ІНСТРУКЦІЯ

для медичного застосування лікарського засобу

СПІТОМІН®

(SPITOMIN®)

Склад:

діюча речовина: буспірон;

1 таблетка містить буспірону гідрохлориду 5 мг або 10 мг;

допоміжні речовини: лактози моногідрат, целюлоза мікрокристалічна, натрію крохмальгліколят (тип А), магнію стеарат, кремнію діоксид колоїдний безводний.

Лікарська форма. Таблетки.

Основні фізико-хімічні властивості:

таблетки по 5 мг: білі або майже білі, круглі пласкі таблетки з фаскою, з гравіруванням стилістичної літери Е та цифри 151 з одного боку та рискою з іншого боку, без запаху або зі слабким характерним запахом;

таблетки по 10 мг: білі або майже білі, круглі пласкі таблетки з фаскою, з гравіруванням стилістичної літери Е та цифри 152 з одного боку та рискою з іншого боку, без запаху або зі слабким характерним запахом.

Риска служить лише для розламування таблетки з метою полегшення проковтування, а не для розподілу на рівні дози.

Фармакотерапевтична група. Засоби, що впливають на нервову систему. Анксіолітики.

Код АТХ N05B E01.

Фармакологічні властивості.

Фармакодинаміка.

Буспірон є анксіолітичним засобом і застосовується для лікування тривожних станів різного походження, особливо неврозів, що супроводжуються відчуттям тривожності, неспокою, напруженням, дратівливістю. Механізм анксіолітичного ефекту буспірону та інших похідних азаспіродекандіону відрізняється від механізму дії бензодіазепінів. Вони не діють на

бензодіазепін-ГАМК-хлорид-іонофорний рецепторний комплекс; однак, оскільки вони є частковими агоністами 5-HT_{1A}-рецепторів, вони діють шляхом модуляції серотонінергічної системи. Цей ефект призводить до пригнічення оновлення 5-НТ і зниження частоти запалення 5-НТ нейронів у дорсальних ядрах шва. Буспірон проявляє високу спорідненість до пресинаптичних 5-HT_{1A}-рецепторів та є частковим агоністом постсинаптичних 5-HT_{1A}-рецепторів у центральній нервовій системі. Встановлено наявність у буспірону властивостей типових для анксіолітиків та антидепресантів.

Буспірон не виявляє значної активності щодо бензодіазепінових рецепторів і не впливає на зв'язування ГАМК. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не проявляє міорелаксантних або протисудомних властивостей. На відміну від бензодіазепінів, буспірон не спричиняє толерантності або залежності, а після завершення курсу лікування не розвиваються симптоми відміни. Дія буспірону розвивається поступово. Терапевтичний ефект розпочинає проявлятися між 7 та 14 днями терапії, а максимальний ефект досягається лише через 4 тижні лікування.

Фармакокінетика.

Після перорального застосування препарат швидко та майже повністю абсорбується зі шлунково-кишкового тракту. Буспірон піддається інтенсивному метаболізму першого проходження через печінку. Тому незмінна речовина у низькій концентрації виявляється у системному кровотоці, що має значні індивідуальні розбіжності.

Біодоступність становить 4 %. Максимальна концентрація у плазмі крові досягається через 60-90 хвилин після прийому препарату. Основний метаболіт – неактивний, деалкільований метаболіт – активний. Його анксіолітична активність у 4-5 разів нижча, ніж у початкової речовини, але його рівень у плазмі крові вищий і період напіввиведення приблизно у 2 рази довший, ніж у буспірону. Приблизно 29-63 % буспірону виділяється із сечею протягом 24 годин, в основному у формі метаболітів. Приблизно 18-38 % застосованої дози виводиться з калом. Період напіввиведення з плазми крові становить близько 2-3 години.

Одночасний прийом їжі уповільнює всмоктування буспірону з травного тракту.

Рівноважна концентрація у плазмі крові досягається приблизно через 2 доби після повторного застосування препарату.

