

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1. ΕΜΠΟΡΙΚΗ ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Norbal® (Υδροχλωρική βουσπιρόνη)

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ & ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ σε δραστικά συστατικά

Buspirone hydrochloride

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Δισκία

4. ΚΛΙΝΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Η Υδροχλωρική Βουσπιρόνη ενδείκνυται για την αντιμετώπιση των συμπτωμάτων της διαταραχής του γενικευμένου άγχους

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη αρχική ημερήσια δόση είναι 5mg 2 ή 3 φορές ημερησίως. Για την επίτευξη μιας άριστης θεραπευτικής ανταπόκρισης η δοσολογία μπορεί να αυξάνεται κάθε 2 ή 3 ημέρες κατά 5mg ημερησίως, κατά τις απαιτήσεις. Η μέγιστη ημερήσια δόση δεν πρέπει να υπερβαίνει τα 45 mg. Στους περισσότερους ασθενείς, περιλαμβανομένων των ηλικιωμένων, η άριστη θεραπευτική ανταπόκριση επιτυγχάνεται με προσαρμογή της δοσολογίας σε συνολική ημερήσια δόση 20-30mg χορηγούμενη σε 2 έως 3 διαιρεμένες δόσεις.

Η τροφή αυξάνει την βιοδιαθεσιμότητα της βουσπιρόνης. Η βουσπιρόνη πρέπει να λαμβάνεται την ίδια ώρα κάθε μέρα και σταθερά με ή χωρίς τροφή. Ο χυμός γκρέιπ-φρουτ αυξάνει τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βουσπιρόνης. Οι ασθενείς που λαμβάνουν βουσπιρόνη θα πρέπει να αποφεύγουν να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπ-φρουτ.

Η δόση θα πρέπει να ελαττώνεται σε περιπτώσεις ήπιας νεφρικής ή ηπατικής ανεπάρκειας.

Παιδιατρική χρήση: Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα της Υδροχλωρικής Βουσπιρόνης δεν έχει προσδιορισθεί σε άτομα ηλικίας κάτω των 18 ετών.

4.3 Αντενδείξεις

Η Υδροχλωρική Βουσπιρόνη αντενδείκνυται σε ασθενείς υπερευαίσθητους στην υδροχλωρική βουσπιρόνη και ή σε κάποιο από τα αδρανή συστατικά του.

Η Υδροχλωρική Βουσπιρόνη δεν πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με σοβαρή έκπτωση της νεφρικής (κάθαρσης κρεατινίνης ≤ 20 ml/min) ή της ηπατικής λειτουργίας

Η Υδροχλωρική Βουσπιρόνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε ασθενείς με ιστορικό επιληπτικών σπασμών.

Δεν χορηγείται σε παιδιά ηλικίας κάτω των 18 ετών.

4.4 Ιδιαίτερες προειδοποιήσεις και ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη χρήση

Η ταυτόχρονη αγωγή με αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (ΜΑΟΙ) μπορεί να προκαλέσει αύξηση της αρτηριακής πίεσης. Επομένως συνιστάται να μην χορηγείται η βουσπιρόνη μαζί με ΜΑΟΙ.

Επειδή η Υδροχλωρική Βουσπιρόνη δεν εμφανίζει διασταυρούμενη ανοχή με τις βενζοδιαζεπίνες και άλλα συνήθη κατασταλτικά/υπνωτικά φάρμακα, δεν θα προλάβει το στερητικό σύνδρομο που συχνά παρατηρείται με την διακοπή της θεραπείας με αυτά τα φάρμακα. Επομένως πριν από την έναρξη της θεραπείας με βουσπιρόνη συνιστάται η βαθμιαία διακοπή αυτών των φαρμάκων ιδιαίτερα για τους ασθενείς που χρησιμοποιούν χρονίως ένα κατασταλτικό του ΚΝΣ.

Η βαθμιαία ελάττωση και διακοπή των βενδοζιαζεπίνων μπορεί να επικαλύπτεται για μερικές εβδομάδες με θεραπεία με βουσπιρόνη σε ασθενείς που έχουν ανάγκη συνεχούς θεραπείας. Η βουσπιρόνη δεν θα πρέπει βεβαίως να χρησιμοποιείται για αποτοξίνωση ασθενών με εξάρτηση στις βενζοδιαζεπίνες.

Κατά την μακρόχρονο αγωγή, οι ανεπιθύμητες ενέργειες από το ΚΝΣ ή σε άλλα οργανικά συστήματα είναι άγνωστες.

