu. Buspiron je třeba užívat s jídlem nebo bez jídla důsledně každý den ve stejnou dobu.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1;
- Těžká renální (clearance kreatininu <20 ml/min/1,73 m²) nebo těžká jaterní insuficience;
- Akutní intoxikace alkoholem, hypnotiky, analgetiky, nebo antipsychotiky;
- Pacienti s epilepsií.

4.4 Zvláštní upozornění a zvláštní opatření pro použití

Podávání buspironu pacientům užívajícím inhibitor monoaminoxidázy (IMAO) může představovat nebezpečí. Po přidání buspironu do léčebného režimu obsahujícího IMAO byl hlášen výskyt zvýšení krevního tlaku. Proto se současné užívání buspironu s IMAO nedoporučuje.

Buspiron má být užíván s opatrností u pacientů:

- s akutním glaukomem s úzkým úhlem;
- s myastenii gravis;
- s drogovou závislostí;
- s poruchou funkce jater nebo ledvin.

Buspiron může potenciálně maskovat klinické příznaky deprese a samostatně se nemá k léčbě deprese používat.

Pediatrická populace

U osob do 18 let nebyla dlouhodobá bezpečnost a účinnost buspironu stanovena. Užívání buspironu u dětí a dospívajících se nedoporučuje (viz bod 4.2).

Zneužívání léků a závislost

Buspiron není kontrolovaná látka.

Studie drogové závislosti provedené u lidí a zvířat neprokázaly u buspironu možnost závislosti a zneužívání.

Možné abstinenční příznaky u pacientů závislých na sedativech/hypnotikách/anxiolytikách

Vzhledem k tomu, že buspiron nevykazuje zkříženou toleranci s benzodiazepiny a jinými obvyklými sedativy/hypnotiky, nepotlačuje abstinenční syndrom, který se často objevuje při ukončení léčby těmito přípravky. Proto je před zahájením léčby buspironem vhodné postupně vysadit tyto léčivé přípravky, zejména u pacientů dlouhodobě užívajících přípravky tlumící CNS.

Dle dvojitě zaslepené zkřížené studie u zdravých mužů jednorázová 20mg dávka buspironu významně nepotencovala psychomotorické poruchy způsobené alkoholem. Není k dispozici dostatek údajů ohledně jednorázových dávek buspironu vyšších než 20 mg a interakce s alkoholem (viz bod 4.3 a 4.5). Je třeba se však vyhnout požívání alkoholu kvůli možným aditivním tlumivým/sedativním účinkům na CNS.

Dlouhodobá toxicita

Protože mechanismus účinku nebyl zcela objasněn, nelze předvídat dlouhodobé toxické působení na CNS nebo jiné orgánové systémy.

Grapefruitová šťáva zvyšuje plazmatickou koncentraci buspironu. Pacienti užívající buspiron nemají grapefruitovou šťávu konzumovat ve velkém množství.

Laktosa

Pacienti se vzácnými dědičnými problémy s intolerancí galaktosy, úplným nedostatkem laktázy nebo malabsorpcí glukosy a galaktosy nemají tento přípravek užívat.

Sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v jedné tabletě, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

K současnému užívání buspironu s jinými léky působícími na CNS je třeba přistupovat s opatrností.

Účinek jiných léčivých přípravků na buspiron

Nedoporučované kombinace:

Inhibitory MAO: Současné podávání s inhibitory MAO může zvýšit krevní tlak. Proto se současné podávání s inhibitory MAO nedoporučuje (viz bod 4.4).

Erythromycin: Současné podávání buspironu (10 mg v jednorázové dávce) a erythromycinu (čtyři dny 1,5 g jednou denně) zvýšilo u zdravých dobrovolníků plazmatické koncentrace buspironu (hodnota C_{max} se zvýšila 5x a AUC 6x). Je-li nutné užívat buspiron v kombinaci s erythromycinem, doporučuje se nízká dávka buspironu (např. 2,5 mg dvakrát denně). Následující úprava dávkování u obou léků má být provedena na základě klinické odpovědi.

