

## ZĀĻU APRAKSTS

### 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

**Spitomin 5 mg tabletes**

**Spitomin 10 mg tabletes**

### 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra tablete satur 5 mg vai 10 mg buspirona hidrohlorīda (buspironi hydrochloridum).

Palīgvielas:

Katra Spitomin 5 mg tablete satur 55,7 mg laktoses monohidrāta

Katra Spitomin 10 mg tablete satur 111,4 mg laktoses monohidrāta

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt apakšpunktā 6.1.

### 3. ZĀĻU FORMA

*5 mg tabletes:* baltas vai gandrīz baltas, bez smaržas, apaļas formas, plakanas, taisnām malām tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē un iegravētu stilizētu "E" un "151" otrā pusē.

*10 mg tabletes:* baltas vai gandrīz baltas, bez smaržas, apaļas formas, plakanas, taisnām malām tabletes ar dalījuma līniju vienā pusē un iegravētu stilizētu "E" un "152" otrā pusē.

Dalījuma līnija paredzēta tikai tabletes sadalīšanai, lai atvieglotu tās norīšanu, nevis tabletes dalīšanai vienādās devās

### 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

#### 4.1 Terapeitiskās indikācijas

- Īslaicīga pastāvīgas trauksmes ārstēšana. To pārsvarā lieto, lai mazinātu vispārējas trauksmes (GAD) simptomus. Vispārējas trauksmes simptomi (pēc Amerikas Psihiatru Asociācijas un PVO definīcijas) ir: motora spriedze (nedrošība, trīce, nepacietīgums, bezmiegs); autonoma hiperaktivitāte (pastiprināta svīšana, mutes sausums, tahikardija, sirdsklauves, parestēzijas, reiboņi, bieža neatliekama urinēšana un vēdera izeja); bailes (bez iemesla, trauksme, bailes no traģiskiem notikumiem un nelaimes gadījumiem); pastiprināta modrība (aizkaitināmība, nespēja koncentrēties un bezmiegs).
- Papildus terapijā, ārstējot pacientus ar depresiju. Zāles nav piemērotas depresijas monoterapijai.

#### 4.2 Devas un lietošanas veids

Deva jāpielāgo individuāli katra pacienta stāvoklim.

Ieteicamā sākuma deva ir 15 mg dienā, ko var palielināt pa 5 mg ik pēc 2 – 3 dienām. Dienas deva jāsadala 2-3 ieņemšanas reizēm. Vidējā dienas deva ir 15 – 30 mg. Reizes deva nedrīkst pārsniegt 30 mg un maksimālā dienas deva nedrīkst pārsniegt 45 mg. Tabletes vienmēr jāieņem vienā un tai pašā dienas laikā vai nu pirms vai pēc ēšanas, lai izvairītos no izteiktām aktīvās vielas svārstībām plazmā dienas laikā.

Zāles nevajadzētu lietot vienreizēji, lai mazinātu trauksmi un spriedzi, kas saistīta ar ikdienas dzīvi, jo lai būtu vērojams terapeitiskais efekts, Spitomin ir jālieto atkārtoti: terapeitiskais efekts nebūs vērojams ātrāk kā pēc 7-14 terapijas dienām.

#### *Īpašas pacientu grupas*

**Gados vecāki pacienti:** gados vecākiem pacientiem jālieto tāda pati sākuma deva kā pieaugušiem, jo buspirona farmakokinētika nav atkarīga no vecuma (skatīt apakšpunktu 4.4).

**Nieru darbības traucējumi:** pacientiem ar nieru darbības traucējumiem zāles jānozīmē ar piesardzību un mazākā devā (skatīt apakšpunktu 4.4).

**Aknu darbības traucējumi:** pacientiem ar aknu darbības traucējumiem zāles jānozīmē ar piesardzību un mazākā dienas devā, ko var panākt, vai nu samazinot individuālo devu vai arī pagarinot intervālus starp devām (skatīt apakšpunktu 4.4).