Буспірон проникає у грудне молоко. Дані щодо проникнення буспірону крізь плаценту відсутні.

Підвищені рівні буспірону у плазмі крові та значення AUC, а також подовження періоду напіввиведення можуть спостерігатися при порушенні функції печінки. Завдяки виділенню незміненої сполуки з жовчю у плазмових рівнях буспірону може з'явитися другий пік. Пацієнти з цирозом печінки повинні отримувати нижчі індивідуальні дози або такі самі дози, але рідше.

Ниркова недостатність може знижувати кліренс буспірону на 50 %. Пацієнтам з нирковою недостатністю буспірон слід призначати з обережністю і в зменшених дозах.
У пацієнтів літнього віку фармакокінетика буспірону не змінюється.

Клінічні характеристики.

Показання.

Симптоматичне лікування тривожних станів з домінуючими симптомами: тривожність,

внутрішній неспокій, стан напруження.

Протипоказання.

Підвищена чутливість до буспірону або до інших компонентів препарату. Гостра застійна глаукома, міастенія *gravis*, тяжкі захворювання печінки, тяжка печінкова недостатність (протромбіновий час більше 18 секунд); тяжка ниркова недостатність (швидкість клубочкової фільтрації нижче 10 мл/хв), епілепсія, гостра інтоксикація алкоголем, снодійними препаратами, аналгетиками та нейролептиками.

Супутнє лікування інгібіторами моноамінооксидази (МАО) і протягом 14 днів після відміни необоротного інгібітору МАО або протягом 1 дня після відміни оборотного інгібітору МАО.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Через недостатність відповідних клінічних даних сумісне застосування буспірону з антигіпертензивними, нейролептичними засобами, антидепресантами, протидіабетичними засобами, антикоагулянтами, пероральними контрацептивними та серцевими глікозидами можливе тільки в умовах ретельного медичного спостереження. Буспірон не можна застосовувати одночасно з бензодіазепінами та іншими седативними засобами.

Комбінація з інгібіторами МАО не рекомендується через ризик виникнення гіпертонічного кризу. Оскільки буспірон головним чином метаболізується цитохромом Р450, потужні інгібітори цього ферменту можуть збільшити біодоступність буспірону.

Нефазодон.

Одночасне застосування буспірону та нефазодону призводило до збільшення максимальної концентрації буспірону у плазмі крові (C_{max}) у 20 разів і площі під кривою «концентрація-час» (AUC) у 50 разів.

Еритроміцин.

Одночасне застосування буспірону та еритроміцину призводило до збільшення C_{max} буспірону у 5 разів і AUC у 6 разів.

Ітраконазол.

Одночасне застосування буспірону та ітраконазолу призводило до збільшення C_{max} буспірону у 13 разів і AUC у 19 разів.

Дилтіазем.

Одночасне застосування буспірону і дилтіазему призводило до збільшення C_{max} буспірону у 4 рази і AUC у 5,3 раза.

Верапаміл

Одночасне застосування буспірону і верапамілу призводило до збільшення C_{max} і AUC буспірону у 3,4 раза.

Циметидин.

Одночасне застосування буспірону і циметидину призводило до збільшення C_{max} буспірону на 40 %, t_{max} – у двічі, але AUC практично не змінюється.

При застосуванні буспірону разом з вищезазначеними засобами збільшується терапевтичний ефект та токсичність буспірону, тому рекомендується знижувати дозу буспірону (наприклад, 2,5 мг 2 рази на добу).

Рифампіцин.

Одночасне застосування буспірону і рифампіцину призводило до зменшення C_{max} буспірону на 83,9 % і AUC – на 89,6 %.

Інгібітори та індуктори CYR3A4.

Кетоконазол або ритонавір інгібують метаболізм буспірону і збільшують його плазмові рівні.

Якщо буспірон застосувати разом з інгібітором CYR3A4, його дозу рекомендується зменшити.

