

02.07.2016

## КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

### 1. ТЪРГОВСКО НАИМЕНОВАНИЕ НА ПРОДУКТА

SPITOMIN® tablets 5 mg and 10 mg  
СПИТОМИН таблетки 5 mg и 10 mg

ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

Примено е с  
разрешение за употреба № 11-7217 / 08.07.03

### 2. КОЛИЧЕСТВЕН И КАЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка таблетка от 5 mg съдържа 5 mg buspirone hydrochloride.  
Всяка таблетка от 10 mg съдържа 10 mg buspirone hydrochloride.

637/08-07-03

*Amel*

### 3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Таблетки за перорално приложение

### 4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

#### 4.1 Терапевтични приложения

Spitomin е показан за овладяване на персистиращо състояние на тревожност. Използва се главно за облекчаване на симптомите при генерализирано тревожно разстройство (GAD), такива като:

- тремор, компулсивни движения, напрежение и невъзможност за отпускане, повишен мускулен тонус, мускулни потрепвания и болки, всички от които са показателни за моторно напрежение.
- хиперактивитет на автономната нервна система, изразяващ се в изпотяване, сухота в устата, тахикардия, диспнея, тахипнея, замаяност, парестезии, често уриниране, диария, абдоминален дискомфорт, бледност.
- психологични симптоми, които обикновено придружават тревожността, като безпокойство, възбуда, агитация, притеснение, чувство на страх, включително и страх от смъртта.
- Свръхнапрегнатост, водеща до раздразнимост, неспособност за концентрация и безсъние.

#### 4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозата трябва да бъде индивидуална, в зависимост от състоянието на пациента.

Препоръчаната начална доза е 3 x 5 mg дневно, която може да бъде увеличавана с 5 mg дневно на всеки 2-3 дни. Средната дневна доза е 20-30 mg. Еднократната доза не трябва да надвишава 30 mg. Максималната дневна доза е 60 mg.



**Дозировка при бъбречна недостатъчност:**

При пациенти с лека до умерена степен на нарушена бъбречна функция е необходимо често мониториране. Обикновено при тези пациенти се налага намаление на дозата.

**Дозировка при цироза и чернодробна недостатъчност:**

При тези пациенти трябва да се мисли за намаление на дозата.

**Дозировка при пациенти в напреднала възраст:**

При тези пациенти може да се използва същата начална доза, както и при възрастни пациенти.

#### 4.3 Противопоказания

Spitomin не трябва да се прилага при пациенти с:

- свръхчувствителност към лекарственото вещество или към някое от помощните вещества.
- тежко увреждане на чернодробната и/или бъбречната функция.
- MAO-B инхибитори не бива да се дават едновременно със Spitomin (виж т. 4.5 Взаимодействия ...)

Поради липса на достатъчно проучвания при хора, прилагането на Spitomin при бременни жени и кърмачки е възможно само ако е клинично показано.

#### 4.4 Специални предупреждения и препоръки при употреба

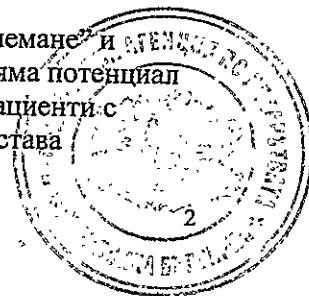
Няма данни, за евентуално взаимодействие на buspirone с алкохол. Макар да не задълбочава индуцираното от алкохола нарушение на психомоторната функция, пациентите трябва да бъдат инструктирани да избягват употребата на алкохолни напитки по време на лечението със Spitomin.

Тъй като не са провеждани контролирани клинични проучвания за повече от 6 месеца, прилагането на buspirone за лечение на генерализирано тревожно разстройство за по-дълъг период трябва да става след внимателна преценка на съотношението полза / риск.

Не се препоръчва приложението на buspirone при пациенти с анамнеза за конвулсии и/или епилепсия.

Необходимо е неколкодневно лечение (7-14 дни) преди да се прояви ясен анксиолитичен ефект. На пациентите трябва да се съобщи да не очакват ефект веднага. За оптимални резултати от лечението са необходими последователни дози, а максимален терапевтичен резултат може да се постигне след 4 седмично лечение. При пациенти с тежки симптоми на тревожност е необходимо наблюдение.

