

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Spitomin 5 mg
Spitomin 10 mg
tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Spitomin 5 mg tablety

Každá tableta obsahuje 5 mg buspirónium-chloridu.

Spitomin 10 mg tablety

Každá tableta obsahuje 10 mg buspirónium-chloridu.

Pomocná látka so známym účinkom

Každá tableta Spitomin 5 mg obsahuje 52,9 mg laktózy (vo forme 55,7 mg monohydrátu laktózy).

Každá tableta Spitomin 10 mg obsahuje 105,8 mg laktózy (vo forme 111,4 mg monohydrátu laktózy).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Tableta.

Spitomin 5 mg tablety

Biele alebo takmer biele, okrúhle, ploché tablety so zrezanou hranou, s deliacou ryhou na jednej strane a so štylizovaným označením E 151 na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

Spitomin 10 mg tablety

Biele alebo takmer biele, okrúhle, ploché tablety so zrezanou hranou, s deliacou ryhou na jednej strane a so štylizovaným označením E 152 na druhej strane.

Tableta sa môže rozdeliť na rovnaké dávky.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Spitomin je indikovaný na liečbu pretrvávajúcej úzkosti. Hlavné použitie je na zmiernenie symptómov generalizovanej úzkostnej poruchy (GUP), ako sú:

- tremor, nutkavé pohyby, napätie a neschopnosť uvoľnenia, zvýšený svalový tonus, svalové záškľby a bolesti, ktoré preukazujú existenciu motorického napätia.
- autonómna hyperaktivita prejavujúca sa zvýšeným potením, suchom v ústach, tachykardiou, dýchavičnosťou, zrýchleným dýchaním, závratmi, parestéziami, zvýšeným močením, hnačkou, brušnou nepohodou a zblednutím.
- psychologické symptómy obvyčajne sprevádzajúce úzkosť: nepokoj, vzrušenie, agitovanosť, obavy a strach, vrátane strachu zo smrti.
- nadmerná pozornosť vedúca k podráždenosti, ťažkosti pri sústredení a nespavosť.

Spitomin možno použiť aj ako doplnkovú liečbu pacientov závislých od alkoholu.

Spitomin možno použiť aj ako adjuvantnú liečbu depresívnych pacientov (pozri časť 4.5).

Spitomin je indikovaný len dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Dávky treba individualizovať podľa stavu pacienta.

Dospelí (vrátane starších ľudí):

- na liečbu generalizovanej úzkostnej poruchy (GUP):
Odporúčaná začiatková dávka je 3 x 5 mg denne. Možno ju zvýšiť o 5 mg denne každé 2 – 3 dni. Priemerná denná dávka je 20 – 30 mg. Jednotlivá dávka nemá prekročiť 30 mg. Maximálna denná dávka nesmie prekročiť 60 mg.
- ako doplnková liečba pacientov závislých od alkoholu:
Odporúčaná začiatková dávka je 3 x 5 mg denne. Možno ju zvýšiť o 5 mg denne každé 2 – 3 dni. Priemerná denná dávka je 20 – 30 mg, čo je porovnateľné s anxiolytickou dávkou. Jednotlivá dávka nemá prekročiť 30 mg. Maximálna denná dávka nesmie prekročiť 60 mg.
- ako adjuvantná liečba depresívnych pacientov (pozri časti 4.4 a 4.5):
Odporúčaná začiatková dávka je 3 x 5 mg denne. Možno ju zvýšiť o 5 mg denne každé 2 – 3 dni. Priemerná denná dávka je 20 – 30 mg, čo je porovnateľné s anxiolytickou dávkou. Jednotlivá dávka nemá prekročiť 30 mg. Maximálna denná dávka nesmie prekročiť 90 mg.

Ak sa buspirón podáva so silným inhibítorom CYP3A4, začiatková dávka sa má znížiť a zvyšovať len postupne po zhodnotení lekárom (pozri časť 4.5).

Trvanie liečby:

Pretrvávajúca úzkosť (GUP)

Optimálne minimálne trvanie farmakologickej liečby na zníženie rizika relapsu je 12 mesiacov. Je potrebné často prehodnocovať, či je potrebné v liečbe aj naďalej pokračovať (pozri časti 4.4 a 5.1).

Závislosť od alkoholu

Účinnosť buspirónu pri liečbe závislosti od alkoholu trvajúcej dlhšie ako 24 týždňov nebola preukázaná kontrolovanými skúšaniami (pozri časť 5.1).

Adjuvantná liečba depresie

Účinnosť buspirónu pri liečbe depresie trvajúcej dlhšie ako 8 týždňov nebola preukázaná kontrolovanými skúšaniami (pozri časť 5.1).

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek

Po jednorazovom podaní pacientom s miernou až stredne závažnou renálnou nedostatočnosťou (klírens kreatinínu 20 – 49 ml/min/1,73 m²) bolo pozorované mierne zvýšenie hladiny buspirónu v krvi bez zvýšenia biologického polčasu. Týmto pacientom má byť buspirón podávaný opatrne a v nízkych dávkach, odporúča sa 2-krát denne. Pred eventuálnym zvýšením dávky treba starostlivo posúdiť pacientovu reakciu a symptómy (pozri časti 4.4 a 5.2). Jednorazové podanie pacientom s anúriou spôsobuje zvýšenie krvnej hladiny metabolitu 1-pyrimidín/piperazínu (1-PP) a dialýza u nich nepreukázala účinok ani na hladinu buspirónu, ani na hladinu 1-PP. Buspirón sa nemá podávať pacientom s klírensom kreatinínu < 20 ml/min/1,73 m² (pozri časť 4.3), najmä nie pacientom s anúriou, pretože môže dôjsť k zvýšeniu hladiny buspirónu a jeho metabolitov (pozri časti 4.3 a 5.2).