### 4.3 Kontrindikācijas

- palielināta jutība pret aktīvo sastāvdaļu vai kādu palīgvielu;
- izteikti nieru darbības traucējumi ( $GF\bar{A} < 20$  ml/min);
- izteikti aknu darbības traucējumi ( $PL > 18$  sekundes);
- antidepressantu, kas ir MAO-inhibitori, vienlaicīga lietošana vai arī 14 dienas pēc neatgriezenisko MAOI atcelšanas. Pēc atgriezenisko MAOI lietošanas atcelšanas jāievēro īsāks periods (vismaz 1 diena);
- bērniem līdz 18 gadu vecumam;
- zīdīšanas un grūtniecības periodā;
- epilepsija

### 4.4 Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

- **Aknu mazspēja:** Buspironu ir pakļauts izteiktam metabolismam aknās. Farmakokinētikas pētījumos vienreizējas 30 mg devas ievadīšanas gadījumā pacientiem ar aknu cirozi norādīja uz paaugstinātu buspirona līmeni plazmā un AUC rādītājiem, kā arī liecināja par pagarinātu eliminācijas pusperiodu. Sakarā ar neizmainītās aktīvās vielas izdalīšanos žultī ir sagaidāma otrreizēja buspirona koncentrācijas palielināšanās plazmā. Izteiktas aknu mazspējas gadījumā zāļu lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3). Pacientiem ar cirozi jānozīmē mazākas devas vai arī tās pašas devas, bet retāk.
- **Nieru mazspēja:** Mēreni izteiktas vai smagas nieru mazspējas gadījumā buspirona klīrenss var samazināties par 50%. Izteiktas nieru mazspējas gadījumā ( $GF\bar{A} < 20$  ml/min) zāļu lietošana ir kontrindicēta (skatīt apakšpunktu 4.3). Viegli ( $GF\bar{A} > 30$  ml/min) vai mēreni izteiktu ( $GF\bar{A} = 20-30$  ml/min) nieru darbības traucējumu gadījumā buspironu var nozīmēt ievērojot piesardzību un mazākās devās.
- **Gados vecāki pacienti:** Gados vecākiem pacientiem nav nepieciešama devas pielāgošana, tomēr nepieciešams ievērot piesardzību (sakarā ar iespējamo traucēto nieru vai aknu darbību, kā arī sakarā pastiprināto jutību pret zāļu blakusparādībām). Pacienti jāārstē ar viszemāko efektīvo devu un tie rūpīgi jānovēro, ja deva tiek palielināta.
- **Slēgta kakta glaukomas un myasthenia gravis** gadījumā nepieciešama īpaša piesardzība.
- Pacientiem jāiesaka izvairīties no pārlietu lielas **greipfrūtu** un **greipfrūtu sulas** lietošanas, jo tas var izraisīt buspirona līmeņa paaugstināšanos plazmā un izteiktas blakusparādības.

- **Mainot terapiju no benzodiazepīniem uz buspirona terapiju:** Buspirons nemazina benzodiazepīnu atcelšanas simptomus. Ja pacientam tiek mainīta ilglaicīga ārstēšana ar benzodiazepīniem uz ārstēšanu ar buspironu, tad terapiju ar buspironu var uzsākt tad, kad ir pakāpeniski atcelti benzodiazepīni.
- Buspirona lietošanas gadījumā nenovēro atcelšanas simptomus un atkarības rašanos. Tomēr pacienti ar zināmu **tieksmi vai aizdomām uz medikamentozo atkarību** rūpīgi jānovēro.
- Sakarā ar to, ka prettrauksmes darbība sāk parādīties tikai pēc 7-14 dienām un pilnībā trankvilizējošais efekts attīstās apmēram 4 nedēļu laikā, pacientiem ar izteiktu trauksmi terapijas sākumā nepieciešama rūpīga novērošana.
- Pacientiem jāiesaka izvairīties no **alkoholisko dzērienu** lietošanas terapijas laikā ar buspironu.
- Pacientiem ar **laktozes nepanesību**, jo tabletes satur laktozi (katra 5 mg tablete satur 55.7 mg un 10 mg tablete satur 111.4 mg), nepieciešama diētas pielāgošana.
- Sakarā ar to, ka Spitomin satur laktozes monohidrātu, pacienti ar retu iedzimtu galaktozes nepanesību, *Lapp* laktāzes trūkumu vai glikozes-galaktozes malabsorbciju šīs zāles lietot nedrīkst.

