

ANSITEC®
cloridrato de buspirona
Comprimidos 5 mg e 10 mg

USO ORAL
USO ADULTO

FORMAS FARMACÊUTICAS E APRESENTAÇÕES

Comprimidos com 5 mg ou 10 mg de cloridrato de buspirona. Embalagem com 20 comprimidos.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de ANSITEC® 5 mg contém:

cloridrato de buspirona..... 5 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido
(povidona, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, óxido férrico amarelo, lactose, estearato de magnésio e dióxido de silício)

Cada comprimido de ANSITEC® 10 mg contém:

cloridrato de buspirona..... 10 mg
excipientes q.s.p..... 1 comprimido
(povidona, celulose microcristalina, croscarmelose sódica, óxido férrico amarelo, corante azul indigotina, lactose, estearato de magnésio e dióxido de silício)

INFORMAÇÃO AO PACIENTE

AÇÃO ESPERADA DO MEDICAMENTO

ANSITEC® é um medicamento que alivia a ansiedade sem causar efeitos sedativos, relaxamento muscular ou sonolência.

ANSITEC® é indicado para o tratamento da ansiedade, acompanhada ou não de depressão.

Sua absorção é rápida e a ação máxima se dá em torno de 1-1,5 hora após a ingestão do medicamento.

CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO

Conservar o medicamento em sua embalagem original em temperatura ambiente (entre 15°C e 30°C), protegido da luz e umidade.

PRAZO DE VALIDADE

Desde que respeitados os cuidados de armazenamento, o medicamento apresenta uma validade de 24 meses a contar da data de sua fabricação. Não devem ser utilizados medicamentos fora do prazo de validade, pois podem trazer prejuízos à saúde.

GRAVIDEZ E LACTAÇÃO

ANSITEC® não deve ser utilizado durante a gravidez nem amamentação.

Informe seu médico a ocorrência de gravidez na vigência do tratamento ou após o seu término.

Informar ao médico se está amamentando.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

CUIDADOS DE ADMINISTRAÇÃO

A dose a ser utilizada deve ser sempre orientada pelo médico. Qualquer modificação na dose utilizada, ou interrupção do tratamento, só deve ser feita sob orientação médica.

Siga a orientação do seu médico, respeitando sempre os horários, as doses e a duração do tratamento.

Esquecimento de dose (dose omitida): se você se esquecer de tomar uma dose, procure tomá-la assim que possível. Se estiver próximo ao horário da dose seguinte, despreze a dose esquecida e volte ao seu esquema normal. Não tome duas doses ao mesmo tempo.

INTERRUPÇÃO DO TRATAMENTO

Não interromper o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos adversos de ANSITEC®, quando ocorrem, são geralmente observados no início da terapia e, normalmente, diminuem com a continuidade do uso da medicação e/ou diminuição da dosagem.

As reações adversas mais frequentes são: tontura, cefaleia (dor de cabeça), nervosismo, delírio (ideias que não correspondem à realidade), náusea, excitação e suor excessivo/pele viscosa.

Informe seu médico o aparecimento de reações desagradáveis.

TODO MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DO ALCANCE DAS CRIANÇAS.

INGESTÃO CONCOMITANTE COM OUTRAS SUBSTÂNCIAS

A ingestão de ANSITEC® junto com alimentos não prejudica a sua atividade, ainda que cause diminuição na sua velocidade de absorção. É prudente evitar a ingestão de ANSITEC® junto com bebidas alcoólicas.

O uso concomitante de ANSITEC® com outros medicamentos ativos no sistema nervoso central (SNC) deve ser feito com cautela.

ANSITEC® possui interações com haloperidol, trazodona, diazepam, eritromicina, itraconazol, nefazodona, diltiazem, verapamil, rifampicina, cetoconazol, ritonavir, dexametasona, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, cimetidina, classes dos medicamentos inibidores da monoaminoxidase (IMAO), alguns tipos de antidepressivos, e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (ISRS), alguns tipos de antidepressivos, e suco de *grapefruit* – toranja. Informe seu médico se está fazendo uso de qualquer medicamento.

CONTRAINDICAÇÕES E PRECAUÇÕES

ANSITEC® é contraindicado em pacientes que apresentem hipersensibilidade ao cloridrato de buspirona ou a algum componente da formulação.

