

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Spitomin 5 mg comprimate
Spitomin 10 mg comprimate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Spitomin 5 mg
Fiecare comprimat conține clorhidrat de buspironă 5 mg.

Spitomin 10 mg
Fiecare comprimat conține clorhidrat de buspironă 10 mg.

Excipienți cu efect cunoscut:

Spitomin 5 mg comprimate
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 55,7 mg și sodiu.

Spitomin 10 mg comprimate
Fiecare comprimat conține lactoză monohidrat 111,4 mg și sodiu.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat
Spitomin 5 mg comprimate
Comprimate de culoare albă sau aproape albă, rotunde, plate, cu margini teșite, ștanțate cu o linie mediană pe o parte și cu "E 151" pe cealaltă parte. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

Spitomin 10 mg comprimate
Comprimate de culoare albă sau aproape albă, rotunde, plate, cu margini teșite, ștanțate cu o linie mediană pe o parte și cu "E 152" pe cealaltă parte. Comprimatul poate fi divizat în doze egale.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

- Tratament pe termen scurt al tulburărilor de anxietate, în principal al tulburării de anxietate generalizată (TAG). Simptomele TAG (după definiția Societății Americane de Psihiatrie și a OMS) sunt : stare tensională motorie (nesiguranță, tremor, excitabilitate, nerăbdare, insomnie); hiperactivitate a sistemului autonom (transpirații, xerostomie, palpitații, parestezie, vertij, nevoie frecventă de a urina și de a defeca); stare de teamă (teamă fără justificare, anxietate, teamă de

- evenimente tragice și accidente) ; stare de vigilență crescută (iritabilitate, dificultăți de concentrare și insomnie).
- Tratament adjuvant în tulburări depresive. Medicamentul nu este recomandat în tratamentul depresiei ca monoterapie.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Dozele trebuie individualizate în funcție de răspunsul clinic.

Doza recomandată pentru inițierea tratamentului este de 15 mg, care poate fi crescută, cu câte 5 mg/zi la fiecare 2-3 zile. Doza zilnică recomandată este de 20-30 mg pe zi. Doza unică maximă este de 30 mg și doza zilnică nu trebuie să depășească 60 mg. Doza zilnică trebuie administrată divizată în 2-3 doze.

Dacă buspirona este administrată cu un inhibitor puternic al citocromului CYP3A4, doza inițială trebuie să fie micșorată și după evaluarea clinică poate fi crescută treptat (vezi pct. 4.5).

Medicamentul nu trebuie administrat ocazional pentru tratamentul anxietății și stărilor de tensiune psihică asociate problemelor obișnuite de zi cu zi; pentru instalarea efectului, Spitomin trebuie administrat cu regularitate, efectele terapeutice instalându-se în 7-14 zile de tratament.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici:

Datele existente nu susțin o modificare a dozajului funcție de vârsta sau sexul pacientului.

Insuficiență renală

La pacienții cu insuficiență renală ușoară până la moderată (clearance-ul creatininei 20-49 ml/min/1,72 m²) după administrarea unei doze unice s-a observat o ușoară creștere a concentrației plasmatice a buspironului, fără o creștere a timpului de înjumătățire. La acești pacienți buspirona trebuie administrată cu precauție și în doze scăzute, divizate în două doze pe zi. Răspunsul terapeutic și simptomatologia trebuie evaluată cu atenție înainte de o eventuală creștere a dozelor. Administrarea unei doze unice la pacienții anuretici determină o creștere a concentrației plasmatice a metabolitului 1-pirimidin/piperazină (1-PP), dializa părând a nu avea vreo influență asupra concentrației plasmatice nici a buspironului nici a metabolitului 1-PP. Buspirona nu trebuie administrată la pacienții cu clearance-ul creatininei < 20 ml/min/1,72m², în special la pacienții anuretici, din cauza creșterii concentrației de buspironă și a metabolizilor săi.

Insuficiență hepatică

Așa cum este de așteptat substanțele precum buspirona utilizate la pacienții cu funcție hepatică redusă indică o reducere a "efectului primului pasaj hepatic". La pacienții cu ciroză hepatică, după administrarea unei doze unice se observă o concentrație maximă plasmatică ridicată a buspironului nemodificate, cu creșterea timpului de înjumătățire. La acești pacienți buspirona trebuie administrată cu precauție și stabilirea dozelor trebuie făcută individual pentru a reduce posibilitatea apariției reacțiilor adverse la nivelul sistemului nervos central, care pot să apară din cauza concentrației plasmatice mari a buspironului. Creșterea dozelor trebuie luată în considerare cu precauție și numai după 4-5 zile de administrare a dozelor anterioare.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea administrării buspironului la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani nu au fost stabilite (vezi pct. 4.4).

