

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Спитомин 5 мг, таблетки.

Спитомин 10 мг, таблетки.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: буспирон.

Спитомин 5 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 5 мг буспирона (в виде буспирона гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка содержит 55,7 мг лактозы (в виде моногидрата) (см. раздел 4.4).

Спитомин 10 мг, таблетки

Каждая таблетка содержит 10 мг буспирона (в виде буспирона гидрохлорида).

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: каждая таблетка содержит 111,4 мг лактозы (в виде моногидрата) (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ приведен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Таблетки.

Спитомин 5 мг, таблетки

Белые или почти белые, круглые плоские таблетки с фаской, с гравировкой «Е 151» на одной и с риской - на другой стороне; без запаха или со слабым характерным запахом. С помощью риски таблетки можно разделить на две равные дозы.

Спитомин 10 мг, таблетки

Белые или почти белые, круглые плоские таблетки с фаской, с гравировкой «Е 152» на одной и с риской - на другой стороне; без запаха или со слабым характерным запахом.

С помощью риски таблетки можно разделить на две равные дозы.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1 Показания к применению

- Краткосрочное лечение состояний, сопровождающихся тревогой, в основном, генерализованного тревожного расстройства (ГТР).
- Дополнительная терапия депрессивных расстройств (препарат не предназначен для монотерапии депрессии).

4.2 Способ применения и дозы

Режим дозирования

Доза должна подбираться для каждого пациента индивидуально.

Рекомендуемая начальная суточная доза составляет 15 мг; эту дозу можно повышать по 5 мг в сутки каждые 2 или 3 дня. Обычная суточная доза - 20–30 мг в день.

Максимальная однократная доза составляет 30 мг; максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг. Суточную дозу следует разделить на 2–3 приема.

Препарат нельзя назначать *эпизодически* для лечения повседневной тревоги и стресса, поскольку терапевтический эффект препарата Спитомин развивается только после многократного приема и проявляется не ранее, чем через 7–14 дней лечения.

При совместном применении буспирона с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 цитохрома P450 рекомендуется более низкая начальная доза буспирона (5 мг/сут), которую можно постепенно повышать при тщательном медицинском контроле состояния пациента.

Длительность приема

Эффект буспирона развивается в течение 7–14 дней, а для развития полного эффекта необходимо 4 недели. Эффект буспирона при длительном применении (более 4 недель) не изучался. При длительном применении невозможно предсказать его хроническое токсическое воздействие на центральную нервную систему (ЦНС) или другие органы.

Особые группы пациентов:

Пациенты пожилого возраста

На основании имеющихся данных сам по себе пожилой возраст или пол пациента не требует уточнения дозы.

Пациенты с почечной недостаточностью

После однократного назначения пациентам с нарушением функции почек легкой и средней степени (клиренс креатинина (КК) 20–49 мл/мин/1,73 м²) отмечалось незначительное повышение концентрации буспирона в крови без увеличения периода полувыведения ($T_{1/2}$). Таким пациентам буспирон следует назначать с осторожностью, начальная доза составляет 5 мг в сутки. Перед повышением дозы следует тщательно контролировать симптомы и реакцию пациентов на лечение.

Однократное назначение буспирона пациентам с анурией вызывало повышение концентрации его метаболита 1-(2-пиримидинил)-пиперазина (1-PP) в крови, проводимый гемодиализ не оказывал влияния ни на концентрацию буспирона, ни на концентрацию 1-PP. Буспирон не следует назначать пациентам с КК <20 мл/мин/1,73 м², особенно пациентам с анурией вследствие возможного повышения концентрации буспирона или его метаболитов в крови.

Пациенты с печеночной недостаточностью

При нарушении функции печени у препаратов типа буспирона понижается эффект «первого прохождения». После однократного применения у пациентов с циррозом печени наблюдалось повышение максимальной концентрации ($C_{\max}$) неизмененного буспирона и $T_{1/2}$.

При нарушении функции печени препарат следует применять с осторожностью, с индивидуальной титрацией дозы с целью понижения центральных побочных реакций, обусловленных повышением $C_{\max}$ буспирона. Более высокие дозы следует назначать с осторожностью только спустя 4–5 дней после назначения предыдущей дозы.