Porucha funkcie pečene

Ako sa dá očakávať, lieky ako buspirón, použité u pacientov so zníženou funkciou pečene, vykazujú znížený „first-pass effect“. Po jednorazovom podaní sa u pacientov s cirhózou pečene objavujú vyššie maximálne koncentrácie nezmeneného buspirónu, spolu s predĺžením biologického polčasu. U týchto pacientov sa má buspirón používať s opatnosťou a individuálna dávka sa má starostlivo upravovať, aby sa znížila možnosť vzniku nežiaducich účinkov na CNS, ktoré môžu vzniknúť ako dôsledok vysokých maximálnych koncentrácií buspirónu. Zvýšenie dávky sa má starostlivo zväziť, a to až po 4 – 5 dňoch skúseností s predchádzajúcim dávkovaním (pozri časti 4.4 a 5.2).

Starší ľudia

Aktuálne údaje nepodporujú zmenu dávkovacieho režimu na základe veku alebo pohlavia pacienta.

Pediatrická populácia

Účinnosť buspirónu u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov nebola stanovená (pozri časti 5.1 a 5.2).

Spôsob podávania

Na perorálne použitie.

Jedlo zvyšuje biologickú dostupnosť buspirónu. Tablety sa majú užívať vždy v rovnakú dennú dobu, konzistentne s jedlom alebo bez jedla, aby sa predišlo extrémnym zmenám plazmatických hladín liečiva v priebehu dňa (pozri časť 5.2).

Grapefruitová šťava zvyšuje plazmatickú koncentráciu buspirónu. Pacienti, ktorú užívajú buspirón, sa majú vyhnúť konzumácii väčšieho množstva grapefruitovej šťavy (pozri časť 4.5).

4.3 Kontraindikácie

Spitomin sa nemá podávať pacientom s nasledujúcimi ťažkosťami:

- precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1,
- závažná porucha funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre > 9) alebo obličiek (klírens kreatinínu < 20 ml/min/1,73 m²),
- akútna intoxikácia alkoholom, hypnotikami, analgetikami alebo antipsychotikami,
- epilepsia.

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Podávanie buspirónu pacientom, ktorí užívajú inhibítor monoaminoxidázy (IMAO) môže predstavovať nebezpečenstvo. Po pridaní buspirónu do liečebného režimu obsahujúceho IMAO bol hlásený výskyt zvýšenia krvného tlaku. Preto sa súbežné užívanie buspirónu s inhibítormi monoaminoxidázy neodporúča.

Pediatrická populácia

Spitomin sa nemá používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože bezpečnosť a účinnosť neboli v tejto vekovej skupine doteraz stanovené (pozri časti 4.2, 5.1 a 5.2).

Buspirón sa má užívať s opatnosťou u pacientov s:

- poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.2 a 5.2),
- poruchou funkcie obličiek (pozri časti 4.2 a 5.2),
- akútnym glaukómom s úzkym uhlom,
- myasténiou gravis,
- liekovou závislosťou.

Buspirón môže potenciálne maskovať klinické príznaky depresie a preto sa nemá samostatne používať na liečbu depresie.

Sérotonínový syndróm

Súbežné podávanie buspirónu a buprenorfinu môže viesť k sérotonínovému syndrómu, potenciálne život ohrozujúcemu stavu (pozri časť 4.5).

Ak je súbežná liečba klinicky opodstatnená, odporúča sa pozorné sledovanie pacienta, najmä na začiatku liečby a pri zvyšovaní dávky.

Symptómy sérotonínového syndrómu môžu zahŕňať zmeny duševného stavu, autonómnu nestabilitu, neuromuskulárne abnormality a/alebo gastrointestinálne symptómy.

Ak existuje podozrenie na sérotonínový syndróm, je potrebné zvážiť zníženie dávky alebo prerušenie liečby v závislosti od závažnosti symptómov.

Zneužívanie liekov a závislosť

Na základe štúdií u ľudí a u zvierat nemá buspirón žiadny potenciál pre zneužívanie liekov a závislosť.

Potenciál pre reakcie z vysadenia u pacientov závislých na sedatívach/hypnotikách/anxiolytikách

Pretože buspirón nevykazuje skríženú toleranciu s benzodiazepínmi a inými obvyklými sedatívami/hypnotikami, nepotláča abstinenčný syndróm, ktorý sa často objavuje pri ukončení liečby týmito liekmi. Preto je pred začatím liečby buspirónom vhodné postupne vysadiť tieto lieky, predovšetkým u pacientov dlhodobo užívajúcich lieky tlmiace CNS.

Dlhodobá toxicita

Pretože mechanizmus účinku nebol úplne objasnený, nie je možné predvídať dlhodobé toxické pôsobenie na CNS alebo iné orgánové systémy.

V dvojito zaslepenej skríženej štúdií na zdravých mužoch jednorazová dávka 20 mg buspirónu významne nepotencovala psychomotorické poruchy spôsobené alkoholom. K dispozícii nie je dostatok údajov týkajúcich sa jednorazových dávok buspirónu vyšších ako 20 mg a interakcie s alkoholom (pozri časti 4.3 a 4.4). Konzumácii alkoholických nápojov sa však treba vyhnúť kvôli možným aditívnym tlmivým/sedatívym účinkom na CNS (pozri časti 4.3, 4.4, 5.1 a 5.2).