ANSITEC® está contraindicado na gravidez e lactação, exceto se, na opinião do médico, o benefício exceder o risco potencial ao bebê. Evite dirigir automóveis ou operar máquinas complexas até a comprovação de que ANSITEC® não tenha comprometido seu desempenho funcional.

O uso de ANSITEC® não é recomendado caso você esteja utilizando antidepressivos IMAO, pois pode ocorrer hipertensão arterial.

ANSITEC® não é recomendado caso você tenha história de convulsões (crises epiléticas).

Embora estudos de interação de cloridrato de buspirona com álcool indiquem que não há aumento dos danos induzidos pelo álcool na atividade motora e mental, é recomendado que você evite o uso concomitante de álcool e ANSITEC®.

Antes de iniciar a terapia com ANSITEC®, se você utilizou medicamentos depressores do SNC (sedativos, hipnóticos ou ansiolíticos) por longo tempo, é aconselhável a retirada desses medicamentos de forma gradual para evitar reações de abstinência.

Caso você tenha utilizado benzodiazepínicos, outros medicamentos sedativos ou para ansiedade, você pode sentir reações de irritabilidade, ansiedade, agitação, insônia, tremor, câibras abdominais e musculares, vômito, suor excessivo, sintomas semelhantes aos da gripe sem febre e ocasionalmente convulsões.

Informe seu médico sobre qualquer medicamento que esteja usando antes do início ou durante o tratamento.

Uso abusivo e dependência

ANSITEC® não demonstrou potencial para abuso e dependência nos estudos realizados em animais e humanos.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de ANSITEC® não foram determinadas em indivíduos menores de 18 anos.

Uso em idosos

Conforme estudos clínicos, não é necessário ajuste de dose com base na idade ou no sexo do paciente.

Pacientes com deficiência da função hepática ou renal

A buspirona é metabolizada pelo fígado e excretada pelos rins, por isso a administração de ANSITEC® não é recomendada a pacientes com problema de insuficiência nos rins ou fígado.

NÃO TOME REMÉDIO SEM O CONHECIMENTO DO SEU MÉDICO, PODE SER PERIGOSO PARA A SAÚDE.

INFORMAÇÃO TÉCNICA

CARACTERÍSTICAS

ANSITEC® é o primeiro agente ansiolítico da classe da azapirona que não tem relação química ou farmacológica com as benzodiazepinas, barbitúricos ou outros agentes psicotrópicos conhecidos. O cloridrato de buspirona é um composto branco, cristalino, solúvel em água, com peso molecular de 422,0. Quimicamente, é cloridrato de 8-[4-[4-(2-piridimil)-1-piperazinil]butil] -8-azaspiro [4,5] decano 7,9-diona. A sua fórmula empírica é C₂₁H₃₁N₅O₂.HCl.

Propriedades farmacológicas

ANSITEC® representa uma classe de agentes farmacológicos com atividade psicotrópica seletiva para ansiedade. Ao contrário dos benzodiazepínicos e outros agentes ansiolíticos, ANSITEC® alivia a ansiedade sem causar efeitos anticonvulsivantes, sedativos, miorrelaxantes ou comprometimento da vigilância mental.

Em experiências clínicas controladas, pacientes que receberam a buspirona não se diferenciaram significativamente daqueles que receberam placebo, com relação à sedação (sonolência e/ou fadiga) ou ao prejuízo funcional (diminuição na habilidade para dirigir veículos). Ao contrário, tanto o diazepam quanto o clorazepato produziram sedação; e o diazepam e o lorazepam, alteração psicomotora importante.

O mecanismo de ação de ANSITEC® difere dos benzodiazepínicos. Em seres humanos, entretanto, os detalhes sobre o seu mecanismo de ação ansiolítica ainda não foram elucidados. Por meio de estudos em animais, sabe-se que a buspirona interage com os sistemas da serotonina, norepinefrina, acetilcolina e dopamina do cérebro. ANSITEC® intensifica a atividade das vias noradrenérgicas e dopaminérgicas específicas e reduz a atividade da serotonina e da acetilcolina.