Дети и подростки

Детям и подросткам до 18 лет препарат противопоказан.

У детей и подростков младше 18 лет, получавших буспирон в течение 6 недель, не подтвердилась эффективность буспилона в дозах, рекомендуемых взрослым для лечения ГТР. У детей и подростков младше 18 лет концентрация буспилона и его активных метаболитов в плазме была выше, чем у взрослых, получавших эквивалентные дозы препарата.

Возможность применения препарата у детей и подростков не установлена, так как безопасность и эффективность буспилона для этой возрастной группы не изучены.

Способ применения

Внутрь.

Прием пищи повышает биодоступность буспилона. Таблетки следует принимать всегда в одно и то же время дня, до или после еды, чтобы избежать значительных колебаний концентрации действующего вещества в плазме крови на протяжении суток.

Сок грейпфрута повышает концентрацию буспилона в плазме крови. Пациентам, принимающим буспирон, следует избегать употребления больших количеств сока грейпфрута.

С помощью разделительной линии таблетки можно разделить на две равные дозы.

4.3 Противопоказания

- гиперчувствительность к буспирону или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1;
- тяжелая почечная недостаточность (скорость клубочковой фильтрации [СКФ] ниже 10 мл/мин, КК <20 мл/мин/1.73 м²);
- тяжелая печеночная недостаточность (класс C по шкале Чайлд-Пью);
- эпилепсия;
- острая интоксикация, вызванная алкоголем, снотворными, анальгетиками, антипсихотическими средствами;
- возраст до 18 лет (безопасность и эффективность буспилона для этой возрастной группы не изучены);
- беременность и подозрение на беременность (см. раздел 4.6);
- период грудного вскармливания (см. раздел 4.6).

4.4 Особые указания и меры предосторожности при применении

Меры предосторожности:

Нарушение функции печени, нарушение функции почек, одновременное применение ингибиторов моноаминоксидазы (МАО) или 14-дневный период после отмены необратимого ингибитора МАО или 1 день после отмены обратимого ингибитора МАО, миастения гравис, закрытоугольная глаукома, лекарственная зависимость.

Особые указания:

Серотониновый синдром

При совместном применении буспилона с бупренорфином может развиваться серотониновый синдром, состояние. Возможно угрожающее жизни. Если совместное применение этих препаратов клинически необходимо, рекомендуется тщательное наблюдение за пациентом, особенно в начале лечения и при повышении дозы.

К симптомам серотонинового синдрома относятся: изменения психического состояния, расстройство (нестабильность) вегетативной нервной системы, нейромышечные нарушения и симптомы со стороны желудочно-кишечного тракта (ЖКТ).

При подозрении на серотониновый синдром целесообразно понизить дозу или отменить лечение. В зависимости от тяжести симптомов.

Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность буспилона для этой возрастной группы не изучены) является противопоказанием.

Одновременное применение буспилона с ингибиторами МАО небезопасно. При совместном применении буспилона с ингибиторами МАО сообщалось о повышении артериального давления (АД), поэтому не рекомендуется совместное применение буспилона с ингибиторами МАО.

Применение препарата требует особой осторожности у пациентов с:

- нарушением функции печени (легкой и умеренной степени тяжести, класс А и В по классификации Чайлд-Пью);
- нарушением функции почек легкой (СКФ >30 мл/мин) и умеренной степени тяжести (СКФ >10-30 мл/мин);
- узкоугольной глаукомой;
- миастенией гравис;
- лекарственной зависимостью.

Буспирон не следует применять в качестве монотерапии для лечения депрессии, так как он может замаскировать клинические симптомы депрессии.

Лекарственная зависимость / злоупотребление наркотиками

На основании экспериментальных данных и клинических исследований было показано, что буспирон не вызывает лекарственной зависимости и не приводит к злоупотреблению. Тем не менее, применение буспилона у пациентов с известной или предполагаемой лекарственной зависимостью требует строгого контроля.