Індуктори CYR3A4, наприклад, дексаметазон, фенітоїн, фенобарбітал або карбамазепін можуть збільшити швидкість метаболізму буспірону. У такому разі необхідно збільшити дозу буспірону для збереження його анксіолітичної ефективності.

Інгібітори зворотного захоплення серотоніну

Не було виявлено жодного випадку небезпечного застосування буспірону разом з антидепресантами, селективними інгібіторами зворотного нейронального захоплення серотоніну. Були окремі повідомлення про виникнення нападів при їх довготривалому застосуванні разом з буспіроном.

Галоперидол

Одночасне застосування буспірону і галоперидолу призводило до підвищення концентрації галоперидолу в сироватці крові.

Тразодон.

Були повідомлення, що у деяких пацієнтів при одночасному застосуванні тразодону з буспіроном збільшувалася активність АЛТ у 3 рази. Однак таке підвищення печінкових трансаміназ не було підтверджено клінічними дослідженнями.

Діазепам.

При одночасному застосуванні діазепаму та буспірону рівень першого у плазмі крові дещо підвищується, а також можуть виникнути побічні ефекти: запаморочення, головний біль, нудота.

Під час лікування буспіроном слід утримуватися від вживання алкогольних напоїв.

Пацієнтам під час лікування не рекомендується вживати у значних кількостях *грейпфрутовий сік,* оскільки це може призвести до підвищення рівня буспірону у плазмі крові та до збільшення частоти або тяжкості побічних ефектів.

Особливості застосування.

Печінкова недостатність.

Буспірон зазнає інтенсивного метаболізму у печінці. У фармакокінетичному дослідженні застосування буспірону в разовій дозі 30 мг з цирозом печінки підвищувало рівні буспірону у плазмі крові, збільшувало значення AUC та подовжувало період напіввиведення буспірону. Завдяки екскреції речовини у жовч можливий другий пік концентрації буспірону у плазмі крові. Застосування препарату протипоказано хворим з тяжкою печінковою недостатністю. Пацієнтам з цирозом печінки слід призначати препарат у нижчих дозах або у таких самих дозах, але з подовженим інтервалом.

Ниркова недостатність. При помірній або тяжкій нирковій недостатності кліренс буспірону може знижуватися на 50 %. Препарат протипоказаний хворим з тяжкою нирковою недостатністю (швидкість клубочкової фільтрації (ШКФ) ˂ 10 мл/хв). При легкій (ШКФ ˃ 30 мл/хв) та помірній (ШКФ = 10-30 мл/хв) нирковій недостатності буспірон призначати можна, однак при цьому слід дотримуватися та призначати знижені дози.

Пацієнти літнього віку. Немає потреби уточнення дози, однак слід дотримуватися обережності при застосуванні препарату (наприклад, у зв'язку з можливим зниженням функції нирок та/або печінки та підвищеною чутливістю до побічних ефектів препарату). Пацієнтам слід призначати найнижчу ефективну дозу, а в разі підвищення дози слід встановлювати пильний нагляд за пацієнтом.

Пацієнтам слід рекомендувати під час лікування не їсти грейпфрути та не пити грейпфрутовий сік у значних кількостях, оскільки ці продукти можуть підвищити рівень буспірону у плазмі крові та призвести до збільшення частоти або тяжкості побічних ефектів.

Переведення пацієнтів із бензодіазепінів на буспірон. Буспірон не може усунути симптоми відміни бензодіазепінів. Якщо пацієнта переводять на терапію буспіроном після тривалої бензодіазепінової терапії, буспірон слід призначити тільки після завершення періоду поступового зниження дози бензодіазепінів.

Буспірон не спричиняє звикання до препарату, однак його застосування пацієнтам із відомою або підозрюваною схильністю до медикаментозної залежності потребує ретельного медичного нагляду.

Оскільки анксіолітичний ефект препарату проявляється через 7-14 днів застосування, а повний терапевтичний ефект розвивається приблизно через 4 тижні, пацієнти з вираженою тривожністю потребують ретельного медичного нагляду на початковому етапі терапії.