Μελέτες δείχνουν ότι η βουσπιρόνη έχει περιορισμένη κατασταλτική δράση. Οι επιδράσεις στο ΚΝΣ σε κάθε ασθενή εξατομικευμένα, μπορεί να μην είναι προβλέψιμες. Επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση οχημάτων ή κατά τον χειρισμό μηχανημάτων, μέχρις ότου να είναι βέβαιοι ότι η αγωγή με βουσπιρόνη δεν τους επηρεάζει αρνητικά. Αν και μελέτες αλληλεπίδρασης της βουσπιρόνης με οινόπνευμα δείχνουν ότι η υδροχλωρική βουσπιρόνη δεν αυξάνει την έκπτωση που προκαλεί το οινόπνευμα στην κινητική και πνευματική δραστηριότητα, φρόνιμο είναι να αποφεύγεται ταυτόχρονη χρήση οινόπνευματος και βουσπιρόνης.

Οι ελεγχόμενες μελέτες της Υδροχλωρικής Βουσπιρόνης έχουν χρονικά περιορισθεί στον ένα μήνα. Εάν η αγωγή συνεχιστεί πέραν αυτού του ορίου θα πρέπει να γίνεται τακτική επανεκτίμηση της αποτελεσματικότητας και ανάγκης συνεχίσεως της θεραπείας.

Φαρμακευτική κατάχρηση και εξάρτηση

Δεν έχει αποδειχθεί ότι η βουσπιρόνη προκαλεί φυσική ή ψυχική εξάρτηση ούτε φαίνεται να προκαλέσει ανοχή. Επειδή όμως είναι δύσκολο να προβλεφθεί ακριβώς από πειραματικά δεδομένα η αντίδραση των ασθενών σε ένα φάρμακο που δρα στο ΚΝΣ και η κατάχρηση του, θα πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό κατάχρησης ψυχοφαρμάκων.

Επειδή, για ένα φάρμακο που δρα στο Κεντρικό Νευρικό Σύστημα είναι δύσκολο να προβλεφθεί από τα δεδομένα η έκταση που μπορεί αυτό το φάρμακο να μη χρησιμοποιηθεί σύμφωνα με τις οδηγίες και / ή να γίνει κατάχρηση τούτου, οι θεράποντες ιατροί θα πρέπει να αξιολογούν με προσοχή τυχόν ιστορικό κατάχρησης φαρμακευτικών ουσιών και να παρακολουθούν στενά αυτούς τους ασθενείς εξετάζοντας τους για ενδείξεις κακής χρήσης ή κατάχρησης της βουσπιρόνης (π.χ. ανάπτυξη ανοχής, αύξηση της δοσολογίας, συμπεριφορά ενδεικτική στέρησης του φαρμάκου).

Ηλικιωμένοι

Τα μέχρι σήμερα δεδομένα δεν τεκμηριώνουν μια αλλαγή της δοσολογίας με βάση την ηλικία ή το φύλλο του ασθενή (βλ. και Δοσολογία)

4.5. Αλληλεπιδράσεις με άλλα φάρμακα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Η ταυτόχρονη χρήση της βουσπιρόνης με άλλα φάρμακα που δρουν στο ΚΝΣ θα πρέπει να γίνεται με προσοχή

Αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης:

Έχει αναφερθεί αύξηση της αρτηριακής πίεσης σε ασθενείς που ελάμβαναν βουσπιρόνη και αναστολείς της μονοαμινοξειδάσης (Βλέπε ιδιαίτερες προειδοποιήσεις).

Εκλεκτικοί αναστολείς επαναπρόσληψης της σεροτονίνης:

Δεν έχουν υπάρξει σημαντικά προβλήματα ασφάλειας στην κλινική πρακτική σε ασθενείς που ελάμβαναν βουσπιρόνη και αντικαταθλιπτικά τύπου εκλεκτικών αναστολέων επαναπρόσληψης της σεροτονίνης (SSRI), αν και έχουν υπάρξει σπάνιες αναφορές σπασμών.

Αλοπεριδόλη: Σε μια μελέτη σε υγιείς εθελοντές, η ταυτόχρονη χορήγηση βουσπιρόνης και αλοπεριδόλης προκάλεσε αυξημένες συγκεντρώσεις αλοπεριδόλης στον ορό. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση.

Τραζοδόνη: Έχει αναφερθεί ότι η ταυτόχρονη χρήση υδροχλωρικής τραζοδόνης και βουσπιρόνης μπορεί να προκαλέσει 3 μέχρι 6 φορές αυξήσεις της SGPT (ALT) σε μερικού ασθενείς. Σε μια μελέτη όπου έγινε προσπάθεια επανάληψης αυτού του ευρήματος, δεν επιβεβαιώθηκε αλληλεπίδραση στις ηπατικές τρανσαμινάσες.

Διαζεπάμη: Μετά την προσθήκη βουσπιρόνης στην αγωγή με διαζεπάμη, δεν παρατηρήθηκαν στατιστικά σημαντικές διαφορές στις φαρμακοκινητικές παραμέτρους (C_{max}, AUC και C_{min}) σε σταθεροποιημένη κατάσταση της διαζεπάμης αλλά αυξήσεις κατά περίπου 15% εμφανίσθηκαν για την νορδιαζεπάμη, και μικρής σημασίας κλινικές ανεπιθύμητες ενέργειες (ζάλη, πονοκέφαλος και ναυτία) παρατηρήθηκαν. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση.

