

ИНСТРУКЦИЯ
по медицинскому применению препарата
СПИТОМИН®

Регистрационный номер : _____

Торговое название препарата: СПИТОМИН®

Международное непатентованное название: буспирон

Лекарственная форма: таблетки

Состав: По 5 мг или 10 мг буспилона гидрохлорида в каждой таблетке. Вспомогательные вещества: лактозы моногидрат (55,7 мг в таблетках по 5 мг и 111,4 мг в таблетках по 10 мг), целлюлоза микрокристаллическая, натрия карбоксиметилкрахмал, магния стеарат, кремния диоксид коллоидный безводный

Описание: Таблетки 5 мг: Белые или почти белые, круглые плоские таблетки с фаской, с гравировкой «E 151» на одной и с риской - на другой стороне; без запаха или со слабым характерным запахом.

Таблетки 10 мг: Белые или почти белые, круглые плоские таблетки с фаской, с гравировкой «E 152» на одной и с риской - на другой стороне; без запаха или со слабым характерным запахом.

ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

Фармакотерапевтическая группа: анксиолитическое средство (транквилизатор).

Код АТХ: N05B E01

Фармакодинамика

Анксиолитическое (транквилизирующее) средство небензодиазепинового ряда, оказывает также антидепрессивное действие. В отличие от классических анксиолитиков, не обладает противозипелептическим, седативным, снотворным и миорелаксирующим эффектами.

Механизм действия связан с влиянием буспилона на серотонинергическую и дофаминергическую системы. Селективно блокирует пресинаптические дофаминовые рецепторы и повышает скорость возбуждения дофаминовых нейронов среднего мозга. Кроме того, буспирон является селективным частичным агонистом 5-HT_{1A}-серотониновых рецепторов. Буспирон не оказывает существенного эффекта на бензодиазепиновые рецепторы и не влияет на связывание ГАМК, не обладает отрицательным влиянием на психомоторные функции, не вызывает толерантности, лекарственной зависимости и синдрома "отмены". Не потенцирует действие алкоголя. По анксиолитической активности буспирон примерно равен бензодиазепинам.

Терапевтический эффект развивается постепенно и отмечается через 7-14 дней от начала лечения, максимальный эффект регистрируется через 4 нед.

Фармакокинетика

После приема внутрь буспирон быстро и почти полностью абсорбируется из желудочно-кишечного тракта. 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 %. Максимальная концентрация в плазме крови 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 уровни в плазме крови составляют от 1 до 6 нг/мл. Примерно 95% буспилона связывается с белками плазмы крови (86% с альбумином плазмы, остальная часть с α_1 -кислым гликопротеином). Буспирон подвергается окислительному метаболизму в



основном с участием изоферментов СУР3А4. Образуются различные гидроксированные метаболиты. Основной метаболит (5-ОН-буспирон) не активен. Деалкилированный метаболит (1-(2-пиримидинил)-пиперазин, 1-PP) активен. Его анксиолитическая активность в 4 - 5 раз ниже чем у исходного вещества, но его уровень в плазме крови выше и период полувыведения приблизительно в 2 раза продолжительнее, чем у буспилона. После однократного введения ^{14}C -меченого буспилона 29-63 % радиоактивности выделяется с мочой в течение 24 часов, в основном в форме метаболитов. Примерно 18-38 % введенной дозы выводится с калом. После однократного приема 10 - 40 мг период полувыведения исходного вещества составляет примерно 2 - 3 часа, а период полувыведения активного метаболита равен 4,8 часа.

Одновременный прием пищи замедляет всасывание буспилона, но благодаря снижения досистемного клиренса (эффект первого прохождения) при этом значительно повышается биодоступность буспилона. После приема с пищей значение AUC буспилона повышается на 84%, а его C_{max} повышается на 16%.

Равновесная концентрация в плазме крови может быть достигнута примерно через 2 дня после начала регулярного приема.

Кажущийся объем распределения составляет 5,3 л/кг.

Буспирон выделяется в грудное молоко, однако данные по плацентарной передаче отсутствуют. Повышенные уровни буспилона в плазме и значения AUC, а также удлинение периода полувыведения могут наблюдаться при нарушении функции печени. В связи с выделением неизмененного вещества в желчь, возможен второй пик концентрации буспилона в плазме крови. Пациентам с циррозом печени следует назначать препарат в более низких дозах или в тех же дозах с удлиненными интервалами.

При почечной недостаточности клиренс буспилона может снижаться на 50%. При почечной недостаточности буспирон следует назначать с осторожностью и в сниженных дозах.