Aby sa prejavili uspokojivé anxiolytické účinky, môže byť potrebných niekoľko dní liečby (7 – 14 dní) (pozri časť 5.2). Pacientov treba upozorniť, že nemajú očakávať okamžité zlepšenie. Optimálne výsledky vyžadujú opakované dávky lieku. Pre maximálny terapeutický účinok sa môžu vyžadovať 4 týždne liečby. U pacientov s vážnymi symptómami úzkosti je potrebný lekársky dohľad.

Laktóza

Každá tableta Spitomin 5 mg obsahuje 52,9 mg laktózy a každá tableta Spitomin 10 mg obsahuje 105,8 mg laktózy.

Pacienti so zriedkavými dedičnými problémami galaktózovej intolerancie, celkovým deficitom laktázy alebo glukózo-galaktózovou malabsorpciou nesmú užívať tento liek.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

K súbežnému užívaniu buspirónu s inými liekmi pôsobiacimi na CNS je potrebné pristupovať s opatrnosťou.

Vzhľadom na farmakokinetické vlastnosti buspirónu (nízka biologická dostupnosť, výrazný metabolizmus v pečeni, silná väzba na bielkoviny) je pravdepodobnosť interakcie medzi buspirónom a súbežne podávanými liekmi vysoká. Vďaka širokému terapeutickému rozpätiu buspirónu však farmakokinetické interakcie nespôsobujú klinicky manifestné farmakodynamické zmeny.

Účinnok iných liekov na buspirón

Neodporúčané kombinácie

- *Inhibitory MAO*: Súbežné podávanie s inhibítormi MAO môže zvýšiť krvný tlak. Preto sa súbežné podávanie s inhibítormi MAO neodporúča (pozri časť 4.4).
- *Erytromycín*: Súbežné podávanie buspirónu (10 mg v jednorazovej dávke) a erytromycínu (štyri dni 1,5 g jedenkrát denne) zvýšilo u zdravých dobrovoľníkov plazmatické koncentrácie buspirónu (hodnota C_{max} sa zvýšila 5x a AUC 6x). Ak je potrebné užívať buspirón v kombinácii s erytromycínom, odporúča sa nízka dávka buspirónu (napr. 2,5 mg dvakrát denne). Nasledujúca úprava dávkovania obidvoch liekov sa má robiť na základe klinickej odpovede.
- *Itrakonazol*: Súbežné podávanie buspirónu (10 mg v jednorazovej dávke) a itrakonazolu (štyri dni 200 mg jedenkrát denne) zvýšilo u zdravých dobrovoľníkov plazmatické koncentrácie buspirónu (hodnota C_{max} sa zvýšila 13x a AUC 19x). Ak je potrebné užívať buspirón v kombinácii s itrakonazolom, odporúča sa nízka dávka buspirónu (napr. 2,5 mg jedenkrát denne). Nasledujúca úprava dávkovania obidvoch liekov sa má robiť na základe klinickej odpovede.

Kombinácie buspirónu s liečivami, pri ktorých je potrebná opatrnosť

- *Diltiazem*: Súbežné podávanie buspirónu (10 mg v jednorazovej dávke) a diltiazemu (60 mg trikrát denne) zvýšilo u zdravých dobrovoľníkov plazmatické koncentrácie buspirónu (hodnota C_{max} sa zvýšila 5,3x a AUC 4x). Pri podávaní buspirónu súčasne s diltiazemom môže dôjsť k zvýšeniu účinku a toxicity buspirónu. Nasledujúca úprava dávkovania obidvoch liekov sa má robiť na základe klinickej odpovede.
- *Verapamil*: Súčasné podávanie buspirónu (10 mg v jednorazovej dávke) a verapamilu (80 mg trikrát denne) zvýšilo u zdravých dobrovoľníkov plazmatické koncentrácie buspirónu (hodnota C_{max} a AUC sa zvýšili 3,4x). Pri podávaní buspirónu súbežne s verapamilom môže dôjsť k zvýšeniu účinku a toxicity buspirónu. Nasledujúca úprava dávkovania obidvoch liekov sa má robiť na základe klinickej odpovede.
- *Rifampicín*: Rifampicín indukuje metabolizmus buspirónu prostredníctvom CYP3A4. Preto súbežné podávanie buspirónu (30 mg v jednorazovej dávke) a rifampicínu (5 dní 600 mg jedenkrát denne) znížilo u zdravých dobrovoľníkov plazmatické koncentrácie (hodnota C_{max} sa znížila o 84 % a AUC o 90 %) a farmakodynamický účinok buspirónu.