Протягом курсу лікування буспіроном слід уникати вживання алкогольних напоїв.

У пацієнтів з непереносимістю лактози при складанні дієти слід враховувати вміст лактози у таблетках (55,7 мг у таблетках по 5 мг і 111,4 мг у таблетках по 10 мг).

Препарат Спітомін® містить лактозу, тому його не слід призначати пацієнтам із рідкісними спадковими формами непереносимості галактози, дефіцитом лактази або синдромом глюкозо-галактозної мальабсорбції.

Клінічні та експериментальні дослідження не виявили будь-яких ознак, що буспірон

призводить до ризику звикання або залежності, однак призначення препарату має бути обґрунтованим.

Буспірон не призначений для лікування симптомів абстиненції, зумовлених застосуванням бензодіазепінів або інших седативних/снодійних засобів. Тому до початку лікування буспіроном слід поступово припинити застосування цих препаратів. Це особливо стосується пацієнтів, які приймають лікарські засоби, що пригнічують центральну нервову систему.

Комбінація буспірону з інгібіторами МАО не рекомендується. Були повідомлення про підвищення артеріального тиску при одночасному застосуванні цих препаратів.

Пацієнтам з нападами епілепсії в анамнезі буспірон не призначати.

Довгострокова токсичність. Оскільки механізм дії повністю не з'ясований, тривалий токсичний вплив на ЦНС або інші системи органів не можуть бути передбачені.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Дані щодо застосування буспірону у період вагітності відсутні, тому препарат можна призначати тільки тоді, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода. Буспірон проникає у грудне молоко, тому годування груддю на період лікування слід припинити.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Під час лікування слід утримуватися від керування автотранспортом або роботи з іншими механізмами, оскільки можливе виникнення побічних реакцій з боку центральної нервової системи та психіки (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Дози визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. На початку терапії призначати по 5 мг буспірону гідрохлориду 2-3 рази на добу. Для досягнення максимального терапевтичного ефекту добову дозу слід поступово підвищувати до 20-30 мг буспірону, розподілених на кілька окремих доз.

Максимальна одноразова доза не повинна перевищувати 30 мг.

Максимальна добова доза не повинна перевищувати 60 мг.

Їжа підвищує біодоступність буспірону. Таблетки слід приймати завжди в один і той же самий час дня, не розжовуючи, запиваючи невеликою кількістю рідини, до або після прийому їжі.

При необхідності розподілу таблетки на дві половинки її слід покласти на тверду поверхню рискою догори і злегка натиснути великим пальцем.

Якщо буспірон застосовувати разом з потужним інгібітором CYP3A4, його початкову дозу слід

зменшити і поступово збільшувати лише після медичного обстеження пацієнта (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Спеціальні групи пацієнтів.

Наявні дані не свідчать про доцільність зміни режиму дозування залежно від віку аби статі пацієнта.

Ниркова недостатність

При нирковій недостатності легкого і середнього ступеня (кліренс креатиніну 20-49 мл/хв/1,72 $м^2$) однократне застосування буспірону спричиняє підвищення його рівня у плазмі крові без збільшення періоду напіввиведення. Для цих пацієнтів рекомендується застосування буспірону з обережністю та у менших дозах, приймати 2 рази на добу. Відповідь на лікування та симптоми пацієнта необхідно ретельно контролювати перед тим, як збільшувати дозу. У пацієнтів з ануричним синдромом одноразове застосування препарату спричиняє підвищення рівня метаболіту 1-піримідин/піперазин (1-PP) у крові, у них діаліз не виявив жодного впливу на рівні ані буспірону, ані 1-PP. Буспірон не слід застосовувати пацієнтам з кліренсом креатиніну менше 20 мл/хв/1,72 $м^2$, особливо пацієнтам з ануричним синдромом, через можливість підвищення рівня буспірону та його метаболітів.