Administrada cronicamente em ratos, a buspirona não alterou a dinâmica da ligação do receptor de dopamina; entretanto, o grau de ligação à serotonina tipo 2 e aos sítios beta-adrenérgicos é diminuído.

Estudos pré-clínicos *in vitro* demonstraram que a buspirona tem alta afinidade pelos receptores de serotonina (5 HT1A). A buspirona não parece interagir diretamente com os receptores benzodiazepínicos nem com o ácido gama-aminobutírico (GABA) *in vitro*, quando testada em modelos pré-clínicos. Estudos sugerem que a buspirona pode ter

efeitos indiretos sobre os outros sistemas de receptores de neurotransmissão, incluindo os receptores benzodiazepínicos, GABA e de dopamina. Com relação à dopamina, a buspirona parece atuar como um antagonista pré-sináptico da dopamina.

Propriedades farmacocinéticas

Em seres humanos, ANSITEC® é rapidamente absorvido, atingindo níveis sanguíneos máximos em 60-90 minutos após a ingestão.

Nas doses de 10 mg, 20 mg e 40 mg, os picos médios de concentração plasmática são, respectivamente 0,9 ng/mL, 1,7 ng/mL e 3,2 ng/mL. Esses dados demonstram uma relação de proporcionalidade entre a concentração plasmática e a dosagem. Estudos de múltipla dose realizados durante 28 dias indicaram que as concentrações plasmáticas de equilíbrio (*steady-state*) são atingidas dentro do período de dois dias e são proporcionais à dose. Quando o equilíbrio é alcançado, a concentração plasmática de ANSITEC® não é marcadamente alterada pela administração crônica. A atividade ansiolítica de ANSITEC® não é alterada pela ingestão de alimentos, muito embora estes causem diminuição na sua velocidade de absorção.

Em seres humanos, cerca de 95% de ANSITEC® se liga às proteínas plasmáticas; porém outros fármacos com alta taxa de ligação proteica, como, por exemplo, fenitoína, propranolol e varfarina, não são deslocados, *in vitro*, das proteínas plasmáticas por ANSITEC®. Os valores de meia-vida observados em voluntários sadios variaram de 2-33 horas. Nos 14 estudos realizados, variou de 2 ± 1 a 11 ± 3 horas. As mulheres tenderam a apresentar valores de meia-vida ligeiramente maiores do que os homens; porém, não estatisticamente significativos.

Após uma única dose de buspirona, 29% a 63% da dose foi excretada na urina, num período de 24 horas, principalmente na forma de metabólitos; e a excreção fecal foi de 18% a 38% da dose.

ANSITEC® é metabolizado principalmente por oxidação, produzindo vários derivados hidroxilados e a 1-pirimidinil terazina. *In vitro*, demonstrou ser mediado pelo citocromo P450 (CYP3A4). Em modelos animais, que são preditivos do potencial ansiolítico em humanos, a 1-pirimidinil piperazina possui cerca de um quarto ou menos da atividade da buspirona.

A buspirona não mostrou efeito sobre as atividades das enzimas microssomais hepáticas, quando foi administrada em ratos, durante cinco dias. Não há estudos em humanos sobre o efeito da buspirona no metabolismo de fármacos ou pela administração concomitante com outras doses.

INDICAÇÕES

ANSITEC® é indicado no tratamento de distúrbios de ansiedade, como o transtorno de ansiedade generalizada e no alívio a curto prazo dos sintomas de ansiedade, acompanhados ou não de depressão. O diagnóstico de pacientes estudados em experiências clínicas controladas com a buspirona corresponde a distúrbios de ansiedade generalizada, conforme a classificação da Organização Mundial da Saúde (OMS), descritos a seguir:

A – Ansiedade persistente generalizada manifestada por sintomas de três das quatro categorias seguintes:

- 1) Tensão motora: instabilidade, agitação, nervosismo, tremores, tensão, mialgias, fadigabilidade, incapacidade para relaxar, contração muscular da pálpebra, testa enrugada, face extenuada, desassossego, sobressalto, diplopia.
- 2) Hiperatividade do sistema nervoso autônomo: sudorese, palpitações, taquicardia, frio, mãos frias e pegajosas, boca seca, tontura, delírio, parestesias (formigamento das mãos ou dos pés), distúrbios estomacais, acessos de calor ou frio, micção frequente, diarreia, desconforto epigástrico, nó na garganta, rubor, palidez, pulso e respiração muito rápidos em repouso.
- 3) Expectativa apreensiva: ansiedade, preocupação, medo, reflexão e pressentimento do infortúnio para si mesmo ou para outros.
- 4) Vigilância e vigília: estado de hiperalerta que resulta em distração, dificuldade de concentração, insônia, sensibilidade extrema, irritabilidade e impaciência.