Kombinácie buspirónu s liečivami, ktoré je potrebné vziať do úvahy

- *SSRI*: Kombinácia buspirónu a selektívnych inhibítorov spätného vychytávania sérotonínu (SSRI) bola testovaná v mnohých klinických štúdiách u viac než 300 000 pacientov. Aj keď neboli pozorované žiadne závažné toxicity, vyskytli sa vzácne prípady záchvatov u pacientov užívajúcich buspirón súbežne s SSRI. Jednotlivé prípady záchvatov u pacientov užívajúcich buspirón v kombinácii s SSRI boli hlásené z bežnej klinickej praxe. Buspirón sa má užívať s opatrnosťou v kombinácii so sérotonergnými liekmi (vrátane IMAO, L-tryptofánu, triptánov, tramadolu, buprenorfínu, linezolidu, SSRI, lítia a ľubovníka bodkovaného), pretože boli popísané kazuistiky o výskyte sérotonínového syndrómu, potenciálne život ohrozujúceho stavu, u pacientov užívajúcich buspirón súbežne s SSRI. Ak existuje podozrenie na tento stav je potrebné okamžite prerušiť liečbu buspirónom a začať podpornú symptomatickú liečbu (pozri časť 4.4).
- *Väzba na bielkoviny*: Buspirón môže *in vitro* vytesniť lieky, ktorých väzba na bielkoviny je slabšia, ako napríklad digoxín. Klinický význam tejto vlastnosti nie je známy.
- *Nefazodón*: Súbežné podávanie buspirónu (2,5 alebo 5 mg dvakrát denne) a nefazodónu (250 mg dvakrát denne) spôsobilo u zdravých dobrovoľníkov výrazné zvýšenie plazmatických koncentrácií buspirónu (zvýšenie hodnoty C_{max} 20x a AUC 50x) a štatisticky významné zníženie (asi o 50 %) plazmatických koncentrácií metabolitu buspirónu, 1-pyrimidinylpiperazínu. Pri dávkach 5 mg buspirónu dvakrát denne sa pozorovalo mierne zvýšenie hodnoty AUC u nefazodónu (23 %) a u jeho metabolitov, hydroxy nefazodónu (HO-NEF) (17 %) a mCPP (9 %). Mierne zvýšenie hodnoty C_{max} sa pozorovalo u nefazodónu (8 %) a jeho metabolitu HO-NEF (11 %).

Profil nežiaducich účinkov u zdravých jedincov užívajúcich buspirón v dávke 2,5 mg dvakrát denne a nefazodón v dávke 250 mg dvakrát denne bol podobný ako u jedincov užívajúcich tieto lieky samostatne. U zdravých jedincov užívajúcich buspirón v dávke 5 mg dvakrát denne a nefazodón v dávke 250 mg dvakrát denne sa prejavili nežiaduce účinky ako točenie hlavy, asténia, závraty a ospalosť. Pri súčasnom podávaní s nefazodónom sa odporúča dávku buspirónu znížiť. Nasledujúca úprava dávkovania obidvoch liekov sa má robiť na základe klinickej odpovede.

- *Grapefruitová šťava*: Súbežné podávanie buspirónu v dávke 10 mg a grapefruitovej šťavy (dvojitá dávka 200 ml počas 2 dní) zvýšilo u zdravých dobrovoľníkov plazmatické koncentrácie buspirónu (hodnota C_{max} sa zvýšila 4,3x a AUC 9,2x) (pozri časť 4.2) – môže to viesť k zvýšeniu frekvencie alebo závažnosti nežiaducich reakcií.
- *Ostatné inhibítory a induktory CYP3A4*: Pri podávaní so silným inhibítorom CYP3A4 sa odporúča opatrné užívanie nízkej dávky buspirónu.
- Podávanie v kombinácii so silným induktorom CYP3A4, napr. fenobarbitalom, fenytoínom, karbamazepínom, ľubovníkom bodkovaným, môže zvýšiť rýchlosť metabolizmu buspirónu. V tomto prípade môže byť nutná úprava dávky buspirónu, aby sa zachoval jeho anxiolytický účinok.
- *Fluvoxamín*: Pri krátkodobej liečbe buspirónom v kombinácii s fluvoxamínom sa plazmatické koncentrácie buspirónu v porovnaní s monoterapiou buspirónom zdvojnásobili.
- *Trazodón*: Súbežné podávanie trazodónu spôsobilo u niektorých pacientov trojnásobné až šesťnásobné zvýšenie ALT.
- *Cimetidín*: Súbežné užívanie buspirónu a cimetidínu spôsobilo mierne zvýšenie hladiny metabolitu buspirónu, 1-(2-pyrimidiny)-piperazínu. Vzhľadom na silnú väzbu buspirónu na bielkoviny (asi 95 %) je potrebná opatrnosť pri súbežnom užívaní s liekmi so silnou väzbou na bielkoviny.
- *Baklofén, lofexidín, nabilon a antihistaminiká* môžu zvýšiť sedatívny účinok.

Účinok buspirónu na iné lieky

- *Diazepam*: Po pridaní buspirónu do dávkovacieho režimu diazepamu neboli pozorované štatisticky významné rozdiely v ustálených farmakokinetických parametroch (C_{max} , AUC a C_{min}) u diazepamu, ale u nordiazepamu bolo zistené zvýšenie asi o 15 % a boli pozorované menej významné nežiaduce klinické účinky (závraty, bolesti hlavy a nauzea).
- *Haloperidol*: Súbežné podávanie haloperidolu a buspirónu môže zvýšiť hladinu haloperidolu v sére.
- *Digoxín*: u človeka sa približne 95 % buspirónu viaže na plazmatické bielkoviny. Buspirón nevytesňuje *in vitro* lieky pevne naviazané na sérové bielkoviny (napr. warfarín). Ale môže *in vitro* vytesniť lieky, ktorých väzba na bielkoviny je slabšia, ako napríklad digoxín. Klinický význam tejto vlastnosti nie je známy.
- *Warfarín*: Po pridaní buspirónu do liečebného režimu obsahujúceho warfarín bolo hlásené predĺženie protrombínového času.
- *Lieky tlmiace CNS a alkohol*: Používanie buspirónu spolu s triazolamom alebo flurazepamom nepredĺžilo ani nezosilnilo účinky benzodiazepínov. Buspirón podaný v jednorazovej dávke 20 mg nepotencoval účinky alkoholu na centrálny nervový systém. Skúsenosti so súbežným užívaním Spitominu s inými anxiolytikami alebo inými liekmi na CNS (napr. neuroleptikami alebo antidepresívami) sú len obmedzené, preto je v týchto prípadoch potrebný starostlivý lekársky dohľad.
- Opatrnosť je potrebná pri podávaní Spitominu spolu s antihypertenzívami, srdcovými glykozidmi, antidiabetikami a perorálnymi antikoncepčnými prostriedkami.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Údaje o podávaní buspirónu tehotným ženám sú obmedzené alebo nie sú k dispozícii. Štúdie reprodukčnej toxicity na zvieratách nenaznačujú priame alebo nepriame škodlivé účinky (pozri časť 5.3).