În cadrul unor studii placebo-controlate în care au fost tratați cu buspironă 334 pacienți pe o perioadă de până la 6 săptămâni nu s-a pus în evidență eficacitatea dozelor recomandate pentru adulți pentru tulburările de anxietate generalizată la pacienți cu vârsta sub 18 ani.

Concentrația plasmatică a buspironului și a metabolitului activ este mai mare la pacienții copii și adolescenți comparativ cu adulții la administrarea unor doze echivalente (vezi pct. 5.2 Proprietăți farmacocinetice).

Mod de administrare

Administrare orală.

Alimentele cresc biodisponibilitatea buspironului. Comprimatele trebuie administrate la aceeași oră, fie înainte, fie după mese pentru a evita concentrații plasmatiche extreme pe parcursul unei zile.

Sucul de grapefruit crește biodisponibilitatea buspironului. Pacienții care utilizează buspironă trebuie să evite consumul unor cantități mari de suc de grapefruit.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1;
- Insuficiență renală severă (Clearance-ul creatininei < 20 ml/min./1,72 m²);
- Insuficiență hepatică severă (TP >18 secunde);
- Intoxicație acută cu alcool, medicamente hipnotice, analgezice sau antipsihotice.
- Epilepsie

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Administrarea buspironului concomitent cu inhibitori de monoaminoxidază (MAO) poate reprezenta un pericol. A fost raportată apariția unei tensiuni arteriale ridicate atunci când buspirona a fost administrată concomitent cu un tratament cu MAO. De aceea se recomandă ca buspirona să nu fie administrată concomitent cu un MAO.

Copii și adolescenți

Spitomin nu trebuie administrat la copii și adolescenți cu vârsta sub 18 ani deoarece eficacitatea și siguranța acestuia nu au fost stabilite la această grupă de pacienți (vezi pct. 4.2).

Buspirona trebuie utilizată cu precauție la pacienții cu:

- Insuficiență hepatică
- Insuficiență renală
- Vârștici
- Glaucom acut cu unghi închis
- Miastenia gravis
- Dependență de droguri

Buspirona nu trebuie utilizată în monoterapie în tratamentul depresiei, putând masca simptomele clinice ale unei depresii.

Abuzul și dependența de medicamente

În cadrul studiilor clinice efectuate la oameni și animale buspirona nu a prezentat potențial pentru abuzul și dependența de medicamente, dar administrarea sa la pacienții cunoscuți sau suspecți a fi dependenți de consumul de medicamente trebuie făcută sub strictă supraveghere medicală.

Reacții de sevraj la pacienții dependenți de medicamente sedative/hipnotice/anxiolitice

Pentru că buspirona nu prezintă toleranță încrucișată pentru benzodiazepine și alte medicamente sedative/hipnotice obișnuite, aceasta nu va bloca sindromul de sevraj observat adesea odată cu oprirea tratamentului cu aceste medicamente. De aceea, înaintea începerii tratamentului cu buspironă, se recomandă întreruperea gradată a tratamentului cu aceste medicamente, mai ales la pacienții care au utilizat o perioadă îndelungată inhibitoare ale SNC.

Toxicitatea cronică

Deoarece mecanismul de acțiune nu a fost complet elucidat, toxicitatea cronică asupra SNC sau asupra altor organe nu poate fi prevăzută.

Efectul anxiolitic devine evident după 7-14 zile de tratament și eficacitatea terapeutică este maximă după circa 4 săptămâni, de aceea pacienții cu anxietate severă necesită supraveghere medicală strictă la începutul terapiei.

Consumul de **alcool etilic** trebuie evitat în timpul tratamentului cu bupironă.

Lactoză

Spitomin 5 mg comprimate

Fiecare comprimat conține 55,7 mg lactoză.

Spitomin 10 mg comprimate

Fiecare comprimat conține 111,4 mg lactoză.