Возможные реакции отмены у пациентов с зависимостью от седативно-снотворных и анксиолитических препаратов

Буспирон не может устранить симптомы отмены бензодиазепинов, так как не обладает перекрестной толерантностью к бензодиазепинам и другим седативно-снотворным препаратам. Если пациента переводят на буспирон после длительной терапии бензодиазепином, то буспирон следует назначать только после завершения периода постепенного снижения дозы бензодиазепина, в особенности у пациентов, хронически принимавших препараты, тормозящие ЦНС.

Токсичность при длительном применении

В связи с тем, что механизм действия буспилона полностью не изучен, невозможно предсказать его хроническое токсическое воздействие на ЦНС или другие органы.

В связи с тем, что эффект буспилона развивается в течение 7–14 дней, а для развития полного эффекта необходимо 4 недели, лечение пациентов с выраженными симптомами тревоги возможно только при тщательном контроле состояния пациента.

Алкоголь

Во время лечения буспироном следует избегать употребления алкогольных напитков, несмотря на отсутствие сообщений о нарушении психомоторной функции, вызванном алкоголем. Отсутствуют данные о совместном применении алкоголя с однократной дозой буспилона, превышающей 20 мг.

Препарат Спитомин таблетки содержат лактозы моногидрат

При планировании диеты следует учитывать, что каждая таблетка препарата Спитомин 5 мг содержит 55,7 мг лактозы моногидрата, а каждая таблетка Спитомин 10 мг – 111,4 мг лактозы моногидрата. Пациенты с редкими наследственными заболеваниями, в том числе с непереносимостью галактозы, полной лактазной недостаточностью и глюкозо-галактозной мальабсорбцией не должны принимать этот препарат.

Препарат Спитомин таблетки содержат натрий

Данный препарат содержит менее 1 ммоль (23 мг) натрия в каждой таблетке, то есть, по сути, не содержит натрия.

4.5 Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие формы взаимодействия

Учитывая фармакокинетические свойства буспирона (низкая биодоступность, интенсивный метаболизм в печени, значительное связывание с белками), имеется высокая вероятность взаимодействия буспирона с совместно применяемыми лекарственными средствами; однако, поскольку буспирон имеет высокий терапевтический индекс, лекарственные взаимодействия не приводят к клинически существенным фармакодинамическим изменениям.

Влияние других лекарственных средств на буспирон

Совместное применение не рекомендуется:

- Ингибиторы МАО: описано повышение АД и возникновение гипертонических кризов после одновременного введения буспирона и препаратов, действующих на МАО; в связи с этим не рекомендуется совместное применение буспирона с ингибиторами МАО. После отмены необратимого ИМАО (например, селегелина) до начала приема препарата Спитомин (и наоборот) должно пройти не менее 14 дней или 1 день после отмены обратимого ингибитора МАО (моклобемида).

- Эритромицин: у здоровых добровольцев при совместном применении буспирона (однократная доза 10 мг) с эритромицином (1,5 г один раз в сутки в течение 4 дней) повышалась концентрация буспирона в плазме крови (C_{max} повышалась в 5 раз, а площадь под фармакокинетической кривой «концентрация-время» (AUC) - в 6 раз). При необходимости совместного применения буспирона с эритромицином рекомендуется низкая доза буспирона (2,5 мг 2 раза в день). Дальнейшее повышение доз обоих препаратов должно проводиться на основании клинической реакции пациента на лечение.

- Итраконазол: у здоровых добровольцев при совместном применении буспирона (однократная доза 10 мг) с итраконазолом (200 мг 1 раз в сутки в течение 4 дней) повышалась концентрация буспирона в плазме крови (C_{max} повышалась в 13 раз, а AUC - в 19 раз). При необходимости совместного применения буспирона с итраконазолом рекомендуется низкая доза буспирона (2,5 мг 1 раз в день). Дальнейшее повышение доз обоих препаратов должно проводиться на основании клинической реакции пациента на лечение.