Podávanie buspirónu v gravidite sa z preventívnych dôvodov neodporúča.

Účinok buspirónu na pôrod nie je známy.

Dojčenie

Nie je známe, či sa buspirón alebo jeho metabolit/metabolity vylučujú do ľudského materského mlieka. Na základe posúdenia prospešnosti dojčenia pre dieťa a prospešnosti liečby pre matku je potrebné rozhodnúť, či prerušiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť podávanie buspirónu.

Fertilita

Neexistujú žiadne údaje o účinkoch buspirónu na fertilitu u ľudí.

4.7 Oplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Buspirón má mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pozornosť je treba venovať rizikám spojeným s ospalosťou alebo závratmi vyvolanými týmto liekom (pozri časť 4.8).

4.8 Nežiaduce účinky

Nežiaduce účinky buspirónu, ak sa vyskytnú, sú obvykle pozorované na začiatku liečby a obvykle ustupujú pri pokračujúcom užívaní lieku a/alebo znížení dávkovania.

Klinické skúsenosti

Pri porovnaní pacientov užívajúcich buspirón s pacientmi užívajúcimi placebo boli závraty, bolesť hlavy, nervozita, točenie hlavy, nauzea, vzrušenie a potenie/vlhká koža jedinými nežiaducimi účinkami, ktoré sa vyskytli s významne vyššou frekvenciou ($p < 0,10$) v skupine užívajúcej buspirón.

Nižšie uvedený zoznam nežiaducich účinkov je zoradený podľa tried orgánových systémov a terminológie MedDRA a frekvencie pomocou nasledujúcich kategórií častosti: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (z dostupných údajov).

NEŽIADUCE ÚČINKY LIEKU HLÁSENÉ POČAS KLINICKEJ SKÚSENOSTI		
Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Terminológia MedDRA
<i>Psychické poruchy</i>	časté	nervozita, nespavosť, poruchy pozornosti, depresia, stav zmätenosti, poruchy spánku, zlosť
	veľmi zriedkavé	psychotické poruchy, halucinácie, depersonalizácia, afektívna labilita
<i>Poruchy nervového systému</i>	veľmi časté	závraty*, bolesť hlavy, ospalosť
	časté	parestézie, rozmazané videnie, porucha koordinácie, tremor, tinitus
	veľmi zriedkavé	sérotonínový syndróm, kŕče, tunelové videnie, extrapyramídové poruchy, rigidita ozubeného kolesa, dyskinézia, dystónia, synkopa, amnézia, ataxia, parkinsonizmus, akatízia, syndróm nepokojných nôh, nepokoj
<i>Poruchy srdca</i>	časté	tachykardia, bolesť na hrudníku
<i>Poruchy dýchacieho systému, hrudníka a mediastína</i>	časté	zdurení nosovej sliznice, faryngolaryngeálna bolesť
<i>Poruchy gastrointestinálneho traktu</i>	časté	nauzea, bolesť brucha, sucho v ústach, hnačka, zápcha, vracanie
<i>Poruchy kože a podkožného tkaniva</i>	časté	studený pot, vyrážka
	zriedkavé	angioneurotický edém, ekchymóza, žihľavka

<i>Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva</i>	časté	bolesť svalov a kostí
<i>Poruchy obličiek a močových ciest</i>	veľmi zriedkavé	retencia moču
<i>Poruchy reprodukčného systému a prsníkov</i>	veľmi zriedkavé	galaktorea
<i>Celkové poruchy a reakcie v mieste podania</i>	časté	únavy

* závraty vrátane točenia hlavy

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Príznaky

U zdravých dobrovoľníkov bola maximálna tolerovaná dávka buspirónu 375 mg/deň. Pri užívaní maximálnych dávok boli najčastejšie pozorovanými príznakmi nauzea, vracanie a iné gastrointestinálne príznaky, závraty, ospalosť a mióza.

Bola hlásená mierna bradykardia a hypotenzia.

Po terapeutických dávkach boli hlásené extrapyramídové symptómy. Zriedkavo sa môžu vyskytnúť kŕče.

Liečba

Liečba má byť symptomatická a podporná. Špecifické antidotum nie je známe. Je potrebné čo najskôr vyprázdniť žalúdok. Má sa zvážiť podanie aktívneho uhlia, ak sa pacient dostaví do 1 hodiny po požití viac ako 5 mg/kg za predpokladu, že nie je príliš ospalý. Buspirón sa nedá odstrániť hemodialýzou. Je potrebné predpokladať užitie viacerých liekov.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Psycholeptiká, anxiolytiká, deriváty buspirónu
ATC kód: N05BE01

Mechanizmus účinku

Buspirónium-chlorid, liečivo tabliet Spitomin, je nebenzodiazepínové anxiolytikum. Presný mechanizmus účinku nie je známy. Buspirón a ďalšie deriváty azaspirodekandiónu (napr. ipsapirón, gepirón, tandospirón) sa líšia od derivátov benzodiazepínu.