Σύνδεση με τις πρωτεΐνες :

Η βουσπιρόνη δεν εκτοπίζει από τις πρωτεΐνες του ορού φάρμακα που συνδέονται ισχυρά με αυτές όπως η φανουτοΐνη, η προπρανολόλη και η βαρφαρίνη. Ωστόσο υπάρχουν σπάνιες αναφορές αύξησης του χρόνου προθρομβίνης, όταν προστέθηκε βουσπιρόνη στο σχήμα αγωγής ασθενών, που ελάμβαναν βαρφαρίνη. In vitro η βουσπιρόνη μπορεί να απομακρύνει λιγότερο ισχυρά συνδεδεμένα φάρμακα, όπως η διγοξίνη, της οποίας τα επίπεδα στο πλάσμα πρέπει να μετρώνται κατά τη συγχορήγηση με βουσπιρόνη.

Θεραπευτικά επίπεδα ακετυλοσαλικυλικού οξέος, δεσιπραμίνης, διαζεπάμης, φλουροζεπάμης, ιβουπροφένης, προπρανολόνης, θειοριδαζίνης και τουλβουταμίδης επιδρούν πολύ περιορισμένα στην έκταση σύνεσης της βουσπιρόνης με τις πρωτεΐνες του πλάσματος.

Χρήση με οινόπνευμα:

Η υδροχλωρική βουσπιρόνη δεν ενισχύει σημαντικά τις κατασταλτικές επιδράσεις του οινοπνεύματος. Σε συγκριτικές μελέτες με υγιείς εθελοντές η υδροχλωρική Βουσπιρόνη δεν ενίσχυσε την ψυχοκινητική έκπτωση που προκαλείται από το οινόπνευμα σε αντίθεση με την διαζεπάμη ή την λοραζεπάμη. Βέβαια είναι φρόνιμο να αποφεύγεται η χρήση οινοπνεύματος όταν λαμβάνεται η υδροχλωρική βουσπιρόνη.

Ενδεχόμενες αλληλεπιδράσεις με Φάρμακα που αναστέλλουν το κυτόχρωμα P450 3A4(CYP3A4):

Έχει αποδειχθεί in vitro ότι η βουσπιρόνη μεταβολίζεται από το CYP3A4. Αυτό είναι σύμφωνο με την αλληλεπίδραση που παρατηρείται μεταξύ βουσπιρόνης και ερυθρομυκίνης, ιπρακοναζόλης ή νεφαδοζόνης, φάρμακα τα οποία αναστέλλουν αυτό το ισοένζυμο. Συνεπώς εάν η βουσπιρόνη πρέπει να χρησιμοποιηθεί σε συνδυασμό με ένα δραστικό αναστολέα του CYP3A4, συνιστάται χαμηλότερη δόση βουσπιρόνης. Ακολουθώς ρυθμίσεις των δόσεων και για τα δύο φάρμακα θα πρέπει να γίνονται ανάλογα με την κλινική ανταπόκριση.

Νεφαζοδόνη: Η συγχορήγηση βουσπιρόνης (2,5mg ή 5mg 2 φορές την ημέρα) και νεφαζοδόνης (250 mg δύο φορές την ημέρα) σε υγιείς εθελοντές, οδήγησε σε αυξήσεις των συγκεντρώσεων της βουσπιρόνης στο πλάσμα (αυξήσεις μέχρι 20 φορές της C_{max} και 50 φορές της AUC) και στατιστικά σημαντικές μειώσεις (περίπου 50 %) των συγκεντρώσεων στο πλάσμα του μεταβολίτη της βουσπιρόνης, 1-πυριμιδινιλοπιπεραζίνης. Με δόσεις 5 mg δύο φορές την ημέρα βουσπιρόνης παρατηρήθηκαν μικρές αυξήσεις στην AUC της νεφαζοδόνης (23%) και των μεταβολιτών της υδροξυνεφαζοδόνης (HO-NEF)(17%) και M_{cpp} (9%). Μικρές αυξήσεις στη C_{max} παρατηρήθηκαν για την νεφαζοδόνη (8%) και για ο μεταβολίτη της HO-NEF (11%).

Το φάσμα των ανεπιθύμητων ενεργειών των ασθενών που λαμβάνουν βουσπιρόνη 2,5 mg δύο φορές την ημέρα και νεφαζοδόνη 250 mg δύο φορές την ημέρα ήταν παρόμοιο με εκείνο των ασθενών που ελάμβαναν μεμονωμένα τα δύο αυτά φάρμακα. Ασθενείς που έλαβαν βουσπιρόνη 5 mg δύο φορές την ημέρα και νεφαζοδόνη 350 mg δύο φορές την ημέρα, παρουσίασαν ανεπιθύμητες ενέργειες όπως αίσθημα κενής κεφαλής εξασθένιση, ζάλη και υπνηλία. Δεν

συνιστάται η συγχορήγηση.