Itrakonazol: Současné podávání buspironu (10 mg v jednorázové dávce) a itraconazolu (čtyři dny 200 mg jednou denně) zvýšilo u zdravých dobrovolníků plazmatické koncentrace buspironu (hodnota C_{max} se zvýšila 13x a AUC 19x). Je-li nutné užívat buspiron v kombinaci s itraconazolem, doporučuje se nízká dávka buspironu (např. 2,5 mg jednou denně). Následující úprava dávkování u obou léků má být provedena na základě klinické odpovědi.

Kombinace užívané s opatrností:

Diltiazem: Současné podávání buspironu (10 mg v jednorázové dávce) a diltiazemu (60 mg třikrát denně) zvýšilo u zdravých dobrovolníků plazmatické koncentrace buspironu (hodnota C_{max} se zvýšila 5,3x a AUC 4x). Při podávání buspironu současně s diltiazemem může dojít ke zvýšení účinku a toxicity buspironu. Následující úprava dávkování u obou léků má být provedena na základě klinické odpovědi.

Verapamil: Současné podávání buspironu (10 mg v jednorázové dávce) a verapamilu (80 mg třikrát denně) zvýšilo u zdravých dobrovolníků plazmatické koncentrace buspironu (hodnota C_{max} a AUC se zvýšila 3,4x). Při podávání buspironu současně s verapamilem může dojít ke zvýšení účinku a toxicity buspironu. Následující úprava dávkování u obou léků má být provedena na základě klinické odpovědi.

Rifampicin: Rifampicin indukuje metabolismus buspironu prostřednictvím CYP3A4. Proto současné podávání buspironu (30 mg v jednorázové dávce) a rifampicinu (pět dnů 600 mg jednou denně) snížilo u zdravých dobrovolníků plazmatické koncentrace (hodnota C_{max} se snížila o 84 % a AUC o 90 %) a farmakodynamický účinek buspironu.

Kombinace, které je třeba vzít v úvahu:

SSRI: Kombinace buspironu a selektivních inhibitorů zpětného vychytávání serotoninu (SSRI) byla testována v řadě klinických studií u více než 300 000 pacientů. I když nebyly pozorovány žádné závažné toxicity, vyskytly se vzácné případy epileptických záchvatů u pacientů užívajících buspiron současně se SSRI.

Jednotlivé případy epileptických záchvatů u pacientů užívajících buspiron v kombinaci se SSRI byly hlášeny z běžné klinické praxe.

Buspiron má být užíván s opatrností v kombinaci se serotonergními léky (včetně IMAO, tryptofanu, triptanů, tramadolu, linezolidu, SSRI, lithia a třezalky tečkované), protože existují ojedinělé zprávy o výskytu serotoninového syndromu, potenciálně život ohrožujícího onemocnění. Při podezření na tuto možnost je třeba ihned přerušit léčbu buspironem a zahájit podpůrnou symptomatickou léčbu.

Vazba na bílkoviny: Buspiron může *in vitro* vytěsnit léky méně pevně vázané na bílkoviny, jako je digoxin. Klinický význam této vlastnosti není znám.

Nefazodon: Současné podávání buspironu (2,5 nebo 5 mg dvakrát denně) a nefazodonu (250 mg dvakrát denně) způsobilo u zdravých dobrovolníků výrazné zvýšení plazmatických koncentrací buspironu

(zvýšení hodnoty C_{max} 20x a AUC 50x) a statisticky významné snížení (asi o 50 %) plazmatických koncentrací metabolitu buspironu, 1-pyrimidinylpiperazinu. Při dávkách 5 mg buspironu dvakrát denně bylo pozorováno mírné zvýšení hodnoty AUC u nefazodonu (23 %) a u jeho metabolitů, hydroxynefazodonu (HO-NEF) (17 %) a mCPP (9 %). Mírné zvýšení hodnoty C_{max} bylo pozorováno u nefazodonu (8 %) a jeho metabolitu HO-NEF (11 %).