Печінкова недостатність

Застосування таких препаратів як буспірон для лікування хворих зі зниженою функцією печінки демонструє зменшений ефект першого проходження ліків через печінку. При цирозі печінки одноразове застосування буспірону спричиняє підвищення рівня його незміненої форми у плазмі крові зі збільшенням періоду напіввиведення. Для цих пацієнтів рекомендується застосування буспірону з обережністю та після індивідуального титрування доз, щоб зменшити ризик серйозних побічних реакцій, що можуть виникнути через застосування високих доз буспірону. Підвищення доз слід розглядати після ретельного огляду пацієнта і лише через 4-5 днів після застосування попередньої дози.

Тривалість лікування.

Транквілізатори не можна застосовувати без контролю протягом тривалого часу. Через це тривалість лікування буспіроном 5 мг та/або 10 мг не повинна перевищувати 4 місяці. Дози визначає лікар індивідуально для кожного пацієнта залежно від стану захворювання. Якщо необхідне тривале застосування препарату (до 6 місяців), слід проводити ретельний медичний моніторинг.

Слід пам’ятати про психотерапевтичні та соціотерапевтичні заходи паралельно з лікуванням буспіроном.

Діти.

Дітям буспірон не призначати через відсутність даних щодо безпеки та ефективності застосування.

Передозування.

Симптоми: нудота, блювання, запаморочення, сонливість, підвищена втомлюваність, міоз, розлади шлунково-кишкового тракту, втрата свідомості. Тяжчі ускладнення не спостерігалися навіть при прийомі добової дози до 2400 мг.

Лікування: промивання шлунка, моніторинг дихання, пульсу, артеріального тиску. Симптоматична терапія. Специфічний антидот відсутній. Буспірон не видаляється за допомогою гемодіалізу. На основі отриманого досвіду застосування препарату передозування високими дозами (разова доза – 375 мг перорально) не обов'язково спричиняє тяжкі симптоми.

Побічні реакції.

Побічні ефекти виникають, як правило, на початку лікування і зазвичай зменшуються при тривалому застосуванні. У деяких випадках необхідне зниження дози. Найчастіше зустрічалися побічні реакції з боку нервової системи, такі як запаморочення, безсоння, нервозність, сонливість, напівнепритомний стан, а також з боку травного тракту, такі як нудота, а також інші ефекти, наприклад, головний біль та підвищена стомлюваність.

Рідше спостерігалися гнів та ворожість, сплутаність свідомості, нечіткість зору, діарея, біль у м'язах та кістках, оніміння, парестезії, порушення координації рухів, тремор та шкірні висипання, сухість у роті, слабкість, астенія, підвищена пітливість, липка шкіра.

Побічні реакції класифікуються за частотою виникнення: дуже поширені (≥ 1/10); поширені (≥1/100, < 1/10); непоширені (≥1/1000, < 1/100); рідко поширені (≥1/10 000, < 1/1000); дуже рідко поширені (< 1/10000); невідомі (частота не може бути оцінена через відсутність даних).

Інфекції та інвазії:

частота невідома – пропасниця.

З боку серцево-судинної системи:

поширені – неспецифічний біль у грудях;

непоширені – тимчасова непритомність, артеріальна гіпотензія та/або гіпертензія, тахікардія/відчуття серцебиття;

рідко поширені – порушення мозкового кровообігу, серцева недостатність, інфаркт міокарда, кардіоміопатія, брадикардія, цереброваскулярні порушення.

З боку системи крові:

рідко поширені – зміни показників крові (еозинофілія, лейкопенія, тромбопенія).

Психічні порушення:

поширені – нічні жахи, сонливість, безсоння, запаморочення, нервозність, зниження концентрації уваги, емоційне збудження, дратівливість, ворожість, сплутаність свідомості, депресія;

непоширені – деперсоналізація, дискомфорт, патологічно підвищене сприйняття звичайних

звуків, ейфорія, гіперкінезія, неспокій, втрата інтересу, порушення асоціативного сприйняття, галюцинації, суїцидальні думки, епілептичні напади, дисфорія, страх;

рідко поширені – різка зміна настрою, клаустрофобія, ступор, нерозбірливе мовлення, минущі проблеми з пам’яттю, серотонінів синдром, психоз.