Pacienții cu afecțiuni ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per comprimat, adică practic „nu conține sodiu”.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Având în vedere proprietățile farmacocinetice (biodisponibilitate mică, metabolizare extensiv hepatică, legare în proporție mare de proteinele plasmatiche) probabilitatea interacțiunilor cu alte medicamente este mare; totuși aceste interacțiuni farmacocinetice nu au determinat modificări farmacodinamice cu manifestare clinică evidentă datorită indicelui terapeutic mare al bupironei.

Efectul altor medicamente asupra bupironei

Asocieri nerecomandate:

- *Inhibitori de monoaminoxidază (IMAO):* administrarea concomitentă cu inhibitorii MAO poate determina creșterea tensiunii arteriale. De aceea administrarea asociată a IMAO cu bupironă nu este recomandată (vezi pct. 4.4).
- *Eritromicină:* administrarea concomitentă de bupironă (10 mg în doză unică) și eritromicină (1,5 g o dată pe zi timp de patru zile) la voluntari sănătoși a determinat creșterea concentrației plasmatiche a bupironei (C_{max} a crescut de 5 ori și ASC de 6 ori). Dacă administrarea concomitentă de bupironă și eritromicină este necesară se recomandă administrarea unei doze scăzute de bupironă de exemplu 2,5 mg de două ori pe zi). Ajustarea ulterioară a dozelor ambelor medicamente este funcție de răspunsul clinic individual.
- *Itraconazol:* administrarea concomitentă de bupironă (10 mg în doză unică) și itraconazol (200 mg o dată pe zi timp de patru zile) la voluntari sănătoși a determinat creșterea concentrației plasmatiche a bupironei (C_{max} a crescut de 13 ori și ASC de 19 ori). Dacă administrarea concomitentă de bupironă și itraconazol este necesară se recomandă administrarea unei doze scăzute de bupironă (de exemplu 2,5 mg de două ori pe zi). Ajustarea ulterioară a dozelor ambelor medicamente este funcție de răspunsul clinic individual.

Asocieri la care se recomandă precauție:

- *Diltiazem:* administrarea concomitentă de bupironă (10 mg în doză unică) și diltiazem (60 mg de trei ori pe zi) la voluntari sănătoși a determinat creșterea concentrației plasmatiche a bupironei (C_{max} a crescut de 5,3 ori și ASC de 4 ori). Este posibilă o creștere a efectelor terapeutice și a toxicității bupironei atunci când aceasta este administrată concomitent cu diltiazemul. Ajustarea ulterioară a dozelor ambelor medicamente este funcție de răspunsul clinic individual.

- *Verapamil*: administrarea concomitentă de buspironă (10 mg în doză unică) și verapamil (80 mg de trei ori pe zi) la voluntari sănătoși a determinat creșterea concentrației plasmatice a buspironului (C_{max} și ASC au crescut de 3,4 ori). Este posibilă o creștere a efectelor terapeutice și a toxicității buspironului atunci când aceasta este administrată concomitent cu verapamilul. Ajustarea ulterioară a dozelor ambelor medicamente este funcție de răspunsul clinic individual.
- *Rifampicină*: rifampicina induce metabolizarea buspironului pe calea citocromului CYP3A4. De aceea, administrarea concomitentă de buspironă (30 mg în doză unică) și rifampicină (600 mg pe zi timp de 5 zile) la voluntari sănătoși scade concentrația plasmatică (C_{max} scade la 84% și ASC scade la 90%) și efectele farmacodinamice ale buspironului.

Asocieri de care trebuie să se țină cont:

- *ISRS*: asocierea buspironului și inhibitorii selectivi ai recaptării serotoninei (ISRS) a fost studiată în cadrul mai multor studii clinice la care au fost incluși peste 300000 de pacienți. Deși nu s-a observat o toxicitate severă, au fost cazuri rare de convulsii la pacienți care au utilizat concomitent buspironă și ISRS. După punerea pe piață au fost raportate cazuri de convulsii la pacienți care au utilizat tratament concomitent de buspironă și ISRS. Buspirona trebuie utilizată cu precauție în asociere cu medicamente serotonergice (incluzând IMAO, L-triptofan, triptani, tramadol, linezolid, ISRS, litiu și sunătoare) ca și raportări de cazuri izolate de pacienți la care a apărut sindrom serotonergic la tratamentul asociat cu ISRS. Dacă se suspectează o asemenea situație, tratamentul cu buspironă trebuie imediat întrerupt și trebuie inițiat tratament simptomatic de susținere.
- *Legarea de proteinele plasmatice*: conform studiilor *in vitro* buspirona poate deplasa ușor medicamentele slab legate de proteinele plasmatice cum este digoxina. Semnificația clinică a acestei proprietăți nu este cunoscută.
- *Nefazodonă*: administrarea concomitentă de buspironă (2,5 sau 5 mg de două ori pe zi) și nefazodonă (250 mg de două ori pe zi) la voluntari sănătoși a determinat o creștere pronunțată a concentrației plasmatice a buspironului (creșteri de până la 20 ori a C_{max} și până la 50 ori a ASC) și o scădere semnificativă statistic (în jur de 50%) a concentrației plasmatice a metabolitului activ al buspironului, 1-pirimidinilpiperazina. La administrarea a 5 mg buspironă de două ori pe zi s-au observat creșteri ușoare ale ASC pentru nefazodonă (23%) și metabolitul său hidroxinefazodonă (HO-NEF) (17%) și mCPP (9%). Au fost observate creșteri ușoare ale C_{max} pentru nefazodonă (8%) și a metabolitului său HO-NEF (11%). Profilul de siguranță al subiecților care au primit buspironă 2,5 mg de două ori pe zi și nefazodonă 250 mg de două ori pe zi a fost similar cu cel al subiecților care au primit unul din cele două medicamente în monoterapie. Subiecții care au primit buspironă 5 mg de două ori pe zi și nefazodonă 250 mg de două ori pe zi au prezentat reacții adverse cum sunt: senzație de leșin, astenie, amețeli și somnolență. Se recomandă administrarea unei doze mai mici de buspironă la administrarea concomitentă cu nefazodona. Ajustarea ulterioară a dozelor trebuie să se facă pe baza răspunsului clinic individual pentru ambele medicamente.
- *Sucul de grapefruit*: administrarea concomitentă de buspironă 10 mg și suc de grapefruit (dublu concentrat 200 ml timp de 2 zile) la voluntari sănătoși a determinat o creștere a concentrației plasmatice a buspironului (C_{max} a crescut de 4,3 ori și ASC de 9,2 ori).
- *Alți inhibitori și inductori ai CYP3A4*: la administrarea cu un inhibitor puternic al CYP3A4 se recomandă administrarea cu precauție a unei doze scăzute de buspironă. Când este utilizată cu un inductor puternic al CYP3A4, cum sunt de exemplu fenobarbitalul, fenitoina, carbamazepina, sunătoarea, este necesară o ajustare a dozelor de buspironă pentru a menține efectul anxiolitic.
- *Fluvoxamină*: în urma unui tratament de scurtă durată cu buspironă asociată cu fluvoxamină s-a observat o dublare a concentrației plasmatice a buspironului comparativ cu tratamentul în monoterapie cu buspironă.
- *Trazodonă*: administrarea concomitentă cu trazodona a determinat o creștere de 3-6 ori a ALT la câțiva pacienți.
- *Cimetidină*: utilizarea concomitentă de buspironă și cimetidină a determinat creșteri slabe a 1-(2-pirimidinil)-piperazina metabolitul buspironului. Se recomandă precauție la administrarea

buspironului cu alte medicamente puternic legate de proteinele plasmatică din cauza legării puternice a buspironului (95%).

- *Baclofen, lofexidină, nabilonă, antihistaminice*: pot accentua orice efect sedativ.

Efectele buspironului asupra altor medicamente

- *Diazepam*: după adăugarea buspironului la tratamentul cu diazepam nu au fost observate diferențe semnificative în ceea ce privește parametrii farmacocinetici la starea de echilibru (C_{max} , ASC și C_{min}) pentru diazepam, dar s-a observat o creștere cu 15% pentru nordiazepam și reacții adverse minore (amețeli, cefalee și greață).
- *Haloperidol*: administrarea concomitentă de haloperidol și buspironă poate crește concentrația plasmatică a haloperidolului.
- *Digoxină*: la om aproximativ 95% din cantitatea de buspironă este legată de proteinele plasmatică. *In vitro* buspirona nu deplasează medicamentele puternic legate de proteinele plasmatică (de exemplu warfarina). Totuși, *in vitro* buspirona poate deplasa medicamente precum digoxina la care legarea de proteinele plasmatică e mai puțin puternică. Nu este cunoscută semnificația clinică a acestei proprietăți.
- *Warfarina*: există raportări de creștere a timpului de protrombină după adăugarea buspironului la tratamentul cu warfarină.
- *Medicamente care deprimă activitatea SNC și alcoolul etilic*: administrarea concomitentă a buspironului cu triazolam sau flurazepam nu determină prelungirea sau potențarea efectului benzodiazepinelor. Administrată în doză unică de 20 mg, buspirona nu potențează efectele asupra SNC ale alcoolului etilic. Există o experiență clinică limitată în ceea ce privește asocierea cu alte anxiolitice, sau alte medicamente care acționează la nivel SNC (neuroleptice, antidepresive), de aceea în aceste situații este nevoie de supraveghere medicală atentă.
- *Alte medicamente*: datorită lipsei datelor clinice relevante asocierea buspironului cu antihipertensive, glicozide cardiotonice, contraceptive orale și antidiabetice necesită supraveghere medicală strictă.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Nu există date sau există date limitate referitoare la utilizarea buspironului la femeile gravide. Studiile la animale nu indică prezența unor efecte nocive directe sau indirecte în ceea ce privește toxicitatea asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea buspironului în timpul sarcinii.