Совместное применение требует осторожности

- Дилтиазем: у здоровых добровольцев при совместном применении буспирона (однократная доза 10 мг) с дилтиаземом (60 мг 3 раза в сутки) повышалась концентрация буспирона в плазме крови (C_{max} повышалась в 5,3 раза, а AUC - в 4 раза). При совместном применении буспирона с дилтиаземом возможно повышение эффекта и токсичности буспирона. Дальнейшее повышение доз обоих препаратов должно проводиться на основании клинической реакции пациента на лечение.

- Верапамил: у здоровых добровольцев при совместном применении буспирона (однократная доза 10 мг) с верапамилом (80 мг 3 раза в сутки) повышалась концентрация буспирона в плазме крови (C_{max} и AUC повышались в 3,4 раза). При совместном применении буспирона с верапамилом возможно повышение эффекта и токсичности буспирона. Дальнейшее повышение доз обоих препаратов должно проводиться на основании клинической реакции пациента на лечение.

- Рифампицин: рифампицин является сильным индуктором изофермента CYP3A4. Таким образом, у здоровых добровольцев при совместном применении буспилона (однократная доза 30 мг) с рифампицином (600 мг 1 раз в сутки в течение 5 дней) понижалась концентрация буспилона в плазме крови ($C_{\max}$ понижалась на 80%, а AUC – на 90%) и его фармакодинамический эффект.

При совместном применении буспилона с нижеперечисленными препаратами следует учитывать следующие факты

- Селективные ингибиторы обратного захвата серотонина (СИОЗС): совместное применение буспилона с СИОЗС широко изучалось. Несмотря на отсутствие тяжелой токсичности, при совместном применении буспилона с препаратами СИОЗС в редких случаях сообщалось о развитии судорог.

Буспирон следует назначать с осторожностью в комбинации с серотонинергическими препаратами (включая ингибиторы MAO, L-триптофан, триптаны, трамадол, бупренорфин, линезолид, СИОЗС, литий и препараты, содержащие зверобой), так как поступали отдельные сообщения о развитии возможно угрожающего жизни серотонинергического синдрома при комбинировании буспилона с СИОЗС. При подозрении на серотонинергический синдром следует немедленно отменить буспирон и начать поддерживающую симптоматическую терапию.

- Связывание с белками плазмы крови: буспирон хорошо связывается с белками плазмы крови (95%). Исследования *in vitro* показали, что буспирон может вытеснять слабо связанные с белками плазмы крови препараты, например, дигоксин. Клиническая значимость этого свойства буспилона неизвестна.

- Нефазодон: у здоровых добровольцев при совместном применении буспилона (2,5 мг или 5 мг 2 раза в день) с нефазодоном (250 мг 2 раза в день) значительно повышалась концентрация буспилона в плазме крови ($C_{\max}$ повышалась в 20 раз, а AUC - до 50 раз) и статистически достоверно (на 50%) понижалась концентрация его метаболита (1-PP). При назначении 5 мг буспилона 2 раза в день наблюдалось незначительное повышение значения AUC нефазодона (23 %) и его метаболитов – гидроксинефазодона (НО-НЕФ) (17%) и метаклорофенилпиперазина (мХФП) (9%). Также наблюдалось незначительное повышение $C_{\max}$ нефазодона (8%) и НО-НЕФ (11%).

Профиль побочных реакций у лиц, получавших 2,5 мг буспилона 2 раза в день и 250 мг нефазодона 2 раза в день, был сходным с таковым при назначении этих препаратов по отдельности. У лиц, получавших 5 мг буспилона 2 раза в день и нефазодона 250 мг 2 раза в день, наблюдались такие побочные реакции как предобморочное состояние, слабость, головокружение и сонливость. При совместном применении с нефазодоном рекомендуется понизить дозу буспилона. Дальнейшее повышение доз обоих препаратов должно проводиться на основании клинической реакции пациента на лечение.

- Сок грейпфрута: у здоровых добровольцев при совместном применении буспилона (10 мг) с концентрированным соком грейпфрута (200 мл в течение 2-х дней) повышалась концентрация буспилона в плазме крови ($C_{\max}$ повышалась в 4,3 раза, а AUC - в 9,2 раза).