Αν θα πρέπει η βουσπιρόνη και η νεφαζοδόνη να χορηγηθούν σε συνδυασμό συνιστάται η δόση της βουσπιρόνης να είναι χαμηλότερη (π.χ. 2,5 mg δύο φορές την ημέρα). Περαιτέρω ρυθμίσεις των δόσεων και για τα δύο φάρμακα θα πρέπει να στηρίζονται στην κλινική ανταπόκριση.

Ερυθρομυκίνη: η συγχορήγηση βουσπιρόνης (10 mg σαν εφ'άπαξ δόση) και ερυθρομυκίνης (1,5 g/ημέρα για 4 ημέρες) σε υγιείς εθελοντές αύξησε τις συγκεντρώσεις της βουσπιρόνης στο πλάσμα (αυξήσεις 5 φορές στην C_{max} και 6 φορές στην AUC). Αυτές οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις συνοδεύτηκαν από μια αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών, που έχουν αποδοθεί στην βουσπιρόνη. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.

Αν θα πρέπει η βουσπιρόνη και η ερυθρομυκίνη να χορηγηθούν σε συνδυασμό συνιστάται μια χαμηλότερη δόση βουσπιρόνης (π.χ 2,5 mg δύο φορές την ημέρα.) Περαιτέρω δοσολογικές ρυθμίσεις και για τα δύο φάρμακα θα πρέπει να στηρίζονται στην κλινική ανταπόκριση.

Ιπρακοναζόλη: Η συγχορήγηση βουσπιρόνης (10 mg σαν εφ'άπαξ δόση) και ιπρακοναζόλης (200 mg/ημέρα για 4 ημέρες) σε υγιείς εθελοντές αύξησε τις συγκεντρώσεις της βουσπιρόνης στο πλάσμα (αυξήσεις 13 φορές στη C_{max} και 19 φορές στην AUC). Αυτές οι φαρμακοκινητικές αλληλεπιδράσεις συνοδεύτηκαν από μια αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών που έχουν αποδοθεί στην βουσπιρόνη. Δεν συνιστάται η συγχορήγηση.

Αν θα πρέπει η βουσπιρόνη και η ιπρακοναζόλη να χορηγηθούν σε συνδυασμό συνιστάται μια χαμηλότερη δόση βουσπιρόνης (π.χ. 2,5 mg μια φορά την ημέρα). Περαιτέρω ρυθμίσεις στη δοσολογία και για τα δύο φάρμακα θα πρέπει να στηρίζονται στη κλινική ανταπόκριση.

Διλτιαζέμη: Σε μια μελέτη με εννέα υγιείς εθελοντές, η χορήγηση βουσπιρόνης (10 mg σαν μια εφ'άπαξ δόση) με διλτιαζέμη (60 mg τρεις φορές την ημέρα) αύξησε τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βουσπιρόνης. Οι τιμές AUC και C_{max} της βουσπιρόνης αυξήθηκαν κατά 5,3 φορές και 4 φορές αντιστοίχως.

Είναι πιθανό να παρουσιασθεί ενισχυμένη δράση και αυξημένη τοξικότητα της βουσπιρόνης όταν χορηγείται μαζί με διλτιαζέμη. Συμπληρωματικές ρυθμίσεις της δόσης και για τα δύο φάρμακα θα πρέπει να στηρίζονται στην κλινική ανταπόκριση. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση.

Βεραπαμίλη: Σε μια μελέτη με εννέα υγιείς εθελοντές, η χορήγηση βουσπιρόνης (10 mg ως εφ'άπαξ δόση) με βεραπαμίλη (80 mg τρεις φορές ημερησίως) αύξησε τις συγκεντρώσεις της βουσπιρόνης στο πλάσμα. Οι τιμές της AUC και της C_{max} της βουσπιρόνης αυξήθηκαν κατά 3,4 φορές. Είναι πιθανό να παρουσιασθεί ενισχυμένη δράση και αυξημένη τοξικότητα της βουσπιρόνης όταν χορηγείται μαζί με βεραπαμίλη. Συμπληρωματικές ρυθμίσεις της δόσης και για τα δύο φάρμακα θα πρέπει να στηρίζονται στην κλινική ανταπόκριση. Απαιτείται προσοχή κατά τη συγχορήγηση.

Ριφαμπικίνη: Σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές, η συγχορήγηση της

βουσπιρόνης (30 mg ως εφάπαξ δόση) με ριφαμπικίνη (600 mg / ημερησίως για 5 ημέρες) ελάττωσε τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα (μείωση της C_{max} κατά 89,6%) και την φαρμακοδυναμική δράση της βουσπιρόνης.