Profil nežádoucích účinků u jedinců užívajících buspiron v dávce 2,5 mg dvakrát denně a nefazodon v dávce 250 mg dvakrát denně byl podobný jako u jedinců užívajících tyto léky samostatně. U jedinců užívajících buspiron v dávce 5 mg dvakrát denně a nefazodon v dávce 250 mg dvakrát denně se projevily nežádoucí účinky jako točení hlavy, astenie, závratě a ospalost. Při současném podávání s nefazodonem se doporučuje dávku buspironu snížit. Následující úprava dávkování u obou léků má být provedena na základě klinické odpovědi.

Alkohol: Je třeba se vyhnout požívání alkoholu. Interakce je pravděpodobně způsobena možnými aditivními tlumivými/sedativními účinky na CNS. Nejsou k dispozici žádné údaje o souběžném užívání alkoholu a jednorázových dávek buspironu vyšších než 20 mg (viz body 4.3 a 4.4).

Grapefruitová šťáva: Současné podávání buspironu v dávce 10 mg a grapefruitové šťávy (dvojitá dávka 200 ml po 2 dny) zvýšilo u zdravých dobrovolníků plazmatické koncentrace buspironu (hodnota C_{max} se zvýšila 4,3x a AUC 9,2x).

Ostatní inhibitory a induktory CYP3A4: Při podávání se silným inhibitorem CYP3A4 se doporučuje opatrné užívání nízké dávky buspironu. Pro zachování anxiolytického účinku buspironu podávaného v kombinaci se silným induktorem CYP3A4, např. fenobarbitalem, fenytoinem, karbamazepinem, třezalkou tečkovanou, může být nutná úprava dávky buspironu.

Fluvoxamin: Při krátkodobé léčbě buspironem v kombinaci s fluvoxaminem se plazmatické koncentrace buspironu ve srovnání s monoterapií buspironem zdvojnásobily.

Trazodon: Současné podávání trazodonu způsobilo u některých pacientů trojnásobné až šestnásobné zvýšení ALT.

Cimetidin: Současné užívání buspironu a cimetidinu způsobilo mírné zvýšení hladiny metabolitu buspironu, 1-(2-pyrimidinyl)-piperazinu. Vzhledem k silné vazbě buspironu na bílkoviny (asi 95 %) je třeba opatrnosti při současném užívání s léky se silnou vazbou na bílkoviny.

Baklofen, lofexidin, nabilon a antihistaminika mohou zvýšit sedativní účinek.

Účinek buspironu na jiné léčivé přípravky

Diazepam: Po přidání buspironu do dávkovacího režimu diazepamem nebyly pozorovány žádné statisticky významné rozdíly v ustálených farmakokinetických parametrech (C_{max} , AUC a C_{min}) u diazepamem, ale u nordiazepamem bylo zjištěno zvýšení asi o 15 % a byly pozorovány méně významné nežádoucí klinické účinky (závrať, bolest hlavy a nauzea).

Haloperidol: Současné podávání haloperidolu a buspironu může zvýšit hladinu haloperidolu v séru.

Digoxin: U člověka se přibližně 95 % buspironu váže na plazmatické bílkoviny. Buspiron nevytěsňuje *in vitro* léky pevně navázané na sérové bílkoviny (např. warfarin). Ale může *in vitro* vytěsnit méně pevně navázané léky, jako například digoxin. Klinický význam této vlastnosti není znám.