B – Estado de ansiedade sendo contínuo durante pelo menos um mês: tensão e ansiedade comuns associadas com estresse da vida diária geralmente não requerem tratamento com agentes ansiolíticos. Como os estudos clínicos de buspirona têm sido geralmente limitados a seis meses, recomenda-se esse tempo como período limite para a terapia contínua. Nos pacientes em uso prolongado de buspirona, devem ser reavaliadas as necessidades do fármaco.

CONTRAINDICAÇÕES

ANSITEC® é contraindicado em pacientes hipersensíveis ao cloridrato de buspirona ou a qualquer componente da formulação.

PRECAUÇÕES E ADVERTÊNCIAS

A administração de ANSITEC® a pacientes que estejam tomando um IMAO pode apresentar perigo. Existem informes da ocorrência de hipertensão arterial quando buspirona for adicionada a uma terapia incluindo IMAO. Portanto, recomenda-se não usar o medicamento concomitantemente com IMAO.

ANSITEC® não é recomendado para pacientes com história de crises convulsivas.

Precauções gerais

Interferência no desempenho motor e cognitivo: estudos indicam que a buspirona é menos sedativa do que outros ansiolíticos e não compromete significativamente o desempenho funcional. No entanto, seus efeitos sobre o SNC em qualquer paciente, em particular, não pode ser previsível. Por essa razão, os pacientes deverão ser cuidadosos ao dirigir veículos ou operar máquinas complexas, até que estejam razoavelmente certos de que o tratamento com ANSITEC® não os afete desfavoravelmente.

Embora estudos metódicos de interação de buspirona com álcool indiquem que ANSITEC® não aumenta danos induzidos pelo álcool no desempenho motor e mental, é prudente evitar o uso concomitante de álcool com ANSITEC®.

Potencial para reações de abstinência em pacientes dependentes de fármacos sedativos/hipnóticos/ansiolíticos

ANSITEC® não demonstra tolerância cruzada com os benzodiazepínicos e outros fármacos comuns sedativos/hipnóticos, logo ele não bloqueará a síndrome de abstinência frequentemente observada quando a terapia com esses fármacos for suspensa. Portanto, antes de iniciar a terapia com ANSITEC®, aconselha-se abster os pacientes gradualmente, especialmente aqueles que tenham utilizado cronicamente fármacos depressores do SNC no tratamento anterior. Sintomas de rebote ou de abstinência podem ocorrer por períodos de tempo variáveis, dependendo do tipo do fármaco e da sua meia-vida de eliminação.

A síndrome de abstinência de fármacos sedativos/hipnóticos/ansiolíticos pode aparecer como qualquer combinação de irritabilidade, ansiedade, agitação, insônia, tremor, câibras abdominais, câibras musculares, vômitos, sudoreses, sintomas do tipo gripal sem febre e, ocasionalmente, convulsões.

Toxicidade a longo prazo: a bupiriona pode se ligar aos receptores centrais de serotonina e dopamina, além de elevar a atividade noradrenérgica, porém difere química e farmacologicamente de agentes tradicionais do SNC. Como o seu mecanismo de ação não foi totalmente elucidado, não se pode prever a toxicidade a longo prazo sobre o SNC e outros sistemas orgânicos.

Uso abusivo e dependência: ANSITEC® não demonstrou potencial para abuso e dependência nos estudos realizados em animais e humanos.

Dependência: após administração crônica em ratos, a suspensão repentina de bupiriona não provocou perda de peso, comumente observada com substâncias que causam dependência física.

Embora estudos tenham demonstrado que a bupiriona não está associada à dependência física ou comportamento de procura do fármaco, é difícil prever, baseado em experimentos, a extensão na qual um fármaco ativo no SNC poderá ser erroneamente usado, ter sua finalidade desviada e/ou ser de uso abusivo uma vez comercializado.