Χυμός γκρέιπ-φρουτ: Σε μια μελέτη με υγιείς εθελοντές η χορήγηση της βουσπιρόνης (10mg ως εφάπαξ δόση) με γκρέιπ-φρουτ διπλής δύναμης (double-strength) (200 ml διπλής δύναμης τρεις φορές την ημέρα για 2 ημέρες) αύξησε τις συγκεντρώσεις στο πλάσμα της βουσπιρόνης (αύξηση της C_{max} κατά 4,3 φορές και αύξηση της AUC κατά 9,2 φορές). Στους ασθενείς που λαμβάνουν βουσπιρόνη θα πρέπει να δίδεται η συμβουλή να αποφεύγουν να καταναλώνουν μεγάλες ποσότητες χυμού γκρέιπ-φρουτ (βλέπε Δοσολογία και Χορήγηση).

Άλλοι Αναστολείς και Επαγωγείς του CYP 3A4 : Ουσίες που αναστέλλουν το CYP3A4 όπως η κετοконаζόλη ή η ριτοναβίρη μπορεί να αναστείλουν τον μεταβολισμό της βουσπιρόνης και να αυξήσουν τις συγκεντρώσεις της βουσπιρόνης στο πλάσμα ενώ ουσίες οι οποίες επάγουν το CYP3A4 όπως η δεξαμεθαζόνη, ή μερικά αντιεπιληπτικά (φαϊνυτοΐνη, φαινοβαρβιτάλη, καρβαμαζεπίνη), μπορεί να αυξήσει το ποσοστό του μεταβολισμού της βουσπιρόνης. Συνεπώς όταν η βουσπιρόνη χορηγείται μαζί με ένα ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 συνιστάται να χορηγείται με προσοχή μια χαμηλή δόση βουσπιρόνης. Όταν η βουσπιρόνη χρησιμοποιείται μαζί με ένα ισχυρό επαγωγό του CYP3A4 ίσως είναι απαραίτητη μια ρύθμιση της δοσολογίας της βουσπιρόνης για να διατηρηθεί η αγχολυτική της δράσης.

Σιμετιδίνη: Η συγχορήγηση της βουσπιρόνης με σιμετιδίνη βρέθηκε να αυξάνει την C_{max} κατά 41% και την T_{max} κατά 2 φορές της βουσπιρόνης αλλά είχε ελάχιστη δράση στην AUC της βουσπιρόνης.

Αλληλεπιδράσεις στις εργαστηριακές δοκιμασίες

Η βουσπιρόνη δεν φαίνεται να επηρεάζει τις συνήθεις εργαστηριακές δοκιμασίες.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Χρήση κατά την κύηση:

Κύηση: Δεν παρατηρήθηκε διαταραχή της γονιμότητας ούτε βλάβη του εμβρύου σε μελέτες αναπαραγωγής που έγιναν σε αρουραίους και κουνέλια, με δόσεις βουσπιρόνης περίπου 30 φορές μεγαλύτερες από την μέγιστη συνιστώμενη δόση για τον άνθρωπο. Επειδή η ασφάλεια της βουσπιρόνης στον άνθρωπο κατά την εγκυμοσύνη δεν έχει επιβεβαιωθεί η χρήση της κατά την διάρκεια της καλό είναι να αποφεύγεται και επιτρέπεται να αρχίσει ή να συνεχισθεί μόνο εάν κρίνεται απολύτως απαραίτητη και το αναμενόμενο όφελος αντισταθμίζει τον ενδεχόμενο κίνδυνο.

Τοκετός: η επίδραση της Υδροχλωρικής βουσπιρόνης στον τοκετό είναι άγνωστη.

Χρήση κατά τη διάρκεια της γαλουχίας

Σε αρουραίους η βουσπιρόνη και οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο γάλα. Η

έκταση της απέκκρισης της Υδροχλωρικής Βουσπιρόνης ή των μεταβολιτών στο μητρικό γάλα δεν είναι γνωστή. Επομένως η βουσπιρόνη επιτρέπεται να χορηγείται σε γυναίκες που θηλάζουν μόνο εάν το αναμενόμενο όφελος για την μητέρα αντισταθμίζει τους ενδεχόμενους κινδύνους στο βρέφος.