#### 4.5 Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Ņemot vērā farmakokinētiskās īpašības (zemu biopieejamību, izteiktu metabolismu aknās, augstu saistību ar olbaltumiem) mijiedarbības starp buspironu un vienlaicīgi lietotām zālēm iespējamība ir liela, tomēr, sakarā ar to, ka buspironam ir liels terapeitiskās darbības platums, farmakokinētiskā mijiedarbība nerada farmakodinamiskas izmaiņas, kas izpaustos klīniski.

- **Monoamīnooksidāzes inhibitori (MAOI):** vienlaicīgi lietojot buspironu ar monoamīnooksidāzes inhibitoriem (moklobemīdu, selegilīnu), var būt paaugstināts asinsspiediens un hipertensiska krīze, tādēļ buspironu nedrīkst lietot vienlaikus ar MAO-inhibitoriem. Spitomin nedrīkst nozīmēt ātrāk kā 14 dienas pēc neatgriezeniskā MAO-inhibitora (piemēram, selegilīna) atcelšanas. Līdzīgi arī terapiju ar moklobemīdu (atgriezenisks MAO-inhibitors) nedrīkst uzsākt ātrāk kā 14 dienas pēc pilnīgas Spitomin atcelšanas. Pēc moklobemīda lietošanas atcelšanas Spitomin var nozīmēt pēc 1 dienas.
- **CYP3A4 inhibitori un induktori:** saskaņā ar pētījumiem in vitro, buspirons galvenokārt ir citohroma P-450 izoenzīma CYP3A4 substrāts. Buspirona vienlaicīga nozīmēšana ar CYP3A4 inhibitoriem (eritromicīnu, intrakonazolu, nefazodonu, diltiazemu, verapamilu un greipfrūtu sulu) var izraisīt zāļu mijiedarbību un paaugstinātu buspirona līmeni plazmā (izteiktu inhibitoru lietošanas gadījumā), tādēļ buspirona deva ir jāsamazina (piemēram, 2.5 mg divas reizes dienā). Spēcīgi CYP3A4 induktori (piemēram, rifampicīns) var ievērojami samazināt buspirona līmeni plazmā un tā farmakodinamiskos efektus.
- **Medikamenti ar izteiktu saistību ar olbaltumiem:** sakarā ar to, ka buspirons izteikti saistās ar olbaltumiem (95%) vienmēr pastāv mijiedarbības iespējamība starp citām aktīvām vielām, kas arī aktīvi saistās ar olbaltumiem. Balstoties uz in vitro pētījumiem, buspirons nespēj izspiest izteikti saistījušos medikamentus (varfarīnu, fenitoīnu, propranololu) no saistības ar olbaltumiem, bet vāji saistītus medikamentus kā digoksīnu spēj izspiest no kompleksa.
- **Cimetidīna** un buspirona vienlaicīga lietošana var izraisīt buspirona  $C_{max}$  paaugstināšanos par 40%, bet AUC netiek izmainīta. Šo medikamentu vienlaicīga lietošana prasa rūpīgu medicīnisku novērošanu.
- **Dizepāma** un buspirona vienlaicīgas lietošanas gadījumā var nedaudz palielināties nordiazepāma līmenis un attīstīties blakusparādības: reiboņi, galvassāpes un slikta dūša.

- **CNS depresanti un alkohols:** buspirona vienlaicīga lietošana ar triazolāmu vai flurazepāmu nepagarina un nepotencē benzodiazepīnu efektus. Ievadīts vienreizējā 20 mg devā, buspirona nepotencē buspirona efektus uz centrālo nervu sistēmu. Ir maza pieredze, vienlaicīgi nozīmējot buspironu ar citiem anksiolītiskiem līdzekļiem vai citām CNS ietekmējošām zālēm (neiroleptiskajiem līdzekļiem, antidepressantiem), tādēļ šajos gadījumos ir nepieciešama rūpīga novērošana.
- **Citi medikamenti:** atbilstošu klīnisko datu trūkuma dēļ buspirona vienlaicīgas lietošanas ar antihipertensīviem līdzekļiem, sirds glikozīdiem, orāliem kontraceptīviem līdzekļiem un pretdiabēta līdzekļiem gadījumā nepieciešama rūpīga novērošana. Mijiedarbībā ar ritonavīru var paaugstināties buspirona koncentrāciju plazmā

#### 4.6 Grūtniecība un zīdīšana

##### Grūtniecība

Sakarā ar atbilstošu kontrolētu klīnisko pētījumu trūkumu buspironu nedrīkst lietot grūtniecības laikā. Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanās laikā ar buspironu jālieto efektīva kontracepcijas metode, jo buspirona drošība grūtniecības laikā nav pētīta.