Nepôsobia na receptorový komplex benzodiazepín/GABA/chloridový ionofor, ale ako parciálne agonisty 5-HT_{1A} receptorov dosahujú svoje účinky prostredníctvom modulácie sérotonergného systému. Tento účinok vedie k inhibícii premeny 5-HT a zníženiu frekvencie akčných potenciálov v 5-HT neurónoch dorzálnych *nuclei raphae*. Účinky buspirónu na pre- a postsynaptické 5-HT_{1A} receptory sa líšia: v dorzálnych *raphe nuclei* presynapticky spôsobuje down-reguláciu a pôsobí ako úplný agonista a inhibuje aktivitu sérotonergných neurónov. Na postsynaptických hipokampálnych 5-HT_{1A} receptoroch pôsobí buspirón ako parciálny agonista. (Buspirón je menej aktívny ako sérotonín, endogénny úplný agonista.) Buspirón má miernu afinitu aj k presynaptickým D₂-receptorom, aj keď nie je jasné, či je táto vlastnosť dôležitá pre jeho anxiolytický účinok alebo nie. Vysoké dávky buspirónu viazaného na D₂-receptory môžu vyvolať agonistické aj antagonistické účinky, tieto účinky sa však nikdy nevyskytujú v rozmedzí terapeutických dávok. Na základe svojej väzby na centrálné dopamínerné receptory môže buspirón vyvolávať príznaky podobné neuroleptickým (dystónia, pseudoparkinsonizmus, akatázia, tardívna dyskíneza), v klinických skúšaní sa však takéto účinky

nepozorovali. Krátko po začiatku liečby však bolo možné u malého percenta pacientov pozorovať nepokoj, ktorý môže naznačovať buď dopaminergné účinky (akátizia) alebo zvýšenú centrálnu noradrenergnú aktivitu.

Farmakodynamické účinky

Buspirón nemá žiadny významný účinok na benzodiazepínové receptory a neovplyvňuje väzbu GABA. Na rozdiel od benzodiazepínov nemá buspirón žiadne myorelaxačné ani antikonvulzívne účinky a jeho sedatívny účinok je výrazne slabší ako pri typickom anxiolytiku a nezhoršuje ani psychomotorické funkcie. Anxiolytická aktivita buspirónu je približne rovnaká ako u benzodiazepínov. Na rozdiel od benzodiazepínov však liečba buspirónom nevedie k tolerancii a závislosti a po prerušení liečby sa neobjavujú žiadne abstinenčné príznaky. Buspirón má postupný nástup účinku. Liečebné účinky sa začínajú prejavovať medzi 7. a 14. dňom liečby, pričom maximálny účinok sa dostaví až po približne 4 týždňoch liečby.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pretrvávajúca úzkosť a generalizovaná úzkostná porucha

Súhrnné údaje zo 6 dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných, 4-týždňových skúšaní buspirónu (dávka v rozmedzí od 10 do 60 mg) u 427 pacientov s generalizovanou úzkostnou poruchou (GUP) ukazujú, že skóre Hamiltonovej hodnotiacej škály úzkosti (*Hamilton Anxiety Rating Scale*, HAMA) bolo významne nižšie u pacientov liečených buspirónom ako u pacientov liečených placebom. Včasné zlepšenia niektorých položiek HAMA (úzkostná nálada, napätie a úzkostné správanie) sa prejavili za 1 týždeň. Všetky rôzne skupiny symptómov úzkosti sa progresívne zlepšujú pri liečbe buspirónom v priebehu 4 týždňov.

Niekoľko štúdií zistilo, že buspirón a benzodiazepíny, ako sú diazepam, lorazepam, klorazepát, bromazepam, oxazepam a alprazolam, môžu mať porovnateľnú účinnosť výrazne vyššiu ako placebo pri zmierňovaní symptómov GUP. Hoci nástup účinku je pri buspiróne pomalší ako pri benzodiazepínoch, pacienti, ktorí užívajú buspirón, si môžu udržať zlepšenie symptómov GUP na dlhší čas ako pacienti liečení benzodiazepínmi.

Účinnosť buspirónu pri dlhodobom užívaní, to znamená dlhšie ako 6 týždňov, nebola preukázaná kontrolovanými skúšaniami. V dvoch 12-mesačných multicentrových otvorených štúdiách (n = 964) však použitie buspirónu viedlo k významnej redukcii úzkosti podľa Hamiltonovej hodnotiacej škály úzkosti. Celkovo bol buspirón pri udržiavacej liečbe dobre tolerovaný.

Podľa klinických odporúčaní pre dospelých s GUP je optimálne minimálne trvanie farmakologickej liečby na zníženie rizika relapsu 12 mesiacov.

Je potrebné často prehodnocovať, či je potrebné v liečbe aj naďalej pokračovať (pozri časti 4.2 a 4.4).

Depresia, adjuvantná liečba

V dvoch 8-týždňových dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaní u pacientov (n = 295) s depresiou a súbežnou úzkosťou viedlo užívanie buspirónu k významnému zlepšeniu symptómov depresie a úzkosti podľa Hamiltonovej hodnotiacej škály depresie (25-položková HAMD) a Hamiltonovej hodnotiacej škály pre úzkosť (HAMA).