Po přidání buspironu do léčebného režimu obsahujícího warfarin bylo hlášeno prodloužení protrombinového času.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Těhotenství

Údaje o podávání buspironu těhotným ženám jsou omezené nebo nejsou k dispozici. Studie reprodukční toxicity na zvířatech nenaznačují přímé nebo nepřímé škodlivé účinky (viz bod 5.3). Podávání buspironu v těhotenství se z preventivních důvodů nedoporučuje. Účinek buspironu na porod není znám.

Kojení

Není známo, zda se buspiron nebo jeho metabolit/metabolity vylučují do lidského mateřského mléka. Na základě posouzení prospěšnosti kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit podávání buspironu.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Buspiron má mírný vliv na schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pozornost je třeba věnovat rizikům spojeným s ospalostí nebo závratěmi vyvolanými tímto lékem (viz bod 4.8).

4.8 Nežádoucí účinky

Nežádoucí účinky buspironu jsou obvykle pozorovány na začátku léčby a obvykle ustupují při dalším užívání léků a/nebo snížení dávkování.

Klinické zkušenosti

Při srovnání pacientů užívajících buspiron s pacienty užívajícími placebo byly závratě, bolest hlavy, nervozita, točení hlavy, nauzea, vzrušení a pocení jedinými nežádoucími účinky, které se vyskytly s významně vyšší frekvencí ($p < 0,10$) ve skupině užívající buspiron.

Níže uvedený seznam nežádoucích účinků je seřazen podle tříd orgánových systémů a terminologie MedDRA a frekvence pomoci následujících kategorií četnosti: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), a velmi vzácné ($< 1/10000$).

NEŽÁDOUCÍ ÚČINKY LÉKU HLÁŠENÉ BĚHEM KLINICKÝCH STUDIÍ		
Třídy orgánových systémů	Četnost	Terminologie MedDRA
<i>Psychiatrické poruchy</i>	časté	nervozita, insomnie, porucha pozornosti, deprese, zmatenost, porucha spánku, hněv
	velmi vzácné	psychotické poruchy, halucinace, depersonalizace, afektivní labilita
<i>Poruchy nervového systému</i>	velmi časté	závratě*, bolest hlavy, somnolence
	časté	parestezie, porucha koordinace, třes
	velmi vzácné	serotoninový syndrom, konvulze, extrapyramidové poruchy, rigidita ozubeného kola, dyskineze, dystonie, synkopa, amnézie, ataxie, parkinsonismus, akatizie, syndrom neklidných nohou, neklid
<i>Poruchy oka</i>	časté	rozmazané vidění
	velmi vzácné	tunelové vidění
<i>Poruchy ucha a labyrintu</i>	časté	tinnitus
<i>Srdeční poruchy</i>	časté	tachykardie, bolest na hrudi
<i>Respirační, hrudní a mediastinální poruchy</i>	časté	zduření nosní sliznice, faryngolaryngeální bolest
<i>Gastrointestinální poruchy</i>	časté	nauzea, bolest břicha, sucho v ústech, průjem, zácpa, zvracení

<i>Poruchy kůže a podkožní tkáň</i>	časté	studený pot, vyrážka
	vzácné	angioneurotický edém, ekchymóza, kopřivka
<i>Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáň</i>	časté	muskuloskeletální bolest
<i>Poruchy ledvin a močových cest</i>	velmi vzácné	retence moči
<i>Poruchy reprodukčního systému a prsu</i>	velmi vzácné	galaktorea
<i>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</i>	časté	únava

*závratě včetně točení hlavy

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

4.9 Předávkování

Symptomy

U zdravých dobrovolníků byla maximální tolerovaná dávka buspironu 375 mg/den. Při užívání maximálních dávek byly nejčastěji pozorovanými příznaky nauzea, zvracení, závratě, ospalost, mióza a žaludeční potíže.

Léčba

Není známo specifické antidotum buspironu. Buspiron nelze z organismu odstranit dialýzou. Je třeba co nejrychleji vyprázdnit žaludek.

