

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Buspirona Orion 5 mg comprimidos
Buspirona Orion 10 mg comprimidos

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido contém 5 mg de cloridrato de buspirona.
Cada comprimido contém 10 mg de cloridrato de buspirona.

Excipiente com efeito conhecido:

Comprimido 5 mg: Cada comprimido contém 62,6 mg de lactose mono-hidratada.
Comprimido 10 mg: Cada comprimido contém 125,2 mg de lactose mono-hidratada.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido.

Comprimido 5 mg:

Comprimidos brancos ou esbranquiçados, ovais, com "ORN 30" gravado num dos lados e uma ranhura no outro lado.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

Comprimido 10 mg:

Comprimidos brancos ou esbranquiçados, ovais, com "ORN 31" gravado num dos lados e uma ranhura no outro lado.

O comprimido pode ser dividido em doses iguais.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

4.2

Indicado no tratamento sintomático de estados de ansiedade com uma gravidade clinicamente relevante com os seguintes sintomas cardinais: ansiedade, agitação, tensão.

4.3 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose depende das circunstâncias individuais do doente.

Adultos (mais de 18 anos de idade)

No início do tratamento 5 mg de cloridrato de bupirona três vezes por dia e que pode ser aumentada a cada dois ou três dias.

Se necessário, a dose diária pode ser aumentada até 20-30 mg de cloridrato de bupirona, divididas em várias doses individuais.

Não devem ser tomados mais do que 60 mg de cloridrato de bupirona por dia.

Não deve ser excedida uma dose única de 30 mg de cloridrato de bupirona.

Se a bupirona for administrada com um inibidor potente do CYP3A4, a dose inicial deverá ser reduzida e apenas aumentada gradualmente após avaliação médica (ver secção 4.5).

O sumo de toranja aumenta as concentrações plasmáticas de bupirona. Doentes a tomar bupirona devem evitar o consumo de grandes quantidades de sumo de toranja (ver secção 4.5).

Devido ao efeito de latência, os doentes devem ser alertados para não esperarem benefícios imediatos.

Se não houver melhoria dos sintomas dentro de 4-8 semanas, o tratamento com bupirona deve ser reconsiderado. Os benefícios do tratamento e a dose devem ser reavaliados em intervalos regulares (ver secção 4.4).

Grupos de doentes especiais

Compromisso renal

Em doentes com compromisso renal (depuração de creatinina 20-49 ml/min/1,72 m²), a bupirona deve ser administrada com precaução e é recomendada uma dose baixa, duas vezes por dia. A resposta e os sintomas dos doentes devem ser avaliados cuidadosamente, antes de se proceder a um eventual aumento da dose. A bupirona não deve ser administrada a doentes com uma depuração de creatinina < 20 ml/min/1,72 m², especialmente em doentes em anúria, uma vez que podem ocorrer níveis aumentados de bupirona e dos seus metabolitos (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso hepático

Em doentes com compromisso hepático a bupirona deve ser usada com precaução e as doses individuais devem ser tituladas cuidadosamente para reduzir a probabilidade de efeitos indesejáveis centrais, que podem ocorrer devido às altas concentrações máximas de bupirona. Aumentos na dose devem ser avaliados cuidadosamente e considerados apenas após 4-5 dias de experiência com a dose anterior (ver secções 4.4 e 5.2).

A bupirona está contraindicada em doentes com compromisso hepático grave (ver secção 4.3).

Idade e género

Os dados atuais não suportam qualquer modificação na dose do doente em função da sua idade ou género.

População pediátrica

A segurança e eficácia da buspirona não foram estabelecidas neste grupo etário, pelo que a buspirona não deve ser utilizada por crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos (ver secções 5.1 e 5.2).

Modo de administração

Buspirona Orion comprimidos pode ser dividido em doses iguais e deve ser ingerido com líquidos. Os alimentos aumentam a biodisponibilidade de buspirona. Buspirona deve ser tomada na mesma altura de cada dia e de forma consistente com ou sem alimentos.

4.4 Contraindicações

A buspirona não deve ser administrada em caso de:

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Glaucoma agudo de ângulo fechado.
- Miastenia gravis.
- Epilepsia.
- Intoxicação aguda com álcool, medicamentos hipnóticos, analgésicos ou antipsicóticos.
- Compromisso hepático grave.
- Compromisso renal grave (depuração de creatinina $< 20 \text{ ml/min/1,72 m}^2$).

4.5 Advertências e precauções especiais de utilização

Nota

Nem todos os estados de ansiedade requerem tratamento médico. Tal pode ser o resultado de doença física ou mental e podem por vezes ser resolvidos dirigindo o tratamento para a doença subjacente.