- Другие ингибиторы и индукторы изофермента CYP3A4 цитохрома P450: при совместном применении с мощными ингибиторами изофермента CYP3A4 рекомендуется осторожное назначение низких доз буспилона. При совместном применении с мощными индукторами изофермента CYP3A4, например, с фенobarбиталом, фенитоином, карбамазепином, препаратами, содержащими зверобой, может возникнуть необходимость титрации дозы для поддержания необходимого анксиолитического эффекта буспилона.

- Флувоксамин: при кратковременном совместном применении флувоксамина с буспироном концентрация буспирона в плазме крови повышалась в 2 раза, по сравнению с его применением в монотерапии.
- Тразадон: при совместном применении с тразадонем у некоторых пациентов наблюдалось повышение активности аланинаминотрансферазы в 3–6 раз.
- Циметидин: при совместном применении циметидина и буспирона наблюдалось незначительное повышение концентрации метаболита буспирона 1-PP. В связи с высокой степенью связывания буспирона с белками плазмы крови (95%), следует соблюдать осторожность при совместном назначении буспирона с препаратами, также обладающими высокой степенью связывания с белками плазмы крови.
- Баклофен, лофексидин, набилон, антигистаминные препараты: могут усиливать любой седативный эффект.

Влияние буспирона на другие лекарственные средства

- Диазепам: после добавления буспирона на фоне приема диазепама не наблюдалось статистически значимых изменений фармакокинетики диазепама (C_{max} , AUC, и минимальной концентрации в плазме крови (C_{min})), однако, наблюдалось 15%-е повышение этих параметров для нордиазепама, а также развитие некоторых незначительных побочных эффектов (головокружение, головная боль, тошнота).
- Галоперидол: при совместном применении может повыситься концентрация галоперидола в плазме крови.
- Дигоксин: у человека около 95% буспирона связано с плазменными белками. *In vitro* буспирон не вытесняет другие препараты, прочно связанные с белками плазмы крови, например, варфарин. Однако, *in vivo* буспирон может вытеснять менее прочно связанные препараты, например, дигоксин. Клиническое значение этого эффекта неизвестно.
- Варфарин: сообщалось об удлинении протромбинового времени (ПВ) после добавления буспирона на фоне терапии варфарином.
- Вещества, угнетающие ЦНС, и алкоголь: совместное введение буспирона с триазоламом или флуразепамом не увеличивает длительность или эффект этих бензодиазепинов. После однократной дозы 20 мг буспирона его эффекты на ЦНС не усиливаются. Опыт совместного применения буспирона и других анксиолитиков или других средств, действующих на ЦНС (например, нейролептиков и антидепрессантов), недостаточен. Поэтому в таких случаях необходимо тщательное медицинское наблюдение.
- Другие лекарственные средства: из-за недостаточности соответствующих клинических данных совместное применение буспирона с гипотензивными препаратами, сердечными гликозидами, пероральными контрацептивами и противодиабетическими средствами возможно лишь в условиях тщательного медицинского наблюдения.

4.6 Фертильность, беременность и лактация

Беременность

Ввиду отсутствия данных надлежащим образом контролируемых клинических исследований, из соображений безопасности следует избегать применения буспирона во время беременности. Эффект буспирона на родовую деятельность и роды неизвестен.

Лактация

Неизвестно, выделяется ли буспирон или его метаболиты в грудное молоко. Перед началом применения буспилона у кормящих матерей следует принять решение либо о прекращении грудного вскармливания, либо об отмене лечения буспироном учитывая либо пользу для ребенка (грудное вскармливание без приема препарата), либо пользу лечения для матери.

Фертильность

Данные отсутствуют.

4.7 Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Необходимо воздержаться от управления транспортными средствами и работы с механизмами.

4.8 Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Буспирон обычно хорошо переносится. Нежелательные реакции, если они наблюдаются, обычно возникают в начале курса лечения и при дальнейшем приеме препарата исчезают. В некоторых случаях необходимо снижение дозы.

При применении буспилона может развиваться головокружение, тошнота, головная боль, возбудимость, предобморочное состояние, возбуждение и потливость/влажность кожи.