Zistilo sa, že buspirón je bezpečný a dobre tolerovaný v dávkach do 90 mg/deň. Nevyskytli sa žiadne závažné alebo neočakávané nežiaduce účinky.

Poruchy užívania alkoholu, doplnková liečba

V dvoch randomizovaných, dvojito zaslepených, placebom kontrolovaných skúšaní (8-týždňové a 24-týždňové) u pacientov (n = 101) so závislosťou od alkoholu/zneužívaním alkoholu a komorbídnou úzkosťou (GUP) bol buspirón ako anxiolytikum superiórny voči placebo, bol dobre tolerovaný a bol spojený so znížením počtu dní, v ktorých pacienti prejavovali túžbu po alkohole a celkovým klinickým globálnym zlepšením.

Pediatrická populácia

Placebom kontrolované skúšania, v ktorých bolo 568 pacientov liečených buspirónom po dobu maximálne šiestich týždňov, nepreukázali účinnosť buspirónu v dávkach odporúčaných pre dospelých

pri liečbe generalizovanej úzkostnej poruchy u detí a dospelých vo veku 6 – 17 rokov. Výsledky z týchto skúšaní naznačujú, že buspirón je vo všeobecnosti dobre tolerovaný u pediatrických pacientov s úzkostnými poruchami a má profil vedľajších účinkov, ktorý je v súlade so známym profilom znášanlivosti buspirónu u dospelých.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia

Buspirón sa po perorálnom podaní nalačno rýchlo a takmer kompletne absorbuje z gastrointestinálneho traktu. Buspirón podlieha intenzívnemu metabolizmu pri prvom prechode pečeňou, preto sa pôvodné liečivo objavuje v systémovej cirkulácii v nízkych hladinách, ktoré vykazujú vysokú interindividuálnu variabilitu.

Súbežný príjem potravy spomaľuje absorpciu buspirónu, ale znížením presystémového klírensu (efekt prvého prechodu) výrazne zvyšuje biologickú dostupnosť buspirónu. Pri užívaní s jedlom sa hodnota AUC buspirónu zvýšila o 84 %, zatiaľ čo jeho C_{max} o 16 % (pozri časť 4.2).

Rovnovážne plazmatické hladiny možno dosiahnuť približne do 2 dní opakovaného podávania. Zdanlivý distribučný objem je 5,3 l/kg.

Distribúcia

Biologická dostupnosť je 4 %. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne v priebehu 60 – 90 minút po užití lieku. U zdravých dobrovoľníkov vykazoval buspirón lineárnu (na dávke závislú) farmakokinetiku v rozsahu dávok 10 až 40 mg. Ukázalo sa, že farmakokinetika u starších pacientov je rovnaká. Po podaní jednorazovej 20 mg perorálnej dávky sa plazmatické hladiny pohybujú medzi 1 a 6 ng/ml.

Väzba buspirónu na plazmatické bielkoviny je približne 95 % (86 % sa viaže na plazmatický albumín, zvyšok na alfa-1 kyslý glykoproteín).

Biotransformácia

Liečivo je metabolizované najmä pri prvom prechode pečeňou. Buspirón sa metabolizuje oxidačným metabolizmom predovšetkým izoenzymami CYP3A4. Vznikajú rôzne hydroxymetabolity. Hlavný metabolit (5-OH-buspirón) je neaktívny a dealkylovaný metabolit 1-(2-pyrimidinyl piperazín (1-PP), je aktívny. Jeho farmakologická aktivita je 4 – 5-krát nižšia ako aktivita pôvodnej zlúčeniny, ale jeho hladina v plazme je vyššia a jeho eliminačný polčas je približne 2-krát dlhší ako pri buspiróne.

Eliminácia

Po podaní jednorazových dávok (10 – 40 mg) je eliminačný polčas pôvodnej zlúčeniny približne 2,4 – 2,7 hod., zatiaľ čo pre aktívny metabolit 1-PP je to asi 4,8 hod.

Menej než 1 % perorálne podanej dávky sa vylúči močom bezo zmeny. 29 – 63 % perorálnej dávky sa vylúči do 24 hod. po podaní, predovšetkým vo forme metabolitov. 18 – 38 % dávky možno nájsť v stolici.

Štúdie na zvieratách ukázali, že látka sa vylučuje do materského mlieka, ale k dispozícii nie sú žiadne údaje týkajúce sa jej placentárneho prenosu (pozri časť 4.6). Zodpovedajúce štúdie na ľuďoch sa nevykonali. Buspirón nie je dialyzovateľný.

Linearita/nelinearita

Plazmatická koncentrácia je lineárne závislá od dávky.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie pečene

Nameraná biologická dostupnosť (použitím plochy pod krivkou v rovnovážnom stave) sa u pacientov s poruchou funkcie pečene zvýšila 13-násobne; je potrebné zvážiť zníženie dávky u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Pri poruche funkcie pečene možno očakávať zvýšené plazmatické hladiny a hodnoty AUC a predĺžený polčas eliminácie buspirónu. Vzhľadom na biliárne vylučovanie nezmenenej zlúčeniny sa

v plazmatických hladinách buspirónu môže objaviť druhý vrchol. Pacienti s cirhózou pečene majú užívať nižšie individuálne dávky alebo rovnaké dávky, ale menej často (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie obličiek

Porucha funkcie obličiek môže znížiť klírens buspirónu o 50 %. Pri poruche funkcie obličiek sa má buspirón podávať opatrne a v znížených dávkach (pozri časť 4.2).