Em estudos clínicos e experimentais, não houve indicação que a buspirona cause risco de desenvolver habituação ou adição. No entanto, até que se obtenha mais experiência clínica, a administração deve ser monitorada adequadamente. A buspirona deve ser usada com precaução em doentes com dependência de drogas.

A buspirona deve ser utilizada com precaução em doentes com compromisso hepático ou renal (ver secção 4.2).

Uma vez que a buspirona não demonstra tolerância cruzada com benzodiazepinas e outros medicamentos sedativos/hipnóticos, não irá bloquear a síndrome de abstinência muitas vezes observada aquando da interrupção do tratamento com estes medicamentos.

Assim, antes do início do tratamento com bupirona, é aconselhável descontinuar gradualmente estes medicamentos. Tal é especialmente importante em doentes que têm vindo a utilizar medicamentos depressores do SNC de forma crónica. É recomendada uma monitorização cuidadosa da utilização de bupirona em doentes com antecedentes de convulsões.

Em casos individuais, foram notificadas convulsões ao tomar bupirona e ISRSs concomitantemente (ver secção 4.5).

Uma combinação de bupirona com IMAOs não é recomendada devido ao risco de reações hipertensivas (ver secção 4.5).

A utilização concomitante de bupirona com outros fármacos ativos no SNC deve ser abordada com precaução (ver secção 4.5).

Se for necessário um tratamento médico a longo prazo, este deve ser monitorizado atentamente. A necessidade de continuar o tratamento deve ser reavaliada periodicamente através da descontinuação do tratamento após um período de tempo mais prolongado (vários meses).

Medidas psicoterapêuticas e socioterapêuticas não devem ser negligenciadas durante o tratamento com bupirona. Uma vez que o mecanismo de ação da bupirona não está completamente esclarecido, não pode ser prevista a toxicidade a longo prazo para o sistema nervoso central ou outros sistemas de órgãos. Os estudos clínicos controlados com bupirona só foram realizados durante um período de seis meses.

População pediátrica

Bupirona não deve ser utilizada em crianças e adolescentes com menos de 18 anos de idade uma vez que a segurança e eficácia não foram estabelecidas para esta faixa etária (ver secções 5.1 e 5.2).

Excipientes

Bupirona Orion contém lactose. Doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou mal absorção de glucose-galactose não devem tomar este medicamento.

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.6 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não existem dados suficientes disponíveis sobre o uso concomitante com outros ansiolíticos/sedativos e outros agentes de ação central (ex. antipsicóticos e antidepressivos), bem como com anti-hipertensivos, antidiabéticos, anticoagulantes, contraceptivos e glicósidos cardíacos. Portanto, o uso concomitante de bupirona com estes medicamentos deve ser cuidadosamente monitorizado.

Efeito de outros medicamentos sobre a buspirona

Associações não recomendadas

Inibidores da MAO

A coadministração de inibidores da MAO pode causar aumentos na pressão arterial. A coadministração de inibidores da MAO e buspirona não é, portanto, recomendada (ver secção 4.4).

Eritromicina

A administração concomitante de cloridrato de buspirona (10 mg em dose única) e eritromicina (1,5 g uma vez por dia durante quatro dias) em voluntários saudáveis aumentou as concentrações plasmáticas de buspirona ($C_{\text{máx}}$ aumentada em 5 vezes e AUC em 6 vezes), provavelmente pela inibição do CYP3A4. Se a buspirona e a eritromicina forem usadas em combinação, é recomendada uma dose baixa de cloridrato de buspirona (ex., 2,5 mg duas vezes por dia). Ajustes posológicos posteriores de qualquer um dos medicamentos, deverão basear-se na resposta clínica.

Itraconazol

A administração concomitante de cloridrato de buspirona (10 mg em dose única) e itraconazol (200 mg uma vez por dia durante quatro dias) em voluntários saudáveis aumentou as concentrações plasmáticas de buspirona ($C_{\text{máx}}$ aumentada em 13 vezes e AUC em 19 vezes), provavelmente pela inibição do CYP3A4. Se a buspirona e o itraconazol forem utilizados em combinação, é recomendada uma dose baixa de cloridrato de buspirona (ex., 2,5 mg uma vez por dia). Ajustes posológicos posteriores de qualquer um dos medicamentos, deverão basear-se na resposta clínica.

Associações com precauções de utilização

Diltiazem

A administração concomitante de cloridrato de buspirona (10 mg em dose única) e diltiazem (60 mg três vezes por dia) em voluntários saudáveis aumentou as concentrações plasmáticas de buspirona ($C_{\text{máx}}$ aumentada em 5,3 vezes e AUC em 4 vezes), provavelmente pela inibição do CYP3A4 por metabolismo de primeira passagem. É possível que os efeitos da buspirona sejam potenciados e a sua toxicidade aumentada quando esta é administrada com diltiazem. Ajustes posológicos posteriores de qualquer um dos medicamentos, deverão basear-se na resposta clínica.