Табличное резюме нежелательных реакций

Частота возникновения нежелательных реакций приводится в соответствии с терминами, рекомендуемыми MedDRA, и определяется с использованием следующих условных обозначений: очень часто ($\geq 1/10$); часто (от $\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечасто (от $\geq 1/1000$ до $< 1/100$); редко (от $\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1000$); очень редко ($< 1/10\ 000$); неизвестно (невозможно оценить по имеющимся данным).

Классы системы органов, MedDRA	Очень часто	Часто	Редко	Очень редко
Психические нарушения		нервозность, бессонница, нарушение концентрации внимания, депрессия, спутанность сознания, нарушения сна, раздражительность		психотическое состояние, галлюцинации, деперсонализация, аффективные расстройства

Нарушения со стороны нервной системы	голово-кружение*, головная боль сонливость	парестезия, нарушение координации движений, тремор		серотониновый синдром, судороги, экстрапирамидные расстройства, ригидность по типу зубчатого колеса, дискинезия, дистония, синкопе, амнезия, атаксия, паркинсонизм, акатизия, синдром беспокойных ног, беспокойство
Нарушения со стороны органа зрения		нечеткость зрения		туннельное зрение
Нарушения со стороны органа слуха и лабиринта		звон в ушах		
Нарушения со стороны сердца		тахикардия, боль в грудной клетке		
Нарушения со стороны дыхательной системы, органов грудной клетки и средостения		заложенный нос, боль в глотке и гортани		
Желудочно-кишечные нарушения		тошнота, боль в животе, сухость во рту диарея, запор, рвота		
Нарушения со стороны кожи и подкожных тканей		холодный пот, кожная сыпь	ангионевротический отек, экхимозы, крапивница	

Нарушения со стороны мышечной, скелетной и соединительной ткани		костно-мышечная боль		
Нарушения со стороны почек и мочевыводящих путей				задержка мочи
Нарушения со стороны репродуктивной системы и молочных желез				галакторея
Общие нарушения и реакции в месте введения		утомляемость		

* головокружение включает предобморочное состояние

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза – риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств – членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, г. Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<https://www.roszdravnadzor.gov.ru/>

Республика Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, пер. Товарищеский, 2а

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении»

Телефон: +375 (17) 242-00-29

Факс: +375 (17) 242-00-29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт: <http://www.rceth.by>

Республика Армения

«Научный Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий им. академика Э. Габриеляна» АОЗТ

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: (+374 60)83-00-73, (+374 10)23-08-96, (+374 10)23-16-82

Электронная почта: vigilance@pharm.am

Сайт: <http://www.pharm.am>

4.9 Передозировка

Симптомы: у здоровых добровольцев максимально переносимая доза составляла 375 мг/день.

При приближении к максимальной дозе наиболее часто наблюдаемыми симптомами являются: симптомы со стороны ЖКТ, тошнота, рвота, расстройство желудка, головная боль, головокружение, сонливость, шум в ушах, двигательное беспокойство, миоз.

Также сообщалось о нетяжелой брадикардии и гипотензии.

После применения препарата в терапевтических дозах наблюдались экстрапирамидные симптомы. В редких случаях могут развиваться конвульсии.

Лечение: необходимо как можно скорее провести промывание желудка и назначить симптоматическую и поддерживающую терапию. Если пациенту оказывается помощь в течение 1 часа после проглатывания препарата в количестве, превышающем 5 мг/кг, то целесообразно применение активированного угля. Специфический антидот неизвестен, диализ неэффективен. Следует подозревать одновременный прием нескольких препаратов.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: психотропные препараты; анксиолитики; производные азаспиродекандиона

Код АТХ: N05BE01

Механизм действия

Механизм анксиолитического эффекта буспирона и других производных азаспиродекандиона (например, ипсапирона, гепирона, тандоспирона) полностью не известен. Он отличен от механизма действия бензодиазепинов. Он не действует на бензодиазепин-ГАМК-хлорид-ионофорный рецепторный комплекс; однако, будучи частичным агонистом 5-HT_{1a} рецепторов, его действие основано на модуляции серотониновой системы. Первоначально он тормозит обмен серотонина и снижает активность серотонинергических нейронов в дорсальных ядрах шва. Буспирон оказывает различное влияние на пресинаптические и постсинаптические 5-HT_{1a} рецепторы: как полный агонист буспирон снижает функции (даун-регуляция) пресинаптических 5-HT_{1a} рецепторов в дорсальных ядрах шва и активизирует обмен серотонина. На уровне

постсинаптических 5-HT_{1a} рецепторов гиппокампа буспирон действует как частичный агонист.