Фармакокинетика буспилона у пожилых пациентов не изменена.

Показания к применению

- Генерализованное тревожное расстройство (ГТР).
- Паническое расстройство.
- Синдром вегетативной дисфункции.
- Алкогольный абстинентный синдром (в качестве вспомогательной терапии)
- Вспомогательная терапия депрессивных расстройств (препарат не назначается для монотерапии депрессии).

Противопоказания

- Повышенная чувствительность к любому компоненту препарата.
- Тяжелая почечная недостаточность (СКФ ниже 10 мл/мин).
- Тяжелая печеночная недостаточность (ПВ более 18 секунд).
- Одновременное применение ингибиторов MAO или 14-дневный период после отмены необратимого ингибитора MAO или 1 день после отмены обратимого ингибитора MAO.
- Глаукома
- Миастения
- Возраст до 18 лет (безопасность и эффективность буспилона для этой возрастной группы не доказаны).
- Лактация
- Беременность или подозрение на беременность

С осторожностью: цирроз печени, почечная недостаточность (см. раздел «Особые указания»).

Беременность и период лактации

Ввиду отсутствия надлежащим образом контролируемых данных клинических исследований, применение буспирона во время беременности возможно только в том случае, когда польза от препарата оправдывает возможные риски. Женщинам детородного возраста во время курса лечения буспироном следует применять адекватные методы контрацепции, поскольку безопасность буспирона при беременности не доказана.

Буспирон выделяется в грудное молоко. Достаточные данные клинических исследований применения буспирона в периоде грудного вскармливания отсутствуют, поэтому кормящим матерям не рекомендуется принимать этот препарат.

Способ применения и дозы

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

Препарат нельзя принимать *этиодически* для лечения тревоги, поскольку терапевтический эффект препарата Спитомин развивается только после многократного приема и проявляется не ранее чем через 7 - 14 дней лечения.

Доза должна подбираться для каждого пациента индивидуально. Рекомендуемая доза - 15 мг; ее можно повышать по 5 мг в сутки каждые 2 или 3 дня. Суточную дозу следует разделить на 2 -3 приема. Обычная суточная доза 20 - 30 мг в день. Максимальная однократная доза составляет 30 мг; максимальная суточная доза не должна превышать 60 мг.

Особые группы:

Пожилые больные: Сам по себе пожилой возраст не требует уточнения дозы, поскольку фармакокинетика буспирона не претерпевает возрастных изменений.

Нарушение функции почек: При нарушении функции почек препарат следует применять с осторожностью и в сниженных дозах.

Нарушение функции печени: При нарушении функции печени препарат следует применять с осторожностью и в сниженных дозах, для чего уменьшают отдельные дозы или увеличивают интервал между дозами.

Побочные эффекты

Буспирон обычно хорошо переносится. Побочные эффекты, если они наблюдаются, обычно возникают в начале курса лечения и затем исчезают, несмотря на продолжение приема препарата. В некоторых случаях необходимо снижение дозы.

Частые побочные эффекты - при частоте 1/100, нечастые при частоте от 1/100 до 1/1000 и редкие при частоте менее 1/1000 (во многих случаях при отсутствии препарата сравнения связь нежелательных эффектов с приемом препарата не могла быть доказана).

Сердечно-сосудистая система:

Частые: боль в груди.

Нечастые: обморок, гипотония, гипертония.

Редкие: нарушения мозгового кровообращения, декомпенсация сердечной недостаточности, инфаркт миокарда, миокардиопатия, брадикардия.

Центральная нервная система:

Частые: головокружение, головная боль, повышенная нервная возбудимость, нарушения сна.

Нечастые: дисфорические реакции, деперсонализация, дисфория, повышенная чувствительность к шуму, эйфория, гиперкинезы, страх, апатия, галлюцинации, спутанность сознания, удлинение времени реакции, суицидальные мысли, эпилептические припадки, парестезии, нарушение координации движений, тремор.



Редкие: клаустрофобия, непереносимость холода, ступор, заикание, экстрапирамидные расстройства, психотические расстройства.

Офтальмологические и оториноларингологические:

Частые: шум в ушах, ларингит, отек слизистой носа.

Нечастые: нечеткость зрения, зуд в глазах, покраснение глаз, конъюнктивит, нарушение вкусовых и обонятельных ощущений.

Редкие: нарушения внутреннего уха, боль в глазах, фотофобия, повышение внутриглазного давления.

Эндокринные:

Редкие: галакторея и поражение щитовидной железы.