Portanto, os médicos deverão avaliar cuidadosamente os pacientes quanto à história de abuso aos fármacos e acompanhá-los de perto, observando sinais de uso errôneo ou abusivo de ANSITEC® (por exemplo, desenvolvimento de tolerância, aumento da tosse, comportamento de procura do fármaco).

Uso com álcool: ANSITEC® não aumenta significativamente os efeitos depressores do álcool. Em estudos especiais, a capacidade psicomotora de indivíduos que ingeriram álcool e bupiriona não foi significativamente diferente da capacidade de indivíduos que ingeriram álcool mais placebo. Em combinação com álcool, a bupiriona foi associada a danos significativamente menores na função psicomotora do que o diazepam ou lorazepam com álcool. No entanto, é prudente evitar o uso concomitante de ANSITEC® e álcool.

Pacientes com deficiência da função hepática ou renal

Sendo a bupiriona metabolizada pelo fígado e excretada pelos rins, a administração de ANSITEC® não é recomendada a pacientes com insuficiência hepática ou renal grave.

Durante o tratamento, o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de ANSITEC® não foram determinadas em indivíduos menores de 18 anos.

Gravidez e lactação

Categoria de risco na gravidez: **B**

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres durante a gravidez, por essa razão, o uso de ANSITEC® durante a gravidez somente poderá ser iniciado ou continuado se, na opinião do médico, o benefício exceder o risco potencial.

Trabalho de parto: os efeitos de ANSITEC® sobre o trabalho de parto não são conhecidos. Não foram observadas reações adversas em estudos de reprodução em ratos.

Uso na lactação: a extensão da excreção de ANSITEC® ou de seus metabólitos no leite materno é desconhecida. Assim sendo, ANSITEC® somente deverá ser administrado às lactantes se o médico determinar que o benefício para a mãe supera o risco potencial ao bebê.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de ANSITEC® e outros fármacos ativos no SNC deve ser introduzido com cautela (vide "Precauções e advertências").

IMAO: existem informes da ocorrência de hipertensão arterial quando a bupiriona foi adicionada a uma terapia conjunta com IMAO. Portanto, recomenda-se não utilizar bupiriona concomitantemente com IMAO.

ISRS: experiências com antidepressivos ISRSs incluíram vários estudos clínicos e mais de 300.000 pacientes na prática clínica. De modo geral, não houve problemas importantes em relação à segurança. Convulsões foram raramente relatadas em pacientes que utilizavam bupiriona e ISRSs.

Haloperidol: em estudo com voluntários sadios, a administração concomitante de bupiriona e haloperidol resultou em aumento na concentração sérica de haloperidol. O significado clínico desse achado não está claro.

Trazodona: foi relatado que o uso concomitante de cloridrato de trazodona e bupiriona pode ter causado elevação de 3-6 vezes da TGP em alguns poucos pacientes. Em estudo com a tentativa de replicar esse achado, não foi identificado nenhum efeito interativo sobre as transaminases hepáticas.

Diazepam: depois da adição de bupiriona ao tratamento com diazepam, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos do estado de equilíbrio (C_{\max} , ASC, C_{\min}) para o diazepam, porém foram observados aumentos de cerca de 15% para nordiazepam, e efeitos adversos clínicos menores (tontura, dor de cabeça e náusea).

Interação potencial com fármacos que inibem o citocromo P450 3A4 (CYP3A4): a bupiriona demonstrou, *in vitro*, ser metabolizada pelo CYP3A4. Isso é consistente com a interação entre bupiriona e eritromicina, itraconazol ou nefazodona, fármacos que inibem essa isoenzima. Consequentemente, se ANSITEC® for utilizado em combinação com

um potente inibidor do CYP3A4, recomenda-se redução na dose de buspirona. Ajustes subsequentes da dose de qualquer um dos dois medicamentos devem estar baseados na resposta clínica.