При лечението с buspirone не се наблюдава синдром "на отнемане" и развитие на зависимост. Независимо от това, че buspirone няма потенциал на за развитие на зависимост, употребата на Spitomin при пациенти с анамнеза за злоупотреба с лекарства (наркотици) трябва да става



внимателно, при проследяване на пациента за симптоми на неправилна употреба на лекарството.

На пациенти с остра тясноъгълна глаукома и/или миастения гравис може да се предпише Spitomin, но те трябва да бъдат под медицински контрол. Пациенти с лактозна непоносимост трябва да бъдат предупредени, че 5 mg таблетка съдържа 55.7 mg, а таблетката от 10 mg – 111.4 mg лактоза. Spitomin не потиска симптомите на отнемане, в резултат на внезапно спиране на бензодиазепини, седативни или сънотворни средства, или алкохол. Когато употребата на тези средства ще се спира, е необходимо постепенно намаляване на дозата им, преди да се започне лечението със Spitomin.

Ефективността и безопасността на buspironе не е проучена при деца и подрастващи на възраст до 18 години. Не се препоръчва употребата му в тази възрастова група.

#### 4.5 Взаимодействие с други леарства и други видове взаимодействия

Spitomin не трябва да бъде даван едновременно с:

- MAO-инхибитори (поради риск от хипертонична криза)

Използването на buspironе заедно с други анксиолитици и лекарства с ефект върху ЦНС не е добре документирано. Затова, едновременното приложение на Spitomin с невролептици или антидепресанти изисква изключително внимание.

Едновременното приложение на Spitomin с антихипертензивни средства, сърдечни гликозиди, антдиабетични средства и орални контрацептиви трябва да става внимателно.

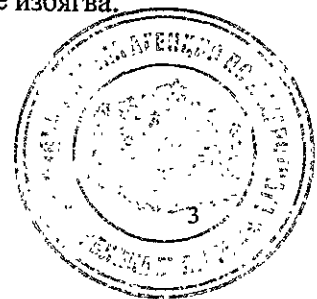
Проучвания *in vitro* показват, че buspironе се метаболизира от CYP 3A4 изоензима, следователно дозата му трябва да бъде намалена при едновременното му приложение с лекарства, които силно потискат този ензим, напр. erythromycin, itraconazole, nefasodon.

*In vitro* buspironе не измества от серумните протеини лекарства, които са свързани в голяма степен с плазмените протеини (phenytoin, propranolol, warfarin). Въпреки това съществуват редки съобщения за удължаване на протромбиновото време когато buspironе е прилаган към схеми на лечение с warfarin.

Spitomin може да се дава едновременно с антихистаминови лекарства, cimetidine и никотин.

#### 4.6 Бременност и лактация

Spitomin не трябва да се предписва на бременни жени, освен ако лечението не е абсолютно необходимо, защото няма данни за степента на ефекта му по време на бременност. Проучвания при животни показват, че той се екскретира чрез майчиното мляко. При хора подобни проучвания не са провеждани, затова употребата му при кърмачки трябва да се избягва.



#### 4.7 Шофиране и работа с машини по време на лечение с Spitomin

Седативният ефект на Spitomin е по-слабо изразен в сравнение с другите анксиолитици. Въпреки това пациентите трябва да се инструктират да не шофират, да не работят с опасни машини и да не извършват дейности с повишен риск по време на лечението. Това ограничение трябва да бъде спазвано стриктно в началото на лечението, а по-късно е възможно да бъде индивидуално променено.

#### 4.8 Нежелани лекарствени реакции

Могат да появят следните нежелани ефекти: гадене, главоболие, замаяност, нервност, нарушения в съня, болки в гърдите, шум в ушите, назална конгестия, стомашно-чревни симптоми, уморяемост, загуба или покачване на тегло.

Могат да се появят реакции на свръхчувствителност като кожни обриви, сърбеж, уртикария. Рядко от страна на ЦНС – деперсонализация, емоционална лабилност (еуфория, дисфория), халюцинации, гърчове. От страна на пикочо-половата система – често уриниране, дизурия, нарушен менструален цикъл, промени в либидото, рядко забавена еякулация и импотентност. Мускуло-скелетни нежелани реакции: мускулна скованост, мускулни спазми, артралгия.

Много рядко би могла да се развие екстрапирамидна симптоматика, като в някои случаи се налага редуциране на дозата.

#### 4.9 Предозиране

Показателни за предозиране със Spitomin са гадене, повръщане и други гастроинтестинални симптоми, както и замаяност, сънливост, миоза. Средство на избор се явява стомашната промивка и симптоматичното лечение. Няма специфичен антидот. Buspironе не подлежи на диализа.