Nu este cunoscut efectul buspironului în procesul nașterii și asupra nașterii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă buspirona sau metabolitul/metaboliții săi sunt excretați în laptele matern. Decizia de a întrerupe alăptarea sau a întrerupe tratamentul cu buspironă trebuie luată ținând cont de beneficiile alăptării pentru copil și beneficiile tratamentului pentru mamă.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Buspirona are o influență moderată asupra abilităților de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Atenția trebuie îndreptată către riscurile asociate cu somnolența sau amețelile determinate de acest medicament (vezi pct. 4.8).

4.8 Reacții adverse

Buspirona este în general bine tolerată. Reacțiile adverse semnalate au fost mai ales la începutul tratamentului, ulterior intensitatea lor scăzând. În unele cazuri trebuie redusă doza.

Experiența clinică

În cadrul studiilor clinice placebo-controlate, reacțiile adverse semnalate cu o frecvență semnificativ mai mare ($p < 0,10$) la buspironă comparativ cu placebo au fost amețeli, greață, cefalee, nervozitate, senzație de leșin, stare de excitație și transpirații/piele umedă.

Reacțiile adverse listate mai jos sunt clasificate conform convenției MedDRA pe aparate, sisteme și organe și frecvența a fost exprimată utilizând următoarea convenție: foarte frecvente $\geq 1/10$, frecvente: $< 1/10$ și $> 1/100$; mai puțin frecvente: $< 1/100$ și $> 1/1000$; rare $< 1/1000$; foarte rare: $< 1/10000$; cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile)

REAȚII ADVERSE RAPORTATE ÎN TIMPUL STUDIILOR CLINICE		
Aparate, sisteme și organe	Frecvența	Termeni MedDRA
<i>Tulburări psihice</i>	frecvente	nervozitate, insomnie, tulburări de atenție, depresie, stare de confuzie, tulburări de somn, furie
	foarte rare	tulburări psihotice, halucinații, depersonalizare, labilitate psihică
<i>Tulburări ale sistemului nervos</i>	foarte frecvente	amețeli*, cefalee, somnolență
	frecvente	parestezie, vedere încețoșată, coordonare anormală, tremor, tinitus
	foarte rare	Sindrom serotoninergic, convulsii, vedere în tunel, tulburări extrapiramidale, rigiditate tip roată dințată, diskinezie, distonie, parkinsonism, acatizie, sindromul picioarelor neliniștite, neliniște
<i>Tulburări cardiace</i>	frecvente	tahicardie, durere în piept
<i>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale</i>	frecvente	congestie nazală, dureri faringolaringeale
<i>Tulburări gastro-intestinale</i>	frecvente	greață, durere abdominală, xerostomie, diaree, constipație, vărsături
<i>Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat</i>	frecvente	transpirații reci, erupție cutanată tranzitorie
	rare	angioedem, echimoze, urticarie
<i>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</i>	frecvente	dureri musculo-scheletice
<i>Tulburări renale și ale căilor urinare</i>	foarte rare	retenție urinară
<i>Tulburări ale aparatului genital și sânului</i>	foarte rare	galactoree
<i>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare</i>	frecvente	oboseală

*amețeli incluzând senzație de leșin

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată la

Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România

Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1

București 011478- RO

e-mail: adr@anm.ro

Website: www.anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptomatologie

La voluntarii sănătoși, doza maximă tolerată de buspironă este de 35 mg/zi. Odată cu creșterea dozelor s-au observat greață, vărsături, cefalee, amețeli, somnolență, tinitus, agitație, mioză și tulburări gastrice. Au fost raportate, de asemenea, ușoară bradicardie și hipotensiune. Uneori, la doze terapeutice au fost raportate simptome extrapiramidale. În mod excepțional au apărut convulsii.