З боку нервової системи:

непоширені – оніміння, парестезії (наприклад поколювання, відчуття болю), порушення координації, тремор, епілептичні напади, дисгевзія, дизосмія, подовження часу реакції;

рідко поширені – спонтанні рухи, загальмованість, екстрапірамідні симптоми, включаючи ранню та пізню дискінезію, порушення тонусу, гарячка, паркінсонізм, акатизія, шум у голові.

З боку органів зору:

поширені – помутніння зору;

непоширені – почервоніння та свербіж у ділянці очей, кон’юнктивіт;

рідко поширені – фотофобія, відчуття тиску на очі, біль в очах, звужене поле зору, підвищення внутрішньоочного тиску.

З боку органів слуху:

поширені – шум у вухах; рідко поширені – ураження внутрішнього вуха.

З боку дихальної системи:

Поширені – запалення горла, закладеність носа;

непоширені – надмірно прискорене дихання, задишка, стиснення у ділянці серця, гіпервентиляція, відчуття нестачі повітря;

рідко поширені – носова кровотеча, відчуття печіння язика.

З боку травного тракту:

поширені – нудота, ксеростомія, біль в епігастральній ділянці, діарея;

непоширені – метеоризм, відсутність апетиту, підвищення апетиту, гіперсалівація, синдром подразнення товстого кишечнику, кровотеча з прямої кишки, запор, блювання.

З боку сечовидільної системи:

непоширені – часте сечовипускання, затримка сечовипускання, дизурія;

рідко поширені – енурез, нічне сечовипускання.

З боку шкіри:

непоширені – набряк, кропив’янка, гіперемія, виникнення гематом, облисіння, сухість шкіри, екзема, набряк обличчя, пухирчатка, припливи, уразливість шкіри, висипання на шкірі, свербіж;

рідко поширені – алергічні реакції, екхімоз, акне, витончення нігтів.

З боку кістково-м’язової системи:

непоширені – спазм та ригідність м’язів, міалгія, артралгія;

рідко поширені – міастенія.

З боку ендокринної системи:

рідко поширені – галакторея, гінекомастія, дисфункція щитовидної залози.

Метаболічні порушення:

непоширені – анорексія, підвищення апетиту;

частота невідома – збільшення маси тіла, зменшення маси тіла.

Загальні порушення:

поширені – головний біль, астенія; непоширені – гарячка, дзвін у голові, нездужання, підвищена втомлюваність, порушення нюху та смакових відчуттів, підвищене потовиділення, припливи, холодова гіперестезія;

рідко поширені – схильність до зловживання алкоголем, порушення коагуляції крові, втрата голосу, гикавка, глосалгія.

З боку гепатобіліарної системи:

непоширені – збільшення печінкових ферментів.

З боку репродуктивної системи:

непоширені – порушення менструального циклу, зниження або підвищення лібідо;

рідко поширені – аменорея, запалення сечостатевих органів, зниження еякуляції, імпотенція.

Лабораторні дослідження: підвищення рівня трансаміназ у сироватці крові.

Термін придатності. 3 роки.

Не застосовувати після закінчення терміну придатності, зазначеного на упаковці.

Умови зберігання.

Зберігати при температурі не вище 25 °С. Зберігати в оригінальній упаковці для захисту від дії світла.

Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 10 таблеток у блістері, по 6 блістерів у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник/заявник.

ЗАТ Фармацевтичний завод ЕГІС, Угорщина.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

9900, м. Керменд, вул. Матяш кірай, 65, Угорщина.

1165, м. Будапешт, вул. Бекеньфелді, 118-120, Угорщина.