Nefazodona: a co-administração de buspirona (2,5 mg ou 5 mg duas vezes ao dia) e nefazodona (250 mg duas vezes ao dia) em voluntários sadios resultou em aumentos significativos nas concentrações plasmáticas de buspirona (aumentos de até 20 vezes para $C_{\text{máx}}$ e até 50 vezes para ASC) e diminuições estatisticamente significativas (aproximadamente 50%) nas concentrações plasmáticas do metabólito da buspirona, a 1-pirimidilpiperazina. Com doses de buspirona de 5 mg duas vezes ao dia, foram observados discretos aumentos em ASC da nefazodona (23%) e de seus metabólitos hidroxinefazodona (HNF-OH) (17%) e mCPP (9%). Foram observados discretos aumentos em $C_{\text{máx}}$ da nefazodona (8%) e de seu metabólito (HNF-OH) (11%).

O perfil de efeitos adversos para indivíduos que receberam buspirona 2,5 mg duas vezes ao dia e nefazodona 250 mg duas vezes ao dia foi similar àquele de indivíduos que receberam somente um dos dois medicamentos. Os indivíduos que receberam buspirona 5 mg duas vezes ao dia e nefazodona 250 mg ao dia apresentaram efeitos adversos, tais como sensação de cabeça vazia, astenia, enjoo e sonolência. Recomenda-se que a dose de buspirona seja reduzida quando co-administrada com nefazodona. Ajustes subsequentes da dose de qualquer um dos dois medicamentos devem estar baseados na resposta clínica.

Eritromicina: a co-administração de buspirona (10 mg em dose única) e eritromicina (1,5 g/d por quatro dias) a voluntários sadios aumentou as concentrações plasmáticas de buspirona (aumento de cinco vezes na $C_{\text{máx}}$ e de seis vezes na ASC). Essas interações farmacocinéticas foram acompanhadas por aumento na incidência de eventos adversos atribuíveis à buspirona. Se a buspirona e a eritromicina forem usadas em combinação, recomenda-se uma dose baixa de buspirona (por exemplo, 2,5 mg duas vezes ao dia). Ajustes subsequentes da dose de qualquer um dos dois medicamentos devem estar baseados na resposta clínica.

Itraconazol: a co-administração de buspirona (10 mg em dose única) e itraconazol (200 mg/d por quatro dias) em voluntários sadios aumentou as concentrações plasmáticas de buspirona (aumento de 13 vezes na $C_{\text{máx}}$ e de 19 vezes na ASC). Essas interações farmacocinéticas foram acompanhadas por aumento na incidência de eventos adversos atribuíveis à buspirona. Se a buspirona e o itraconazol forem usados em combinação, recomenda-se uma dose baixa de buspirona (por exemplo, 2,5 mg ao dia). Ajustes subsequentes da dose de qualquer um dos dois medicamentos devem estar baseados na resposta clínica.

Diltiazem: em estudo com nove voluntários sadios, a administração de buspirona (10 mg como dose única) com diltiazem (60 mg três vezes ao dia) aumentou as concentrações plasmáticas de buspirona. A ASC e $C_{\text{máx}}$ aumentaram 5,3 vezes e quatro vezes, respectivamente. Efeitos exacerbados e aumento da toxicidade da buspirona podem ocorrer quando esta for administrada com diltiazem. Ajustes subsequentes da dose de qualquer um dos dois medicamentos devem estar baseados na resposta clínica.

Verapamil: em estudo com nove voluntários sadios, a administração de buspirona (10 mg como dose única) com verapamil (80 mg três vezes ao dia) aumentou as concentrações plasmáticas de buspirona. A ASC e $C_{\text{máx}}$ da buspirona aumentaram 3,4 vezes. Efeitos exacerbados e aumento da toxicidade da buspirona podem ocorrer quando esta for administrada com verapamil. Ajustes subsequentes da dose de qualquer um dos dois medicamentos devem estar baseados na resposta clínica.

Rifampicina: em estudo com voluntários sadios, a co-administração de buspirona (30 mg com dose única) com rifampicina (600 mg/d por cinco dias) diminuiu as concentrações plasmáticas (83,7% de diminuição na $C_{\text{máx}}$ e 89,6% de diminuição na ASC) e os efeitos farmacodinâmicos da buspirona.