4.7 Επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Μελέτες δείχνουν ότι η βουσπιρόνη έχει περιορισμένη κατασταλτική δράση. Οι επιδράσεις στο ΚΝΣ σε κάθε ασθενή εξατομικευμένα μπορεί να μην είναι προβλέψιμες. Επομένως οι ασθενείς θα πρέπει να είναι προσεκτικοί κατά την οδήγηση οχημάτων ή κατά των χειρισμό μηχανημάτων μέχρις ότου να είναι βέβαιοι ότι η αγωγή με την βουσπιρόνη δεν τους επηρεάζει αρνητικά.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες με την βουσπιρόνη παρατηρούνται γενικώς κατά την αρχή τις θεραπείας και συνήθως υποχωρούν με την συνέχισή της θεραπείας ή και με ελαττωμένες δόσεις. Κατά την σύγκριση ασθενών που ελάμβαναν βουσπιρόνη με ασθενείς που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο οι ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίσθηκαν με σημαντικά μεγαλύτερη συχνότητα ($p \leq 0,10$) στην ομάδα των ασθενών με βουσπιρόνη σε σύγκριση με την ομάδα ασθενών με εικονικό φάρμακο ήταν ζάλη, κεφαλαλγία, νευρικότητα, αίσθημα κενής κεφαλής, ναυτία, διέγερση και εφίδρωση.

Ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της αγωγής

Το 10% περίπου από 2.200 ασθενείς με άγχος που συμμετείχαν σε κλινικές μελέτες διάρκειας 3-4 εβδομάδων για την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου πριν την κυκλοφορία του, διέκοψαν την αγωγή λόγω κάποιου ανεπιθύμητου συμβάντος. Τα συνηθέστερα συμβάντα που προκάλεσαν διακοπή της αγωγής περιελάμβαναν διαταραχές του κεντρικού νευρικού συστήματος (3,4%) κυρίως ζάλη, αϋπνία, νευρικότητα, υπνηλία και καρηβαρία, διαταραχές του γαστρεντερικού (1,2%) κυρίως ναυτία και διάφορες διαταραχές (1,1%) κυρίως κεφαλαλγία και αίσθημα κόπωσης.

Πριν την κυκλοφορία του φαρμάκου - Όλες οι μελέτες-

Αυτή η παράγραφος αναφέρει όλες τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάσθηκαν σε συχνότητα 1% ή μεγαλύτερη σε 3004 ασθενείς που ευρίσκονται στο δοσολογικό εύρος (π.χ. η ημερήσια δόση της βουσπιρόνης κυμαίνονταν μεταξύ 10 και 30 mg για το 70 % ασθενών που μελετήθηκαν και για τους οποίους τα δεδομένα ασφαλείας συγκεντρώθηκαν συστηματικά.

Οι καταστάσεις και η διάρκεια έκθεσης στη βουσπιρόνη κυμαίνονταν σημαντικά περιλαμβανομένων μελετών καθώς ελεγχόμενων καθώς επίσης και εμπειρία σε ανοικτές και μη ελεγχόμενες κλινικές μελέτες.

**ΑΝΕΠΙΘΥΜΗΤΕΣ ΕΝΕΡΓΕΙΕΣ ΠΟΥ ΑΝΑΦΕΡΘΗΚΑΝ ΚΑΤΑ ΤΗΝ
ΑΞΙΟΛΟΓΗΣΗ ΠΡΙΝ ΤΗΝ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑ**

Σύστημα σώματος	No=3004	
	#	%
Καρδιαγγειακό σύστημα		
Ταχυκαρδία / αίσθημα	72	2,4
προκάρδιων παλμών	38	1,3
Θωρακικός πόνος		
Κεντρικό νευρικό σύστημα		
Ζάλη	392	13,5
Υπνηλία	307	10,2
Νευρική / έξαψη	217	7,2
Αίσθημα κενής κεφαλής	197	6,6
Αϋπνία	191	6,4
Μειωμένη συγκέντρωση / Μη	82	2,7
φυσιολογικές σκέψεις	60	2,0
Κατάθλιψη	52	1,7
Σύγχυση	43	1,4
Διαταραγμένα όνειρα	36	1,2
Θυμός / εχθρικότητα		
Οφθαλμοί και ΩΡΛ		
Θάμβος όρασης	65	2,2
Ρινική συμφόρηση	34	1,1
Πονόλαιμος	32	1,1
Εμβοές	30	1,0
Γαστρεντερικό		
Ναυτία	294	9,8
Κοιλιακή δυσφορία	145	4,8
Ξηροστομία	111	3,7
Διάρροια	106	3,5
Δυσκοιλιότητα	58	1,9
Έμετος	55	1,8
Μυοσκελετικό		
Μυοσκελετικά άλγη/πόννοι	77	2,6
Νευρολογικό	131	4,4
Παραίσθησία / αιμωδία	58	1,9
Ασυνέργεια	35	1,2
Τρόμος		
Νευρολογικό	131	4,4
Παραίσθησία / αιμωδία	58	1,9
Ασυνέργεια	35	1,2
Τρόμος		
Δέρμα	34	1,1
Εξάνθημα		
Διάφορες	340	11,3

Κεφαλαλγία	239		8,0
Κόπωση /αδυναμία	72	2,4	
Εφίδρωση			

- Ο πίνακας αυτός περιλαμβάνει μόνο τις ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάστηκαν σε συχνότητα 1% ή μεγαλύτερη

Αυθόρμητες αναφορές

Αν και οι συνθήκες και η διάρκεια της αγωγής ποικίλουν πολύ, και η αιτιολογική σχέση της βουσπιρόνης με τις ανεπιθύμητες ενέργειες δεν μπορεί πάντοτε να προσδιορισθεί, αυθόρμητες αναφορές ανεπιθύμητων ενεργειών, περιλαμβάνουν σπάνιες περιπτώσεις (συχνότητα μικρότερη από 1:10000) συμβαμάτων όπως:

Γενικά : αλλεργικές αντιδράσεις, περιλαμβάνονται η κνίδωση, οι εκχυμώσεις και το αγγειοίδημα.