##### Zīdīšana

Pētījumos ar dzīvniekiem pierādīts, ka buspirona pāriet mātes pienā. Nav veikti pietiekami kontrolēti klīniski pētījumi attiecībā uz buspironu zīdīšanas periodā, tādēļ mātes bērna zīdīšanas periodā to lietot nedrīkst.

#### 4.7 Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Pamatojoties uz klīnisko pētījumu datiem, buspirona monoterapijā pacienta psihomotorās funkcijas neietekmē. Tomēr ārstēšanas sākumā var parādīties pārejošas nevēlamas blakusparādības, tādēļ pacientiem šo tablešu lietošanas laikā jāiesaka nevadīt transportlīdzekļus un neapkalpot mehānismus līdz brīdim, kad viņi ir pilnībā droši par savām psihomotorām funkcijām. Pacienta spēja vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus ir jāizvērtē katrā gadījumā individuāli, balstoties uz viņa/viņas reakciju uz ārstēšanu, kā arī ņemot vērā vienlaicīgi lietotās zāles.

#### 4.8 Nevēlamās blakusparādības

Buspirona kopumā tiek panests labi. Ja blakusparādības parādās, tās normāli novēro ārstēšanas sākumā un parasti, terapiju turpinot, izzūd. Atsevišķos gadījumos ir nepieciešams samazināt devu. Placebo kontrolētos pētījumos vienīgās blakusparādības, kas bija vērojamas ievērojami biežāk, lietojot buspironu nekā placebo, bija reibonis, slikta dūša, galvassāpes, nervozitāte, apreibums un uzbudinājums.

Retāk: dusmas un naidīgums, apjukums, traucēta redze, caureja, sāpes muskuļos un kaulos, nejutīgums, parestēzijas, koordinācijas traucējumi, trīce un izsitumi uz ādas.

3 līdz 4 nedēļu ilgus klīniskos pētījumos apmēram 10% pacientu izstājās sakarā ar nevēlamām blakusparādībām – efekti uz centrālo nervu sistēmu (3.4%): reibonis, bezmiegs, nervozitāte, miegainība, reibums; gastrointestinālā trakta darbības traucējumi (1.2%): slikta dūša; citas nevēlamās blakusparādības: galvassāpes un nogurums tika atzīmētas visbiežāk.

Dažādos atklātos un placebo kontrolētos klīniskos pētījumos nevēlamo blakusparādību sastopamība tika noteikta, izvērtējot datus par apmēram 3000 pacientiem. Sakarā ar to, ka nav atsauces zāļu, attiecības starp nevēlamām blakusparādībām un ārstēšanu vairākos pētījumos nevarēja būt parādītas vienlīdzīgi. Turpmākajā nevēlamo blakusparādību sarakstā norādītas visas blakusparādības, kas varēja būt attiecināmas uz buspirona terapiju. Blakusparādības, par kurām

ziņots vairāk nekā par izolētiem gadījumiem, ir norādītas zemāk, sakārtotas pēc orgānu sistēmas un biežuma.

Blakusparādību sastopamības biežums izteikts sekojoši: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ), nav zināms (no pieejamajiem datiem nav iespējams noteikt).

**Infekcijas un infestācijas:**

Nav zināmi: drudzis.

**Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi:**

Reti: leukopēnija, trombocitopēnija, eozinofīlija.

**Endokrīnās sistēmas traucējumi:**

Reti: galaktoreja un vairogdziedzera darbības traucējumi.

**Vielmaiņas un uztures traucējumi:**

Retāk :anoreksija, palielināta apetīte.

Nav zināmi: ķermeņa masas pieaugums, ķermeņa masas zudums.

**Psihiskie traucējumi:**

Bieži: dīvaini sapņi.