Suco de grapefruit (toranja): em estudo com voluntários sadios, a co-administração de buspirona (10 mg como dose única) com suco de *grapefruit* (200 mL três vezes ao dia por dois dias) aumentou as concentrações plasmáticas de buspirona (aumento de 4,3 vezes na $C_{\text{máx}}$ e 9,2 vezes na ASC). Pacientes em tratamento com buspirona devem ser avisados para evitar o consumo de grandes quantidades de suco de *grapefruit* (vide "Posologia").

Outros inibidores e indutores do CYP3 A4: substâncias que inibem o CYP3A4, como cetoconazol ou ritonavir, podem inibir o metabolismo da buspirona e aumentar as concentrações plasmáticas de desta, enquanto indutores do CYP3A4, como dexametasona ou certos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina), podem aumentar a taxa do metabolismo da buspirona. Conseqüentemente, quando administrada com um inibidor potente do CYP3A4, uma dose baixa de buspirona, utilizada cautelosamente, é recomendada. Quando utilizada em combinação com um indutor potente do CYP3A4, um ajuste de dose de buspirona pode ser necessário para manter o efeito ansiolítico desta.

Cimetidina: foi observado que a co-administração de buspirona e cimetidina aumentou a $C_{\text{máx}}$ em 40% e $T_{\text{máx}}$ de buspirona em duas vezes, mas teve efeito mínimo sobre a ASC da buspirona.

Uso com álcool: ANSITEC® não aumenta significativamente os efeitos depressores do álcool. A capacidade funcional de indivíduos que ingeriram álcool não foi significativamente diferente da capacidade de indivíduos que ingeriram álcool mais placebo. Em combinação com álcool, a buspirona mostrou danos significativamente menores nas funções psicomotoras e de processamento de informação do que o diazepam ou o lorazepam. No entanto, é prudente evitar o uso concomitante de ANSITEC® e álcool.

REAÇÕES ADVERSAS E ALTERAÇÕES DE EXAMES LABORATORIAIS

Os efeitos adversos de ANSITEC®, quando ocorrem, são geralmente observados no início da terapia e, normalmente, diminuem com a continuidade do uso da medicação e/ou diminuição da dosagem.

Quando os pacientes tratados com buspirona foram comparados com os tratados com placebo, os únicos efeitos adversos ocorridos com frequência significativamente maior ($p < 0,10$) no grupo tratado com buspirona do que no grupo com placebo foram: tontura, cefaleia, nervosismo, delírio, náusea, excitação e sudorese/pele viscosa.

Eventos adversos relacionados ao fármaco relatados durante o período de avaliação pré-comercialização*:

	PRÉ-COMERCIALIZAÇÃO	
SISTEMA ORGÂNICO	n = 3.004	%
CARDIOVASCULAR		
taquicardia/palpitações	72	2,4
dores no peito	38	1,3
SNC		
tontura	392	13,5
sonolência	307	10,2
nervosismo/excitação	217	7,2
sensação de cabeça vazia	197	6,6
insônia	191	6,4
diminuição da concentração/pensamentos anormais	82	2,7
depressão	60	2,0
confusão	52	1,7
distúrbios do sono	43	1,4
raiva/hostilidade	36	1,2
SISTEMA OTORRINOLARINGOLÓGICO		
visão turva	65	2,2
congestão nasal	34	1,1
dor de garganta	32	1,1
zumbido	30	1,0
SISTEMA GASTRINTESTINAL		
náusea	294	9,8
desconforto abdominal	145	4,8
boca seca	111	3,7
diarreia	106	3,5
constipação	58	1,9
vômitos	55	1,8
SISTEMA MUSCULOESQUELÉTICO		
dor musculoesquelética	77	2,6
SISTEMA NEUROLÓGICO		
parestesia/dormência	131	4,4
falta de coordenação	58	1,9
tremor	35	1,2
PELE		
erupções cutâneas	34	1,1
OUTROS		
cefaleia	340	11,3
fadiga/fraqueza	239	8,0
sudorese/aumento de viscosidade cutânea	72	2,4

* Essa tabela inclui somente as reações adversas que ocorreram com frequência de 1% ou mais durante a avaliação pré-comercialização.

Relatos espontâneos

Embora as condições e a duração do tratamento sejam muito variáveis e uma relação causal entre os eventos adversos e a bupiriona não possa ser sempre determinada, os relatos voluntários incluíram raras ocorrências (menos de 1/10.000) dos seguintes eventos adversos:

Orgânicos gerais: reações alérgicas, incluindo urticária e equimose; angioedema.