Léčba má být symptomatická a podpůrná. Mělo by se předpokládat požití více látek.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psycholeptika, anxiolytika, deriváty azaspirodekanedionu.

ATC kód: N05BE01.

Mechanismus účinku

Mechanismus anxiolytického účinku buspironu a jiných derivátů azaspirodekanedionu (např. ipsapiron, gepiron, tandospiron) se liší od účinku benzodiazepinů. Neúčinkují na GABA / benzodiazepinový receptorový komplex, ale jako parciální agonisté 5-HT_{1A} receptorů dosahují svého účinku modulací serotonergního systému. Tento účinek vede k inhibici přeměny 5-HT a ke snížení frekvence akčních potenciálů v 5-HT neuronech dorzálního nucleus raphae. Účinek buspironu na pre- a postsynaptické 5-HT_{1A} receptory se liší: v dorzálním nucleus raphae funguje presynapticky jako plný agonista, vede ke snížení počtu receptorů a inhibuje aktivitu serotoninergních neuronů. Na postsynaptických 5-HT_{1A} receptorech působí buspiron jako parciální agonista (buspiron je méně

účinný než serotonin, endogenní plný agonista). Buspiron má určitou afinitu také k presynaptickým D₂ receptorům, není však jasné, zda toto hraje roli v jeho anxiolytickém účinku. Při vazbě na D₂ receptory může buspiron ve vysokých koncentracích vykazovat jak agonistické, tak antagonistické účinky, tyto účinky se však nikdy nevyskytují v rozmezí terapeutických dávek. V důsledku své vazby na centrální dopaminergní receptory může buspiron vyvolávat příznaky podobné neuroleptickým (dystonie, pseudoparkinsonismus, akatizie, tardivní dyskineze), nicméně tyto účinky nebyly v žádné klinické studii pozorovány. Přesto krátce po zahájení terapie může být u malého procenta pacientů pozorován neklid, což by mohlo naznačovat dopaminergní účinek (akatizie) či zvýšený centrální noradrenergní účinek. Buspiron nemá žádný významný vliv na benzodiazepinový receptor a neovlivňuje vazbu GABA. Na rozdíl od benzodiazepinů nemá buspiron žádné myorelaxační či antikonvulzivní účinky a jeho sedativní účinek je významně nižší než u typických anxiolytik. Buspiron neovlivňuje psychomotorické funkce. Anxiolytická účinnost buspironu je přibližně stejná jako u benzodiazepinů. Na rozdíl od benzodiazepinů nevede léčba buspironem k toleranci a závislosti, po přerušení léčby se neobjevují žádné abstinenční příznaky. Nástup účinku buspironu je pozvolný, terapeutický účinek se objevuje mezi 7. a 14. dnem léčby, maximální efekt se dostavuje až po 4 týdnech užívání.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpce

Buspiron se po perorálním podání rychle a téměř kompletně absorbuje ze zažívacího traktu. Současné požití jídla absorpci buspironu zpomaluje.

Distribuce

Biologická dostupnost je 4 %. Maximální plazmatické koncentrace je dosaženo po 60-90 minutách po požití tohoto léčivého přípravku. U zdravých dobrovolníků vykazoval buspiron lineární (na dávce závislou) farmakokinetiku v rozmezí dávek 10-40 mg. Farmakokinetika u starších pacientů se neliší od ostatních věkových skupin. Po podání jednotlivé 20mg perorální dávky se plazmatická hladina pohybuje mezi 1 a 6 ng/ml. Vazba buspironu na plazmatické bílkoviny je přibližně 95 % (86 % je navázáno na plazmatický albumin a zbytek na α_1 kyselý glykoprotein).