Retāk: pašnāvības domas, halucinācijas, personības izmaiņas, interešu zudums, disociatīvas reakcijas, disforija, bailes, eiforija.

Reti: psihozes, stupors, alkohola atkarība, stostīšanās, klaustrofobija.

**Nervu sistēmas traucējumi:**

Retāk: epilepsijas krampji, akatīzija, patvaļīgas kustības, pagarināts reakcijas laiks, disgeizija, disosmija.

Reti: balss zudums, dārdoņa galvā.

**Acu bojājumi:**

Retāk: konjunktivīts, niezošas acis, acu apsārtums.

Reti: sāpes acīs, fotofobija, paaugstināts intraokulārais spiediens.

**Ausu un labirinta bojājumi:**

Bieži: tinnīts.

Retāk: aizlikts deguns.

Reti: iekšējās auss slimības.

**Sirds funkcijas traucējumi traucējumi:**

Bieži: sāpes krūtīs.

Reti: dekompensēta sirds mazspēja, miokarda infarkts, kardiomiopātija un bradikardija.

**Asinsvadu sistēmas traucējumi:**

Bieži: sinkope, hipotensija, hipertensija.

Reti: cerebrovaskulārie notikumi.

**Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības:**

Bieži: laringīts, aizlikts deguns.

Retāk: sastrēgums krūšu kurvī, hiperventilācija, elpas trūkums.

Reti: deguna asiņošana, žagas.

**Kuņģa zarnu trakta traucējumi:**

Retāk: zarnu asiņošana, kairinātas zarnas sindroms, flatulence, siekalošanās.

Reti: dedzinoša sajūta uz mēles.

**Ādas un zemādas audu bojājumi:**

Retāk: bullas, tūska, sejas pietūkums, pietvīkums, nieze, matu izkrišana, sausa āda, ievainojama āda.

**Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi:**

Retāk: muskuļu krampji, muskuļu rigiditāte, artralģija.

Reti: muskuļu vājums.

**Nieru un urīnizvades sistēmas traucējumi:**

Retāk: urīna plūsmas apstāšanās, dizūrija, bieža urinēšana.

Reti: enuresis nocturna.

**Reproduktīvās sistēmas traucējumi un krūts slimības:**

Retāk: menstruāciju traucējumi, samazināts libido.

Reti: amenoreja, iekaisumi mazajā iegurnī, aizkavēta ejakulācija, impotence.

**Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā:**

Reti: aukstuma nepanesība.

Nav zināmi: nespēks.

**Izmeklējumi:**

Nav zināmi: paaugstināts AsAT un ALAT rādītāji.

## 4.9 Pārdozēšana

Par Spitomin pārdozēšanu liecina slikta dūša, vemšana un citi gastrointestināli simptomi, reibonis, miegainība (pat smagā formā), pacients var zaudēt samaņu un ir mioze.

Ārstēšana: jāveic kuņģa skalošana un simptomātiska ārstēšana. Nav specifiska antidota.

Buspironu nevar izvadīt ar dialīzes palīdzību.

Balstoties uz šī brīža pieredzi, pārdozēšana ar īpaši augstām devām (375 mg vienreizējā iekšķīgā devā) ne vienmēr izraisa smagus simptomus.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1 Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: anksiolītisks līdzeklis, kas pieder pie azaspirodekanediona atvasinājumiem.

ATĶ kods: N05B E01

**Darbības mehānisms:**

Buspirona anksiolītiskās darbības mehānisms, kā arī citu azaspirodekanediona atvasinājumu (piemēram, ipsapirona, gepirona, tandospirona) darbības mehānisms atšķiras no benzodiazepīnu darbības mehānisma. Tie nesaistās ar benzodiazepīnu-GASS-hlora jonu receptoriem, bet gan kā serotonīna 1A (5-HT1A) apakštipa daļējs agonists ietekmē serotonīnerģisko sistēmu. Tā rezultātā