Starší pacienti

Farmakokinetika buspirónu sa u starších pacientov nemení (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

V rovnovážnom stave mali nasledujúce dávky buspirónu u detí vo veku 6 – 12 rokov za následok zvýšenie C_{max} (maximálna koncentrácia) a AUC (plocha pod krivkou) v porovnaní s dospelými, ako je uvedené v tabuľke:

Dávka	C_{max}	AUC
7,5 mg dvakrát denne	2,9-násobok	1,8-násobok
15 mg dvakrát denne	2,1-násobok	1,5-násobok

V celom študovanom rozsahu dávok boli C_{max} a AUC 1-PP (aktívny metabolit buspirónu, 1-pyrimidinylpiperazínu) u detí približne dvojnásobné v porovnaní s dospelými.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Akútna toxicita

Toxické účinky buspirónu po jednotlivých perorálnych dávkach sa študovali na niekoľkých živočíšnych druhoch, ako ukazuje nasledujúca tabuľka:

Druh	Hodnota LD_{50} (mg/kg)
Myš	621,5
Potkan	196
Pes	586
Opica	356

Intravenózne, subkutánne a perorálne podanie hydrochloridu buspirónu sa vyhodnocovalo na potkanoch a myšiach oboch pohlaví. Toxické príznaky vyvolané látkou zahrňovali hypokinézu, kŕče sprevádzané slinením a opistotonus. Slinenie a klonické kŕče boli pozorované u psov. Vo všetkých študovaných prípadoch sa tieto zistenia vyskytli nezávisle od spôsobu podania lieku. Pitva zvierat uhynutých v dôsledku respiračnej nedostatočnosti ukázala patologické rozťahnutie žalúdka u potkanov a hypersekreciu žalúdočnej šťavy a poškodenia povrchovej sliznice v oblasti gastro-pylorického spojenia u psov. Obidvom skupinám zvierat sa podávali perorálne dávky hydrochloridu buspirónu.

Pokusy s opakovanou dávkou sa na zvieratách nerobili. Dlhodobé skúsenosti u ľudí potvrdili, že môžu znášať dávku až 375 mg/deň počas 30 dní bez prejavu vážnych vedľajších účinkov. Pozorovala sa nevoľnosť, vracanie, pocity chvenia, ospalosť, nespavosť a rozostrené videnie.

Reprodukčná toxicita

Vykonal sa dva súbory štúdií. V prvom súbore sa vyšetrovala reprodukčná a vývojová toxicita potkaních matiek a plodov pri podávaní perorálnych dávok buspirónu od 7. do 17. dňa gestácie. Použili sa dávky buspirónu 2, 12 a 75 mg/kg/deň. Najvyššie dávky spôsobili zastavenie rastu plodu s následnou nižšou váhou plodu a zvýšeným výskytom abnormálnej kostry. Pôrod, pomer živonarodených mláďat, postnatálna diferenciacia, schopnosť učenia a pohybový a emočný vývoj však neboli ovplyvnené. Je zaujímavé, že vrhy dvoch generácií samíc potkana pôvodne ošetrovaných buspirónom nepreukazovali žiadne odchýlky v pozorovaných parametroch.

Druhý súbor štúdií zisťoval možné toxické účinky buspirónu pri podávaní látky počas perinatálneho a laktáčného obdobia. Podávali sa dávky 2, 12 a 75 mg/kg/deň buspirónu samiciam potkana od 17. dňa gestácie do 20. dňa po vrhu. Najvyššia dávka vyvolala zvýšenie počtu potratov, pokles príjmu potravy testovaných matiek a následne pokles váhového prírastku. Novorodené mláďatá mali nižšiu schopnosť prežitia a tiež oneskorenie v rôznych vývojových štádiách (napr. uvoľnenie boltca). Motorický a emočný vývoj nebol ovplyvnený. Vyhodnocovali sa aj vrhy nasledujúcich generácií, pričom sa neobjavili žiadne negatívne zistenia.

Záver: Liek spôsobuje zmeny plodu, preto je potrebná opatrnosť. Keďže nie sú k dispozícii dôkladné štúdie na človeku, počas tehotenstva sa treba užívaniu buspirónu vyhnúť. Jeho účinok na pôrod nie je známy.

Mutagenita

Neboli pozorované žiadne bodové mutácie v žiadnej zo študovaných bunkových kultúr 5 kmeňov druhu *Salmonella* a myšacieho lymfómu. Po podaní jednorazovej alebo viacnásobnej dávky buspirónu neboli zistené žiadne chromozómové zmeny ani abnormality buniek kostnej drene.

Karcinogenita

Dlhodobé štúdie (24 a 18 mesiacov) na myšiach s použitím 167-násobku maximálnej odporúčanej perorálnej dávky pre človeka ukázali, že látka nemá žiadny karcinogénny potenciál.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Zoznam pomocných látok

monohydrát laktózy
mikrokryštalická celulóza
sodná soľ karboxymetylškrobu A
stearát horečnatý
koloidný bezvodý oxid kremičitý

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie. Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom a vlhkosťou.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC/Al blistre (6 blistrov, 10 tabliet v každom blistri) v papierovej škatuľke.

Veľkosť balenia: 60 × 5 mg, 60 × 10 mg

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLA

Spitomin 5 mg: 70/0344/00-S
Spitomin 10 mg: 70/0345/00-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 31. októbra 2000
Dátum posledného predĺženia registrácie: 9. februára 2007

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

04/2024