### 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

#### 5.1 Фармакодинамика

Лекарственото вещество на Spitomin, buspironе hydrochloride е не-бензодиазепинов анксиолитик. Точният му механизъм на действие не е известен. За разлика от класическите анксиолитици, buspironе не притежава антиконвулсивен, седативен и миорелаксиращ ефект. Механизмът на действие е свързан с намаляване на концентрацията на ацетилхолин а в определени участъци на мозъка, buspironе не се свързва с бензодиазепиновия-GABA рецептор, което е доказано в проучванията *in vitro* и *in vivo*. Ефектът на buspironе върху допаминергичната система е доказан *in vitro*. Изглежда, че той блокира селективно пресинаптичните допаминови рецептори и увеличава честотата на импулсите на допаминергичните



неврони в средния мозък. Освен това, buspirone и един от активните метаболити имат висок афинитет към серотониновите рецептори. Buspirone се разглежда като селективен серотонинов подтип 1A (5-HT<sub>1A</sub>) парциален агонист на пресинаптичните и постсинаптичните 5-HT<sub>1A</sub> рецептори *in vitro*. Предполага се, че анксиолитичните му ефекти се дължат на въздействието му върху серотонинергичната и допаминергичната система. Buspirone не упражнява инхибиращ ефект върху психомоторните функции. По време на лечението не се развиват зависимост от субстанцията и увеличаване на толеранса към нея, а също вероятността от развитие на синдром на отнемане е незначителна. Лекарственият продукт не потенцира депресивния ефект на алкохола върху ЦНС.

## 5.2 Фармакокинетика

### НАЧАЛО И ПРОДЪЛЖИТЕЛНОСТ НА ДЕЙСТВИЕТО

Терапевтичният ефект се развива постепенно за 7-14 дни след началото на лечението, като максималният ефект се достига след 4 седмици.

### РЕЗОРБЦИЯ

Buspirone се резорбира бързо след перорално приложение на таблетната форма в приблизително 90% от еквивалентна доза при перорално приложение на сиропна форма.

### РАЗПРЕДЕЛЕНИЕ

Buspirone се свързва с плазмените протеини в 95%, като две трети са свързани с албумини, а останалата трета – с  $\alpha$ -1-кисел гликопротеин.

### МЕТАБОЛИЗЪМ

Лекарството претърпява значителен метаболизъм при първото си преминаване през черния дроб. Намерени са три групи метаболити: 1-pyrimidinyl piperazine (1-PP), хидроксилирани деривати и глюкурониди. 1-PP се смята за фармакологично активен метаболит.

### ЕКСКРЕЦИЯ

Времето на полуелиминиране на buspirone е 2,4-2,7 часа, а на активния метаболит 1-PP е приблизително 4,8 часа. По-малко от 1% от пероралната доза се екскретира непроменена с урината. 29-63% от от пероралната доза се елиминира през първите 24 часа, предимно във вид на метаболити. 18-36% от същата доза може да бъде намерена във фекалиите. Проучвания при животни показват, че лекарството се екскретира в млякото. Проучвания при хора не са правени.

Buspirone не се диализира.

## 5.3 Предклинични данни за безопасност

### ОСТРА ТОКСИЧНОСТ

Токсичните ефекти на buspirone след единична перорална доза са проучени при няколко животински вида:



| Вид     | LD50 (mg/kg) |
|---------|--------------|
| Мишки   | 621.5        |
| Плъхове | 196          |
| Кучета  | 586          |
| Маймуни | 356          |

Интравенозното, подкожно и перорално приложение на buspirone hydrochloride беше изследвано при плъхове и мишки от двата пола. Лекарствено-свързаните токсични симптоми включваха хипокинезия, конвулсии, съпроводени с хиперсаливация и опистотонус. Хиперсаливация и конвулсии бяха намерени и при кучета. При всички проучвания тези находки се явяваха независимо от начина на приложение. Аутопсията на животните, починали като резултат на дихателна недостатъчност, показва патологично разширение на стомаха при плъхове и свръхсекреция на стомашен сок и абнормни изменения в повърхностната мукоза на гастропилорната област при кучета. И двата животински вида бяха третирани перорално с Buspirone hydrochloride.