Буспирон менее активен, чем серотонин - эндогенный полный агонист. Буспирон обладает также умеренным сродством к пресинаптическим D₂-рецепторам, хотя и не ясно, играет ли это свойство какую-либо роль в анксиолитическом эффекте. При связывании с D₂-рецепторами высокие дозы буспирона могут вызвать как агонистические, так и антагонистические эффекты, которые, однако, никогда не наблюдаются в терапевтическом диапазоне доз.

Фармакодинамические эффекты

Благодаря связыванию с центральными дофаминергическими рецепторами буспирон может вызывать симптомы, напоминающие нейролептические (дистония, псевдопаркинсонизм, акатизия, поздняя дискинезия), однако, такие эффекты в клинических исследованиях не зарегистрированы. Несмотря на это иногда вскоре после начала курса лечения у небольшой части пациентов наблюдается беспокойство, которое может быть проявлением продофаминового эффекта (акатизия) или повышения центральной норадреналиновой активности. Буспирон не оказывает существенного эффекта на бензодиазепиновые рецепторы и не влияет на связывание гамма-аминомасляной кислоты (ГАМК).

В отличие от бензодиазепинов буспирон не обладает миорелаксантами или противосудорожными свойствами, а его седативный эффект значительно слабее эффекта типичных анксиолитиков и не нарушает психомоторные функции. По анксиолитической активности буспирон примерно аналогичен эффекту бензодиазепинов. Однако в отличие от бензодиазепинов буспирон не вызывает толерантности и зависимости, а после завершения курса лечения не развиваются симптомы отмены. Буспирон не потенцирует вызванную алкоголем депрессию ЦНС.

Действие буспирона развивается постепенно. Терапевтический эффект начинает проявляться между 7-м и 14-м днями терапии, а максимальный эффект достигается только примерно через 4 недели после начала лечения.

5.2 Фармакокинетические свойства

Абсорбция

После приема внутрь буспирон быстро и почти полностью всасывается из ЖКТ. Буспирон подвергается интенсивному метаболизму первого прохождения через печень. Поэтому неизмененное вещество обнаруживается в системном кровотоке в небольшой концентрации, которая имеет значительные индивидуальные различия. Биодоступность составляет 4%. С_{max} достигается через 60–90 минут после приема препарата. У здоровых добровольцев буспирон имел линейную (пропорциональную дозе) фармакокинетику после приема 10–40 мг. Аналогичные фармакокинетические параметры обнаружены у пожилых пациентов. После однократного приема внутрь 20 мг препарата его концентрация в плазме крови составляет от 1 до 6 нг/мл.

Одновременный прием пищи замедляет всасывание буспирона, но, благодаря снижению предсистемного клиренса (эффект первого прохождения), при этом значительно повышается биодоступность буспирона. После приема с пищей значение AUC буспирона повышается на 84%, а его С_{max} повышается на 16%. После многократного приема стационарная концентрация буспирона в плазме крови достигается в течение 2 дней.

Распределение

Примерно 95% буспирона связывается с белками плазмы крови (86% - с альбумином плазмы, остальная часть - с α_1 -кислым гликопротеином). Кажущийся объем распределения (V_d) 5,3 л/кг.

Биотрансформация

Буспирон подвергается окислительному метаболизму, в основном, с участием изоферментов CYP3A4 цитохрома P450. Образуются различные гидроксилированные метаболиты. Основной метаболит (5-ОН-буспирон) неактивен. Деалкилированный метаболит 1-PP активен. Его анксиолитическая активность в 4–5 раз ниже, чем у исходного вещества, но его концентрация в плазме крови выше и $T_{1/2}$ приблизительно в 2 раза продолжительнее, чем у буспирона.