Κεντρικό Νευρικό Σύστημα / Νευρολογικές : Εξωπυραμιδικά συμπτώματα, περιλαμβανομένης της δυσκινησίας (οξεία ή όψιμη), δυστονικές αντιδράσεις και διακεκομμένη ακαμψία (σημείο τροχού). Αποπροσωποποίηση, συναισθηματική αστάθεια, παραισθήσεις, ψύχωση, αταξία και σπασμοί.

Παροδική δυσκολία στην ανάκληση της μνήμης, σύνδρομο σεροτονίνης.

Διαφορές: λιποθυμικό επεισόδιο, κατακράτηση ούρων, γαλακτόρροια.

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν είναι γνωστό συγκεκριμένο αντίδοτο για την Υδροχλωρική βουσπιρόνη. Η βουσπιρόνη δεν απομακρύνεται με την αιμοκάθαρση. Ο μεταβολίτης 1-PP απομακρύνεται μερικά με την αιμοκάθαρση. Γενικά μέτρα αντιμετώπισης συμπτωμάτων και υποστήριξης πρέπει να χρησιμοποιούνται μαζί με άμεση γαστρική πλύση. Η αναπνοή, ο σφυγμός και η αρτηριακή πίεση θα πρέπει να ελέγχονται, όπως σε κάθε περίπτωση υπερδοσολογίας με κάποιο φάρμακο. Η μέγιστη ανεκτή δόση σε υγιείς άνδρες εθελοντές ήταν 375 mg ημερησίως. Καθώς προσεγγιζόταν η μέγιστη δόση, συμπτώματα που παρατηρήθηκαν περισσότερο συχνά ήταν: ναυτία, έμετος, ζάλη, υπνηλία, μύση, και γαστρική δυσφορία.

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

Κωδικός ATC : N05DE01

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Η Υδροχλωρική Βουσπιρόνη είναι το πρώτο μιας ομάδας αγχολυτικών φαρμάκων της αζαπιρόνης τα οποία δεν συγγενεύουν χημικά ή φαρμακολογικά με τις βενζοδιαζεπίνες, τα βαρβιτουρικά ή άλλους γνωστούς ψυχοτρόπους παράγοντες.

Η Υδροχλωρική Βουσπιρόνη όπως έχει δειχθεί διαθέτει εκλεκτική αγχολυτική δράση. Η Υδροχλωρική Βουσπιρόνη απαλλάσσει από το άγχος έχει περιορισμένη κατασταλτική δράση ή μυοχαλαρωτική επίδραση και δεν προκαλεί ελάττωση της διανοητικής ετοιμότητας. Σε ελεγχόμενες μελέτες και ειδικές μελέτες της ψυχοκινητικής λειτουργίας δεν υπήρξε σημαντική διαφορά στην εμφάνιση καταστολής (υπνηλία και / ή κόπωση) ή ψυχοκινητικής έκπτωσης (περιλαμβανομένης της ικανότητας οδήγησης αυτοκινήτων) μεταξύ των ασθενών που ελάμβαναν βουσπιρόνη και αυτών που ελάμβαναν εικονικό φάρμακο.

Ο μηχανισμός δράσης της Υδροχλωρικής Βουσπιρόνης διαφέρει από εκείνο των βενζοδιαζεπινών. Βέβαια οι λεπτομέρειες του μηχανισμού της αγχολυτικής της δράση στον άνθρωπο παραμένει να διευκρινισθούν. Προκλινικές μελέτες *in vitro* έδειξαν ότι η βουσπιρόνη συνδέεται ισχυρά με τους υποδοχείς της σεροτονίνης (5-HT_{1A}). Η βουσπιρόνη όταν δοκιμάζεται σε προκλινικά πρότυπα δεν φαίνεται να αλληλεπιδρά άμεσα *in vitro* με τους υποδοχείς των βενζοδιαζεπινών και του GABA. Μελέτες υποστηρίζουν ότι η βουσπιρόνη μπορεί να έχει έμμεση επίδραση σε άλλα συστήματα νευροδιαβιβαστών, περιλαμβανομένων των υποδοχέων των βενζοδιαζεπινών του GABA και της δοπαμίνης. Σε σχέση με τη δοπαμίνη η βουσπιρόνη φαίνεται να ενεργεί σαν προσυναπτικός δοπαμινεργικός ανταγωνιστής.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση : Η βουσπιρόνη απορροφάται γρήγορα και υφίσταται εκτενή μεταβολισμό πρώτης διόδου. Μέγιστες συγκεντρώσεις ορού επιτυγχάνονται 60 έως 90 λεπτά μετά την λήψη. Οι συγκεντρώσεις στο πλάσμα σχετίζονται γραμμικά με τη δόση. Μετά από επανειλημμένη χορήγηση, σταθεροποιημένη κατάσταση επιτυγχάνεται μέσα σε 2 μέρες. Μετά την επίτευξη σταθερών επιπέδων η συγκέντρωση της βουσπιρόνης στο πλάσμα δεν αλλάζει σημαντικά με τη χρόνια χορήγηση.