Biotransformation

Buspiron podstupuje při prvním průchodu játry výraznou metabolizaci, proto se léčivá látka vyskytuje v systémovém oběhu v nízkých koncentracích, které vykazují velkou interindividuální variabilitu. Buspiron je metabolizován oxidativním systémem primárně izoenzymy cytochromu CYP3A4. Tvoří se různé hydroxymetabolity. Hlavní metabolit (5-OH-buspiron) je inaktivní. Dealkylovaný metabolit (1-(2-pyrimidinyl)-piperazin, 1-PP) je aktivní, jeho anxiolytická účinnost je 1/4-1/5 účinnosti mateřské látky, ale má vyšší plazmatické hladiny a přibližně dvojnásobně delší poločas eliminace než buspiron. Po podání jednotlivé dávky ¹⁴C značeného buspironu dojde k vyloučení 29-63 % radioaktivity močí během 24 hodin, převážně ve formě metabolitů. Přibližně 18-38 % podané dávky je vyloučeno stolicí. Po podání jednotlivých dávek (10-40 mg) je poločas eliminace mateřské látky přibližně 2-3 hodiny, zatímco poločas eliminace aktivního metabolitu je 4,8 hodiny.

Současný příjem potravy zpomaluje absorpci buspironu, ale snížením presystémové clearance (first-pass effect) významně zvyšuje biologickou dostupnost buspironu. Při užití s jídlem stoupá hodnota AUC buspironu o 84 %, zatímco C_{max} stoupá o 16 %.

Rovnovážného stavu plazmatických hladin je dosaženo přibližně po dvou dnech pravidelného užívání. Zdánlivý distribuční objem je 5,3 l/kg.

Eliminace

Buspiron přechází do mateřského mléka, ale nejsou k dispozici údaje ohledně přechodu přes placentární bariéru.

Porucha funkce jater

U poruch jater lze očekávat zvýšené hladiny buspironu, větší AUC a prodloužený poločas eliminace. Vzhledem k biliární exkreci nezměněné látky se v plazmatických hladinách buspironu může objevit

druhý peak. Pacienti s jaterní cirhózou mají užívat nižší dávky nebo stejné dávky podávané v delších časových intervalech.

Porucha funkce ledvin

Poškození ledvin může snížit clearance buspironu o 50 %. U poruch ledvin má být buspiron podáván v nižších dávkách a se zvýšenou opatrností.

Starší osoby

Farmakokinetika se u starších pacientů nemění.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Perorální LD₅₀ pro buspiron (196 mg/kg tělesné hmotnosti u potkanů a 655 mg/kg tělesné hmotnosti u myši) je přibližně 160-550x vyšší než doporučená terapeutická dávka u člověka. V předklinických studiích nebylo prokázáno, že by buspiron byl kancerogenní u potkanů či myši a nebyl mutagenní ani *in vitro*, ani *in vivo* studiích.

Ve studiích kancerogenity u potkanů a myši byl buspiron bez kancerogenních účinků.

V dlouhodobých předklinických toxikologických studiích byly pozorovány toxické účinky na hematopoezu a renální funkce, stejně tak žaludeční eroze/vředy a změny průměru cév v sítnici.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

monohydrát laktosy
mikrokrytalická celuloza
sodná sůl karboxymethylškrobu (typ A)
magnesium-stearát
koloidní bezvodý oxid křemičitý

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

3 roky

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě do 25 °C. Uchovávejte blistr v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

PA/Al/PVC perforovaný jednodávkový blistr, krabička.

Velikosti balení: 30 nebo 60 tablet

Na trhu nemusí být všechny velikosti balení.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku

Žádné zvláštní požadavky.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Egis Pharmaceuticals PLC
1106 Budapešť, Keresztúri út 30-38.
Maďarsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO / REGISTRAČNÍ ČÍSLA

Bupiron EGIS 5 mg tablety: 70/513/00-C
Bupiron EGIS 10 mg tablety: 70/514/00-C

9. DATUM REGISTRACE / DATUM PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 4.10.2000
Datum posledního prodloužení registrace: 17.10.2012

10. DATUM REVIZE TEXTU

13. 6. 2024