Элиминация

После однократного введения ^{14}C -меченого буспирона 29–63% радиоактивности выделяется почками в течение 24 часов, в основном в форме метаболитов. Примерно 18–38% введенной дозы выводится через кишечник. После однократного приема 10–40 мг $T_{1/2}$ исходного вещества составляет примерно 2–3 часа, а $T_{1/2}$ активного метаболита равен 4,8 часа.

Буспирон выделяется в грудное молоко, однако, данные по прохождению через плаценту отсутствуют.

Линейность/нелинейность

У здоровых добровольцев буспирон имел линейную (пропорциональную дозе) фармакокинетику после приема 10–40 мг.

Особые группы пациентов

Почечная недостаточность

При почечной недостаточности клиренс буспирона может снижаться на 50%. При почечной недостаточности буспирон следует назначать с осторожностью и в сниженных дозах (см. раздел 4.2).

Печеночная недостаточность

Повышенная концентрация буспирона в плазме и значения AUC, а также удлинение $T_{1/2}$ могут наблюдаться при нарушении функции печени. В связи с выделением неизмененного вещества в желчь возможен второй пик концентрации буспирона в плазме крови. Пациентам с циррозом печени следует назначать препарат в более низких дозах или в тех же дозах с удлиненными интервалами между приемами (см. раздел 4.2)

Лица пожилого возраста

Фармакокинетика буспирона у пожилых пациентов не изменяется.

Дети

В таблице приводятся повышения значений $C_{\max}$ и AUC в равновесном состоянии у детей в возрасте от 6 до 12 лет в сравнении со взрослыми после приема указанных доз буспирона:

Доза	$C_{\max}$	AUC
7,5 мг 2 раза в день	2,9 x	1,8 x
15 мг 2 раза в день	2,1 x	1,5 x

В изученном дозном интервале значения $C_{\max}$ и AUC активного метаболита буспирона 1-PP у детей были примерно в два раза выше, чем у взрослых.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ ХАРАКТЕРИСТИКИ

6.1 Перечень вспомогательных веществ

лактозы моногидрат
микрокристаллическая целлюлоза
натрия карбоксиметилкрахмал (тип А)
магния стеарат
кремния диоксид коллоидный безводный.

6.2 Несовместимость

Не применимо.

6.3 Срок годности (срок хранения)

5 лет.

6.4 Особые меры предосторожности при хранении

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С.

6.5 Характер и содержание первичной упаковки

По 10 таблеток в блистере из комбинированной пленки «cold» (ОПА / алюминиевая фольга / ПВХ)//алюминиевая фольга. 6 блистеров (60 таблеток) в картонной пачке вместе с листком-вкладышем.

6.6 Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата или работы с ним

Особые требования отсутствуют.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Венгрия
ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС»
1106 Будапешт, ул. Керестури 30–38
Телефон: (+36–1) 803–5555
Электронная почта: mailbox@egis.hu

7.1 Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация
ООО «ЭГИС-РУС»
121552, г. Москва, ул. Ярцевская, д.19, блок В, этаж 13
Тел: +7 (495) 363-39-66
Электронная почта: pharmacovigilance@egis.ru

Республика Беларусь

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» (Венгрия) в Республике Беларусь

220053, г. Минск, пер. Ермака, д. 6А.

Телефон: (017) 380-00-80, (017) 227-35-51, (017) 227-35-52.

Факс: (017) 227-35-53.

Электронная почта: info@egis.by

Республика Армения

Представительство ЗАО «Фармацевтический завод ЭГИС» в Республике Армения

0010, г. Ереван, ул. Анрапетутян, дом 67, 4 этаж.

Телефон: +374-10-574686.

Электронная почта: info@egis.am

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации:

10. ДАТА ПЕРЕСМОТРА ТЕКСТА

Общая характеристика лекарственного препарата Спитомин доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <https://eec.eaeunion.org>

V_0002