Nu există un antidot specific pentru buspironă și aceasta nu este îndepărtată prin hemodializă. Golirea stomacului trebuie făcută cât se poate de repede.

Tratament

Tratamentul trebuie să fie simptomatic și suportiv și trebuie luată în considerare întotdeauna prezența a mai multor agenți. Nu a putut fi determinat un beneficiu cert pentru decontaminarea stomacului. Folosirea cărbunelui activ se poate avea în vedere dacă pacientul se prezintă în prima oră după ingestie.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Anxiolitice. Derivați de azaspirodecandione, codul ATC: N05BE01

Mecanismul de acțiune

Buspirona, ca și ceilalți derivați de azaspirodecandione (cum sunt ipsapirona, gepirona, tandospirona), este un medicament anxiolitic non-benzodiazepinic, având un mecanism de acțiune diferit de al acestora. Acești compuși nu acționează prin complexul receptorilor benzodiazepin-GABA de la nivelul canalului de clor, dar acționează agonist parțial asupra receptorilor 5-HT_{1A}, exercitându-și efectele prin modularea sistemului serotoninergic. Acest efect determină reducerea turn-overului serotoninei și scăderea transmisiei serotoninergice neuronale. Buspirona exercită efecte diferite asupra receptorilor 5-HT_{1A} pre și postsinaptici: pe calea neuronală pre-sinaptică acționează ca agonist deplin inhibând activitatea neuronală serotoninergică la nivelul nucleului dorsal. În cazul receptorilor 5-HT_{1A} post sinaptici din hipocampus buspirona acționează parțial agonist. (Buspirona este mai puțin activă decât serotonina ca agonist endogen). Buspirona are o afinitate moderată față de receptorii presinaptici D₂, cu toate acestea nu este clar dacă această acțiune are vreun rol în cadrul efectului terapeutic anxiolitic. Legat de receptorii D₂, doze mari de buspironă pot determina ambele efecte, agonist și antagonist, totuși acest lucru nu a fost obținut în cadrul dozelor terapeutice. Legarea de receptorii dopaminergici centrali, poate provoca simptome ca și neurolepticele (distonie, pseudoparkinsonism, acatizie, dischinezie tardivă), deși aceste simptome nu au fost semnalate în cadrul studiilor clinice efectuate. Cu toate acestea, au fost cazuri, mai ales la începutul tratamentului, de apariție a unei stări de neliniște dar într-un procentaj foarte mic, lucru care ar putea indica atât efecte dopaminergice (acatizie) cât și o activitate central noradrenergică.

Buspirona nu are o acțiune semnificativă asupra receptorilor benzodiazepinici și nu afectează legarea de receptorii GABA-ergici. Spre deosebire de benzodiazepine, buspirona nu are acțiune miorelaxantă sau anticonvulsivantă, iar acțiunea sedativă este semnificativ mai scăzută în comparație cu alte

anxiolitice și nu influențează funcțiile psihomotorii. Acțiunea anxiolitică a buspironului este asemănătoare cu a benzodiazepinelor.

Totuși spre deosebire de benzodiazepine, în timpul tratamentului cu buspironă nu au fost semnalate fenomene de toleranță și dependență, iar la oprirea acestuia nu au fost observate simptome de abstenență. Buspirona nu potențează efectul deprimant central al alcoolului etilic. Efectul terapeutic al buspironului se instalează treptat. Efectul terapeutic este perceput după 7-14 zile, efectul terapeutic optim fiind obținut însă după 4 săptămâni de tratament.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Buspirona este rapid absorbită după administrare orală. Biodisponibilitatea este limitată de fenomenul de prim pasaj hepatic, concentrația plasmatică inițială fiind scăzută, ceea ce indică o variabilitate individuală mare.

Biodisponibilitatea este de 4%. Concentrația plasmatică maximă este atinsă după 60-90 minute de la administrare. La voluntarii sănătoși buspirona prezintă o farmacocinetică liniară proporțională cu doza, la doze de 10-40 mg.