Не са провеждани проучвания с повтарящи се дози при животни. При хора, дългогодишният опит показва, че дози от 375 mg дневно за 30 дни са понасяни без да са наблюдавани сериозни нежелани реакции. Наблюдавани са гадене, повръщане, усещане за "боцкане", сънливост, безсъние и замъглено зрение.

#### ТОКСИЧНИ ВЛИЯНИЯ ВЪРХУ РЕПРОДУКТИВНАТА СПОСОБНОСТ

Правени са два вида проучвания. Първите проследяваха репродуктивната токсичност и токсичността на развитието у майката и плода при женски плъхове, третирани перорално с buspirone, от 7 – 17 гестационен ден. Използваните дози бяха 2, 12 и 75 mg/kg/ден. Най-високите дози причиниха потискане на растежа на плода и по-чести аномалии на скелета. Раждането, жизнеността на потомството, постнаталната диференциация, възможностите за обучение, моторното и емоционалното развитие обаче не бяха променени. Потомството на две поколения третирани женски не показва различия по отношение на наблюдаваните променливи.

Втората група експерименти изучаваха възможните токсични ефекти на buspirone при приложението му през перинаталния период и периода на кърмене. Женски плъхове бяха третирани с 2, 12 и 75 mg/kg/ден от 17 гестационен ден до 20 ден след раждането. Най-голямата доза причини увеличаване броя на мъртвородените, намаляване на приема на храна у третираните майки и последваща загуба на тегло. Новородените показаха намалена жизненост и забавяне на моменти от развитието си (напр. прорастване на ушните миди). Моторното и емоционалното развитие не бяха засегнати. У потомството на последващите поколения не бяха намерени негативни находки.

Заклучение: лекарството причинява фетални аномалии, следователно е необходимо повишено внимание. Поради липсата на добре контролирани проучвания при хора, употребата на buspirone трябва да се избягва по време на бременност. Ефектът му върху раждането е неясен.

#### МУТАГЕННОСТ

Не бяха наблюдавани точкови мутации при някои от петте разновидности Salmonella и при култури от лимфомни клетки на мишки, които бяха



проучвани. Не са докладвани хромозомни аберации или аномалии в клетки от костен мозък на третираните мишки с единична или множествени дози buspirone.

#### **КАРЦИНОГЕННОСТ**

Дългосрочни проучвания (24 и 18 месеца) при мишки с дози, 167 пъти превишаващи максималната перорална доза, препоръчвана при хора, доказаха липсата на карциногенен потенциал на buspirone.

### **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

#### **6.1 Помощни вещества**

Освен лекарственото вещество buspirone hydrochloride, всяка таблетка съдържа като помощни вещества:  
Lactose monohydrate Ph.Eur., Cellulose microcrystalline Ph.Eur., Sodium starch glycollate (type A) Ph.Eur., Magnesium stearate Ph.Eur., Colloidal anhydrous silica Ph.Eur.

#### **6.2 Несъвместимости**

Не са известни.

#### **6.3 Срок на годност**

5 години

#### **6.4 Препоръки за съхранение**

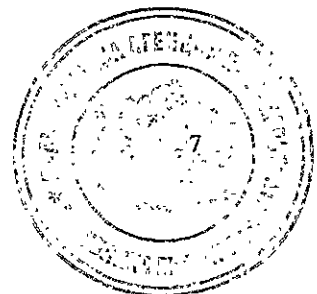
Да се съхранява под 25<sup>0</sup>C и да се пази от светлина.

#### **6.5 Вид и състав на опаковката**

Двойно алуминиев блистер, съдържащ 10 таблетки. 6 блистера са поставени в картонена кутия заедно с листовката за пациента.

#### **6.6 Инструкции за употреба/съхранение**

Виж точка 6.4



**7. ПРОИЗВОДИТЕЛ**

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.  
Kereszturi ut 30-38.  
1106 BUDAPEST, HUNGARY  
Phone: (36-1) 265 5555  
Fax: (36-1)265 5529

**8. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EGIS PHARMACEUTICALS LTD.  
Kereszturi ut 30-38.  
1106 BUDAPEST, HUNGARY  
Phone: (36-1) 265 5555  
Fax: (36-1)265 5529

**9. РЕГИСТРАЦИОНЕН НОМЕР**

**10. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШЕНИЕ ЗА УПОТРЕБА**

**11. ДАТА НА ПОСЛЕДНА РЕДАКЦИЯ НА ТЕКСТА**

Октомври 2002