Желудочно-кишечные:

Нечастые: тошнота, метеоризм, анорексия, повышение аппетита, слюнотечение, кишечное кровотечение.

Редкие: диарея, жжение в языке.

Мочеполовая система:

Нечастые: дизурические расстройства (в том числе учащенное мочеиспускание, задержка мочеиспускания), нарушения менструального цикла, снижение полового влечения.

Редкие: аменорея, воспаление тазовых органов, ночное недержание мочи, задержка эякуляции, импотенция.

Опорно-двигательный аппарат:

Нечастые: мышечные спазмы, ригидность мышц, артралгия.

Редкие: мышечная слабость.

Со стороны органов дыхания:

Нечастые: гипервентиляция, нехватка воздуха, ощущение тяжести в груди.

Редкие: носовое кровотечение.

Кожа:

Нечастые: отек, зуд, приливы, выпадение волос, сухость кожи, отек лица, ранимость кожи, сыпь.

Другие: увеличение веса тела, лихорадка, снижение веса тела, боль в мышцах и костях.

Редкие: злоупотребление алкоголем, потеря голоса, шум в ушах, икота.

Изменения лабораторных показателей:

Нечастые: Повышение уровней АЛТ и АСТ сыворотки крови.

Редкие: эозинофилия, лейкопения, тромбоцитопения.

Передозировка

Симптомы: желудочно-кишечные нарушения, тошнота, рвота, головокружение и сонливость (также при тяжелых формах), угнетение сознания различной степени тяжести.

Лечение: Промывание желудка и симптоматическая терапия. Специфический антидот не известен, диализ неэффективен..

Имеющийся к настоящему времени опыт свидетельствует о том, что даже крайне высокие дозы (однократный прием внутрь 375 мг) не обязательно вызывает тяжелые симптомы.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействий

Учитывая фармакокинетические свойства препарата (низкая биодоступность, интенсивный метаболизм в печени, высокое связывание с белками), имеется высокая вероятность взаимодействия буспилона с одновременно вводимыми лекарственными средствами; однако поскольку буспирон имеет значительную терапевтическую широту, фармакокинетические взаимодействия не приводят к клинически существенным фармакодинамическим изменениям.



- **Ингибиторы моноаминоксидазы (ИМАО):** Описано повышение артериального давления и возникновение гипертонических кризов после одновременного введения буспирона и препаратов, действующих на моноаминоксидазу (моклобемид, селегилин); в связи с этим буспирон нельзя сочетать с ИМАО. После отмены необратимого ИМАО (например, селегилина) до начала введения препарата Спитомин (и наоборот) должно пройти не менее 14 недель. Аналогичным образом, должно пройти не менее 14 дней после отмены препарата Спитомин до начала введения моклобемида (обратимый ИМАО). Однако Спитомин можно давать через 1 день после отмены моклобемида.
- **Ингибиторы и индукторы СYP3A4:** Исследования *in vitro* показали, что буспирон в основном метаболизируется изоферментами СYP3A4 цитохрома Р-450. Одновременное введение буспирона и ингибиторов СYP3A4 (эритромицина, итраконазола, нефазодона, дилтиазема, верапамила и грейпфрутового сока) может привести к лекарственным взаимодействиям, а при введении сильного ингибитора также повысить уровень буспирона в плазме крови; поэтому необходимо снижение дозы буспирона (например, до 2,5 мг 2 раза в день). Сильные индукторы СYP3A4 (например, рифампицин) могут значительно снизить уровни буспирона в плазме крови и ослабить его фармакодинамические эффекты.
- **Препараты, сильно связываемые белком** Поскольку буспирон сильно связывается с белком (95%), постоянно существует вероятность взаимодействия с другими белково-связанными активными веществами. Исследования *in vitro* показали, что буспирон не может вытеснять из белков сильно связанные препараты (варфарин, фенитоин, пропранолол), но может замещать слабо связанные препараты, например, дигоксин.
- При совместном введении **Циметидина** и буспирона C_{\max} буспирона возрастает на 40%, а его АUC не изменяется. Совместное введение этих препаратов требует тщательного медицинского наблюдения.
- При совместном введении **диазепама** и буспирона уровень нордиазепама несколько повышается и могут возникнуть побочные эффекты: системное головокружение, головная боль, тошнота.
- **Вещества, угнетающие ЦНС, и алкоголь:** Совместное введение буспирона с триазоламом или флуразепамом не увеличивает длительность или силу эффекта 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 антигипертензивными препаратами, сердечными гликозидами, пероральными контрацептивами и противодиабетическими средствами возможно лишь в условиях тщательного медицинского наблюдения.