La vârstnici nu sunt modificări farmacocinetice. După administrarea unei doze orale unice de 20 mg concentrațiile plasmatice sunt cuprinse între 1-6 ng/ml.

Buspirona se leagă în proporție de 95% de proteinele plasmatice (86% de albumine, iar restul de alfa₁-glicoproteina acidă).

Buspirona este metabolizată prin oxidare metabolică primară prin sistemul izoenzimei CYP3A4. Rezultă mai mulți hidroxi-metaboliți. Principalul metabolit -5-hidroxi-buspirona- este inactiv terapeutic. Metabolitul dezalchilat (1-2-pirimidinil-piperazina, 1-PP) este activ biologic. Eficacitatea sa anxiolitică este de 4-5 ori mai mică decât activitatea produsului parental, dar concentrația plasmatică este superioară acestuia, iar timpul de înjumătățire prin eliminare este de 2 ori mai mare decât al buspironului.

După administrarea unei doze unice de buspironă cu ¹⁴C radioactiv 29-63% din cantitate a fost eliminată prin urină după 24 ore, în principal sub formă de metaboliți. 18-38% din doza administrată a fost eliminată prin fecale. După administrarea unei doze unice de 10-40 mg timpul de înjumătățire al compusului parental a fost de 2-3 ore, în timp ce pentru metabolit a fost de 4,8 ore.

Ingerarea concomitentă de alimente întârzie absorbția buspironului, dar prin reducerea clearance-ului pre-sistemic acest lucru determină o creștere a biodisponibilității buspironului.

În cazul administrării buspironului cu alimentele, valoarea ASC crește cu 84% iar C_{max} cu 16%.

Concentrația plasmatică la starea de echilibru este obținută după 2 zile de administrări repetate.

Volumul aparent de distribuție este de 5,3 l/kg.

Buspirona este excretată în laptele matern, dar nu există date privind traversarea barierei fetoplacentare.

În cazul insuficienței hepatice este posibilă o concentrație plasmatică crescută, valori mai mari ale ASC și prelungirea timpului de înjumătățire plasmatică. Prezența unui al doilea maxim al concentrației plasmatice se datorează excreției biliare a compusului nemodificat. În cazul pacienților cirofici dozele trebuie scăzute sau frecvența de administrare trebuie redusă.

Insuficiența renală poate determina scăderea clearance-ului buspironului cu 50%. Pacienților cu insuficiență renală trebuie să li se administreze doze reduse și sub strictă supraveghere.

Farmacocinetica buspironului nu este modificată la pacienții vârstnici.

La starea de echilibru administrarea unor doze de buspironă la copii cu vârsta cuprinsă între 6-12 ani are ca rezultat creșterea C_{max} (concentrația plasmatică maximă) și valoarea ASC (aria de sub curbă), comparativ cu adulții, așa cum rezultă din tabelul de mai jos:

Doze	C _{max}	ASC
7,5 mg de două ori pe zi	2,9 ori	1,8 ori
15 mg de două ori pe zi	2,1 ori	1,5 ori

În intervalul de doză studiată C_{max} și ASC al 1-PP (metabolitul activ al buspironului, 1-pirimidinil-piperazina) la copii a fost aproximativ dublu față de adulți.

5.3 Date preclinice de siguranță

Valoarea DL50 după administrarea orală a buspironei (196 mg/kg la șobolani și 655 mg/kg la șoareci) este de 160-550 ori mai mare decât dozele terapeutice administrate la om.

Studiile non-clinice atât *in vitro* cât și *in vivo* la șoareci și șobolani nu au pus în evidență potențial carcinogen sau mutagen.

În cadrul studiilor non-clinice privind toxicitatea după doze repetate, s-au pus în evidență efecte toxice în ceea ce privește hematopoeza, funcția renală, eroziuni gastrice/ulcere și schimbări ale calibrului vaselor retiniene.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Lactoză monohidrat,
Celuloză microcristalină,
Amidonglicolat de sodiu tip A,
Dioxid de siliciu coloidal
Stearat de magneziu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

5 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la temperaturi sub 30°C, în ambalajul original

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Cutie cu 6 blistere din Al/OPA-Al-PVC a câte 10 comprimate

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Egis Pharmaceuticals PLC
Keresztúri út 30-38, 1106 Budapesta, Ungaria

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Spitomin 5 mg
12676/2019/01
Spitomin 10 mg
12677/2019/01

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Reînnoirea autorizației: Noiembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Ianuarie, 2024