Sistema nervoso central/eventos neurológicos: sintomas extrapiramidais, incluindo discinesia (aguda e tardia), reações distônicas e rigidez em roda denteada; despersonalização, labilidade emocional, alucinações, psicose, ataxia e convulsões; dificuldade transitória com recordações; síndrome da serotonina.

Outros: síncope, visão estreita, retenção urinária e galactorreia feminina.

Alterações de exames laboratoriais

ANSITEC® não parece interferir com os testes clínicos laboratoriais comumente empregados.

POSOLOGIA

A dose inicial recomendada é de 15 mg diários (5 mg três vezes ao dia, de preferência nos intervalos das refeições). ANSITEC® deve ser administrado no mesmo horário todos os dias, com ou sem alimentos; apesar de os alimentos aumentarem a biodisponibilidade do fármaco.

Para atingir ótima resposta terapêutica, a dosagem poderá ser ajustada de acordo com as necessidades dos pacientes e os eventuais aumentos de dosagem de 5 mg a cada dois dias. Usualmente, a dose de manutenção é de 15 mg a 30 mg ao dia em duas ou três tomadas. A dose máxima diária não deve exceder 60 mg.

Para maior comodidade dos pacientes, ANSITEC® 10 mg é apresentado em comprimidos sulcados que permitem, quando do reajuste posológico, reparti-los ao meio. É recomendado que o tratamento seja prescrito por, no mínimo, 3-4 semanas.

Quando administrada com um potente inibidor de CYP3A4, como itraconazol ou nefazodona, a dosagem inicial da bupirona deve ser reduzida e titulada com base na avaliação clínica.

A dosagem deve ser reduzida na presença de comprometimento renal ou hepático.

SUPERDOSAGEM

Sinais e sintomas: a dose terapêutica máxima tolerada de ANSITEC® em indivíduos normais e sadios é de 375 mg/d. Quando os níveis máximos foram ingeridos, os sintomas mais comumente observados foram: náusea, vômito, tontura, sonolência, miose e distúrbios gástricos. Nenhum óbito foi registrado em indivíduos após superdosagem deliberada ou acidental de bupirona.

Estudos toxicológicos com bupirona resultaram nas seguintes DL₅₀: camundongos, 655 mg/kg; ratos, 196 mg/kg; cães, 586 mg/kg; e macacos, 356 mg/kg. Essas dosagens são de 160-550 vezes a dose diária recomendada para seres humanos.

Tratamento recomendado: medidas gerais sintomáticas e de suporte deverão ser utilizadas junto a imediata lavagem gástrica. A respiração, o pulso e a pressão sanguínea deverão ser monitorados em todos os casos de superdosagem de medicamentos. Não se conhece nenhum antídoto específico para ANSITEC®. A bupirona não é removida por hemodiálise; o metabólito 1-pp é parcialmente removido por hemodiálise.

PACIENTES IDOSOS

A bupirona não foi sistematicamente avaliada em pacientes idosos; no entanto, algumas centenas de pacientes idosos participaram de estudos clínicos com bupirona, não sendo identificados fenômenos adversos incomuns relacionados à idade. Em 87 pacientes idosos, para os quais a dosagem estava disponível, a dose diária total de bupirona foi de 15 mg por dia; a mesma que foi usada em todos os pacientes tratados com bupirona.

Esses dados sugerem que não há necessidade de ajuste posológico de ANSITEC® com relação à idade do paciente.

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA.

SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

MS nº: 1.0033.0042

Farmacêutica responsável: Cintia Delphino de Andrade – CRF-SP nº: 25.125

LIBBS FARMACÊUTICA LTDA.

Rua Raul Pompeia, 1071 – São Paulo – SP

CEP: 05025-011

CNPJ: 61.230.314/0001-75

UNIDADE EMBU: Rua Alberto Correia Francfort, 88

Embu – SP – CEP: 06807-461

CNPJ: 61.230.314/0005-07

INDÚSTRIA BRASILEIRA

www.libbs.com.br



Data de fabricação, lote e validade: vide cartucho.

ANSIT_2_730196_1