notiek 5-HT apgrozījuma kavēšana un 5-HT neironu uzbudinājuma kavēšana raphe dorsalis kodolos. Buspirons dažādi iedarbojas uz pre- un postsinaptiskiem 5-HT<sub>1A</sub> receptoriem: presinaptiski raphe dorsalis kodolos tas darbojas kā pilnīgs agonists un kavē serotonīnērgisko aktivitāti neironos. Hipokampā buspirons darbojas uz postsinaptiskajiem 5-HT<sub>1A</sub> receptoriem kā daļējs agonists. (Buspirons ir mazāk aktīvs par serotonīnu, kas ir endogēnais agonists). Buspironam ir mēreni izteikta afinitāte pret presinaptiskajiem D<sub>2</sub> receptoriem, bet nav skaidri zināms, vai šī īpašība spēlē lomu prettrauksmes darbībā vai nē. Piesaistoties pie D<sub>2</sub> receptoriem, buspirons lielās devās darbojas gan kā agonists, gan kā antagonists, tomēr šī darbība nekad neizpaužas terapeitisko devu robežās. Sakarā ar to, ka buspirons saistās pie centrālajiem dopamīnreceptoriem, tas var izraisīt neiroleptiskajiem līdzekļiem līdzīgus simptomus (distoniju, pseidoparkinsonismu, akatīziju, tardīvo diskinēziju), tomēr šādi efekti nav novēroti klīniskajos pētījumos. Tomēr nelielai daļai pacientu terapijas sākumā var būt vērojams nemiers, kas norāda vai nu uz dopamīnērgiskajiem procesiem (akatīzija) vai arī uz paaugstinātu centrālo noradrenerģisko aktivitāti. Buspironam nav būtiskas ietekmes uz benzodiazepīnu receptoriem, kā arī nav ietekmes uz GASS saistību. Atšķirībā no benzodiazepīniem buspironam nav miorelaksējošas darbības un pretkrampju darbības, kā arī tā sedatīvā darbība ir izteikti vājāka nekā tipiskajiem anksiolītiskajiem līdzekļiem un tas neietekmē psihomotorās funkcijas. Prettrauksmes aktivitāte buspironam ir apmēram tāda pati kā benzodiazepīniem. Tomēr atšķirībā no benzodiazepīniem buspirona terapijas rezultātā neattīstās pierašana un atkarība, kā arī pēc terapijas pārtraukšanas nav atcelšanas simptomu. Buspirons nepastiprina alkohola izraisīto CNS depresīvo efektu. Buspironam ir pakāpenisks darbības sākums. Terapeitiskais efekts sāk parādīties apmēram ap 7.-14. terapijas dienu, bet maksimālais efekts tiek sasniegts apmēram pēc 4 nedēļu terapijas kursa.

## 5.2 Farmakokinētiskās īpašības

Pēc iekšķīgas lietošanas buspirons ātri un gandrīz pilnībā uzsūcas no kuņģa-zarnu trakta. Tas pakļauts ekstensīvam pirmā loka metabolismam aknās, tādēļ buspirons kopējā asinsritē parādās zemā koncentrācijā un tā variē individuāli.

Biopieejamība ir 4%. Maksimālā koncentrācija plazmā tiek sasniegta 60-90 minūtēs pēc zāļu ieņemšanas. Veseliem brīvprātīgiem buspirons 10-40 mg devas robežās uzrādīja lineāru farmakokinētiku (no devas atkarīgu). Farmakokinētika veciem cilvēkiem ir tāda pati. Pēc vienreizējas 20 mg orālas devas līmenis plazmā ir 1-6 ng/ml robežās. Buspirons 95% apjomā saistās ar olbaltumiem (86% saistītā buspirona piesaistās albumīniem, pārējā daļa piesaistās alfa-1-skābes glikoproteīnam). Buspironu metabolizē CYP3A4 izoenzīmi oksidatīvā metabolisma ceļā. Veidojas dažādi metabolīti. Svarīgākais metabolīts (5-OH-buspirons) ir neaktīvs. Dealkilētais metabolīts (1-pirimidīnīlpiperazīns, 1-PP) ir aktīvs. Tā anksiolītiskā darbība sastāda  $^{1/4-1/5}$  no sākotnējās substances aktivitātes, bet tas plazmā ir lielākā koncentrācijā un eliminācijas pusperiods ir gandrīz divas reizes lielāks nekā buspironam. Pēc vienreizējas <sup>14</sup>C-iezīmēta buspirona ievadīšanas 29-63% radioaktivitātes tika izvadīti ar urīnu 24 stundās, galvenokārt metabolītu veidā. 18-38% tās pašas devas var konstatēt izkārnījumos. Ievadot vienreizēju 10-40 mg devu, sākotnējās substances eliminācijas pusperiods ir 2-3 stundas, bet tā aktīvajam metabolītam – aptuveni 4.8 stundas.