Особые указания и меры предосторожности во время применения.

- **Печеночная недостаточность:** Буспирон подвергается интенсивному метаболизму в печени. Однократное введение 30 мг пациентам с циррозом печени повышает уровни буспирона плазмы крови и увеличивает АUC с удлинением продолжительности полувыведения препарата. В связи с выделением неизмененного вещества в желчь, возможен второй пик концентрации буспирона в плазме крови. Препарат противопоказан больным с тяжелой печеночной недостаточностью. Пациентам с циррозом печени следует назначать препарат в более низких дозах или в тех же дозах с удлинёнными интервалами.



- **Почечная недостаточность:** При умеренной или тяжелой почечной недостаточности клиренс буспилона может снижаться на 50%. Препарат противопоказан больным с тяжелой почечной недостаточностью при СКФ менее 10 мл/мин. При легкой (СКФ более 30 мл/мин) и умеренной (СКФ 10 - 30 мл/мин) почечной недостаточности буспирон давать можно, однако при этом следует соблюдать осторожность и назначать сниженные дозы.
- **Пожилые пациенты:** Пожилой возраст сам по себе не требует уточнения дозы, однако рекомендуется соблюдение осторожности (например, в связи с возможным снижением функции почек и/или печени и повышенной вероятности возникновения побочных эффектов). Пациентам следует назначать низшие возможные эффективные дозы, а в случае повышения дозы следует устанавливать тщательное наблюдение за пациентом.
- Применение препарата требует особой осторожности у больных **прямоугольной глаукомой и миастенией.**
- В случае **непереносимости лактозы** при составлении диеты следует учитывать содержание лактозы в таблетках (55,7 мг в таблетках по 5 мг и 111,4 мг в таблетках по 10 мг).
- Пациентам следует рекомендовать не употреблять в пищу **грейпфруты** и не пить грейпфрутовый сок в значительных количествах, т.к. эти продукты могут повысить уровень буспилона в плазме крови и привести к увеличению частоты или тяжести побочных эффектов.
- **Перевод пациентов с бензодиазепинов на буспирон:** Буспирон не может устранить симптомы отмены бензодиазепинов. Если пациента переводят на буспирон после длительной бензодиазепиновой терапии, буспирон следует давать только после завершения периода постепенного снижения дозы бензодиазепинов.
- Буспирон не вызывает пристрастия к препарату, однако его введение пациентам с установленной или подозреваемой **предрасположенностью к лекарственной зависимости** требует тщательного медицинского контроля.
- **Поскольку анксиолитический эффект проявляется после 7 - 14 дней приема препарата,** а полный терапевтический эффект развивается примерно за 4 недели, пациенты с сильной тревогой нуждаются в тщательном медицинском наблюдении в начальном периоде терапии.
- На протяжении всего курса лечения буспироном следует избегать употребления **алкогольных напитков.**

Влияние на способность вождения транспортных средств и управления механизмами

Результаты клинических исследований показали, что монотерапия буспироном не влияет на показатели психомоторной деятельности пациентов. Несмотря на это, в начале курса лечения возможны преходящие нежелательные эффекты, в связи с чем пациентов следует предупреждать о том, что вождение транспортных средств и управление механизмами возможно только при полной уверенности пациента в своих психомоторных функциях. Способность пациента управлять транспортными средствами и механизмами следует определять индивидуально в зависимости от реакции пациента на лечение и применения сопутствующей терапии.

Форма выпуска

Таблетки 5 и 10 мг. По 10 таблеток расфасованы в блистер из ПА/Ал/ПВДХ/Ал. 6 блистеров (60 таблеток) в картонной пачке вместе с инструкцией по применению.

Срок хранения

5 лет. Не использовать после истечения срока годности, указанного на упаковке.



Условия хранения

Хранить в защищенном от света месте при температуре не выше 30 °С, в недоступном для детей месте.

Условия отпуска из аптек

По рецепту

Производитель: Фармацевтический завод ЭГИС А.О.
1106 Будапешт, ул. Керестури, 30-38 ВЕНГРИЯ
Телефон: (36-1)265-5555 Факс: (36-1)265-5529
Представительство АО Фармацевтический завод ЭГИС в России
г. Москва, ул. Красная Пресня д. 1-7, телефон: (495) 363-39-66

И.о. директора ИДКЭЛС



С.В.Буданов

Представитель фирмы:

ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЙ ЗАВОД "ЭГИС" Акционерное Общество
Будапешт - Венгрия

Е.В.Творогова