Επίδραση της τροφής: Η επίδραση της τροφής στην βιοδιαθεσιμότητα της βουσπιρόνης μελετήθηκε σε 8 άτομα. Τα άτομα αυτά έλαβαν 20 mg δόσης με ή χωρίς τροφή. Οι τιμές των AUC και των C_{max} της αμετάβλητης βουσπιρόνης αυξήθηκαν κατά 84% και 116% αντιστοίχως. Η ολική ποσότητα της ανοσοδραστικής βουσπιρόνης δεν άλλαξε. Αυτό υποδεικνύει ότι η τροφή μπορεί να μειώνει την έκταση της προσυστηματικής κάθαρσης της βουσπιρόνης.

Δεύσμευση με τις πρωτεΐνες: Στον άνθρωπο η Υδροχλωρική Βουσπιρόνη συνδέεται κατά 95% με τις πρωτεΐνες του πλάσματος. Άλλα φάρμακα που συνδέονται ισχυρά με τις πρωτεΐνες π.χ. φαινυτοΐνη, προπρανολόλη και βαρφαρίνη, δεν αντικαθίστανται από την βουσπιρόνη στη σύνδεση τους με τις πρωτεΐνες του πλάσματος *in vitro* σε κλινικώς ανάλογες συγκεντρώσεις βουσπιρόνης.

Βιομετατροπή: Η βουσπιρόνη μεταβολίζεται στο ήπαρ με οξειδωση η οποία έχει αποδειχθεί *in vitro* ότι γίνεται με την παρέμβαση του κυτοχρώματος P4503A4 (CYP3A4), παράγοντας πολλά υδροξυλιωμένα παράγωγα και ένα φαρμακολογικά ενεργό μεταβολίτη την Ι-πυριμιδινυλο-πιπερζίνη (I-PP). Σε μοντέλα πειραματόζωων για τον έλεγχο της πιθανής αγχολυτικής δράσης ο

μεταβολίτης IPP παρουσιάζει περίπου το 25% ή λιγότερο της δραστικότητας της βουσπιρόνης.

Απέκκριση: Ο μέσος χρόνος ημιζωής της απομάκρυνσης μετά από τη χορήγηση 10-40mg βουσπιρόνης κυμαίνεται από 2 έως 11 ώρες. Μετά από εφάπαξ χορήγηση Υδροχλωρικής Βουσπιρόνης το 29 έως το 63% της δόσης αποβλήθηκε με τα ούρα μέσα σε 24 ώρες κυρίως με τη μορφή μεταβολιτών. Η αποβολή μέσω των κοπράνων υπολογίσθηκε περίπου στο 18 έως 38% της δόσης.

Η απέκκριση της βουσπιρόνης σε ασθενείς με έκπτωση της ηπατικής ή νεφρικής λειτουργίας ελαττώνεται. Δεν παρουσιάζονται σημαντικές μεταβολές στη φαρμακοκινητική της βουσπιρόνης που να σχετίζονται με την ηλικία ή το φύλο.

5.3 Προκλινικά στοιχεία για την ασφάλεια

Δεν παρατηρήθηκε δυναμικό καρκινογόνου ή μεταλλαξιογόνου δράσης σε μελέτες σε ζώα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

6.1 Κατάλογος με τα έκδοχα

Lactose anhydrous, sodium starch glycollate, cellulose microcrystalline, silicon dioxide colloidal, magnesium stearate.

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με ασυμβατότητες

6.3 Διάρκεια ζωής

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Το Norbal® πρέπει να διατηρείται καλά συσκευασμένο στην αρχική του συσκευασία, σε θερμοκρασία δωματίου, με προστασία από το φως.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

6.6 Οδηγίες χρήσης / χειρισμού

Δεν υπάρχουν οδηγίες

6.6 Κάτοχος της άδειας κυκλοφορίας

aVIPharma International A.E.

Μεσογείων 43, 151 26 Μαρούσι

Τηλ. : 2106194170

7. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ ΠΡΩΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΤΗΣ (ΜΕΡΙΚΗΣ) ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Αύγουστος 2003