Vienlaicīga buspirona un pārtikas lietošana palēnina buspirona uzsūkšanos, bet, samazinoties pirmscirkulācijas klīrensam (pirmā loka metabolisms), buspirona biopieejamība būtiski pieaug. Lietojot buspironu kopā ar pārtiku, tā AUC palielinās par 84%, kamēr C<sub>max</sub> par 16%.

Līdzsvara koncentrāciju plazmā var sasniegt apmēram 2 dienās pēc atkārtotas ievadīšanas.

Izplatīšanās šķīstamais tilpums ir 5.3 L/kg.

Buspirons izdalās mātes pienā, bet nav datu par to, vai tas šķērso placentu.

Aknu darbības traucējumu gadījumā var sagaidīt paaugstinātu buspirona līmeni plazmā un palielinātu AUC, kā arī eliminācijas pusperiods kļūst garāks. Sakarā ar neizmainītās substances

izdalīšanos žultī, plazmā var parādīties otrreizējs buspirona koncentrācijas pieaugums. Pacientiem ar cirozi jānozīmē mazākas devas vai arī tās pašas devas, bet ar lielākiem intervāliem.

Nieru darbības traucējumu gadījumā buspirona klīrenss var samazināties par 50%. Nieru darbības traucējumu gadījumā buspirona jānozīmē, ievērojot piesardzību un mazākās devās.

Buspirona farmakokinētika veciem cilvēkiem neatšķiras.

### **5.3 Preklīniskie dati par drošību**

Buspirona perorālas LD<sub>50</sub> vērtība (196 mg/kg ķermeņa masas žurkām un 655 mg/kg ķermeņa masas pelēm) ir apmēram 160-550 reizes lielāka nekā cilvēkam ieteiktā terapeitiskā deva. Preklīniskos pētījumos ar žurkām un pelēm buspirona neuzrādīja karcinogēnas īpašības, kā arī pētījumos in vitro un in vivo neatklājās mutagēna darbība. Kancerogenitātes pētījumos ar žurkām un pelēm ir pierādīts, ka buspironam nepiemīt kancerogēnas īpašības.

Ilgtermiņa preklīniskos toksikoloģijas pētījumos tika novērota toksiska ietekme uz hemopoēzi un nieru funkcijām, kā arī kuņģa erozijas/čūlas un tīklenes asinsvadu lieluma izmaiņas.

Reproduktīvās toksicitātes pētījumos ar žurkām un trušiem, kuros tika izmantotas apmēram 30 reizes lielākas ievadāmās devas nekā cilvēku terapeitiskās devas, neatklājās, ka tiktu samazināta fertilitāte, kā arī neatklājās embriotoksiska darbība. Tomēr lielākas devas negatīvi ietekmēja augļa izdzīvošanu, embrionālo un dzimšanas svaru.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1 Palīgvielu saraksts**

Laktozes monohidrāts

Mikrokristāliskā celuloze

Nātrija cietes glikolāts (A tipa)

Magnija stearāts

Koloidālais bezūdens silīcija dioksīds

### **6.2 Nesaderība**

Nav piemērojama.

### **6.3 Uzglabāšanas laiks**

5 gadi.

### **6.4 Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt temperatūrā līdz 30°C.

### **6.5 Iepakojuma veids un saturs**

60 tabletes PA/Al/PVH blisteros, iesaiņotas kartona kārbā.

### **6.6 Norādījumi par sagatavošanu lietošanai un iznīcināšanu**

Nav īpašu prasību.



**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

**EGIS PHARMACEUTICALS PLC.  
1106 Budapest, Kereszturi ut 30-38.  
UNGĀRIJA**

**8. REĢISTRĀCIJAS NUMURS(I)**

Spitomin 5 mg tabletes: 00-0553

Spitomin10 mg tabletes: 00-0554

**9. REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2000. gada jūnijs

**10. TEKSTA PĒDĒJĀS PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**