Verapamilo

A administração concomitante de cloridrato de buspirona (10 mg em dose única) e verapamilo (80 mg três vezes por dia) em voluntários saudáveis aumentou as concentrações plasmáticas de buspirona ($C_{\text{máx}}$ e AUC aumentadas em 3,4 vezes), provavelmente pela inibição do CYP3A4 por metabolismo de primeira passagem. É possível que os efeitos da buspirona sejam potenciados e a sua toxicidade aumentada quando esta é administrada com verapamilo. Ajustes posológicos posteriores de qualquer um dos medicamentos, deverão basear-se na resposta clínica.

Rifampicina

A rifampicina induz o metabolismo da bupirona via CYP3A4. Assim, a administração concomitante de cloridrato de bupirona (30 mg em dose única) e rifampicina (600 mg uma vez por dia durante 5 dias) em voluntários saudáveis diminuiu as concentrações plasmáticas ($C_{\text{máx}}$ diminuída em 84% e AUC diminuída em 90%) e o efeito farmacodinâmico da bupirona.

Associações a considerar

ISRS

A combinação de bupirona e de inibidores seletivos da recaptação da serotonina (ISRS) foi testada em ensaios clínicos em mais de 300.000 doentes. Ainda que não tenham sido observadas toxicidades graves, foram registados casos raros de convulsões em doentes que tomaram ISRS e bupirona concomitantemente.

No uso clínico regular foram reportados casos isolados de convulsões em doentes a receber tratamento combinado com bupirona e ISRS.

A bupirona deve ser utilizada com precaução em combinação com medicamentos serotoninérgicos (incluindo IMAO, L-triptofano, triptanos, tramadol, buprenorfina, linezolida, ISRS, lítio e Hipericão), uma vez que existem notificações isoladas de síndrome serotoninérgica em doentes a receber tratamento concomitante com ISRS. Se se suspeitar desta patologia, o tratamento com bupirona deve ser imediatamente descontinuado e deve iniciar-se tratamento sintomático de suporte.

Ligação às proteínas

In vitro, a bupirona pode deslocar proteínas que se ligam de forma menos firme às proteínas, como a digoxina. O significado clínico desta propriedade é desconhecido.

Nefazodona

A coadministração de cloridrato de bupirona (2,5 ou 5 mg duas vezes por dia) e nefazodona (250 mg duas vezes por dia) a voluntários saudáveis resultou num aumento marcado das concentrações plasmáticas de bupirona (aumentos de até 20 vezes na $C_{\text{máx}}$ e de até 50 vezes na AUC) e numa diminuição estatisticamente significativa (cerca de 50%) nas concentrações plasmáticas do metabolito da bupirona, l-pirimidinilpiperazina, provavelmente pela inibição do CYP3A4. Com doses de cloridrato de bupirona de 5 mg duas vezes ao dia, foram observados ligeiros aumentos na AUC para a nefazodona (23%) e para os seus metabolitos hidroxinefazodona (HO-NEF) (17%) e mCPP (9%). Foram observados ligeiros aumentos na $C_{\text{máx}}$ para a nefazodona (8%) e para o seu metabolito HO-NEF (11%).

O perfil de efeitos indesejáveis para indivíduos a receber cloridrato de bupirona 2,5 mg duas vezes por dia e nefazodona 250 mg duas vezes por dia foi semelhante àquele observado em indivíduos a receber apenas um dos medicamentos isoladamente. Indivíduos a receber cloridrato de bupirona 5 mg duas vezes por dia e nefazodona 250 mg duas vezes por dia experienciaram efeitos indesejáveis como sensação de

atordoamento, astenia, tonturas e sonolência. É recomendado que a dose de bupirone seja reduzida quando administrada com nefazodona. Ajustes posológicos posteriores de qualquer um dos medicamentos, deverão basear-se na resposta clínica.

Sumo de toranja

A administração concomitante de cloridrato de bupirone 10 mg e de sumo de toranja (duplamente concentrado, 200 ml durante 2 dias) em voluntários saudáveis aumentou as concentrações plasmáticas de bupirone ($C_{\text{máx}}$ aumentada em 4,3 vezes e AUC em 9,2 vezes). Doentes a tomar bupirone devem evitar o consumo de grandes quantidades de sumo de toranja.

Outros inibidores e indutores do CYP3A4

Quando administrada com um inibidor potente do CYP3A4, é recomendada uma dose baixa de bupirone, usada com precaução. Quando usada em combinação com um indutor potente do CYP3A4, por ex. fenobarbital, fenitoína, carbamazepina ou Hiperício, pode ser necessário ajustar a dose de bupirone para manter o seu efeito ansiolítico.

Fluvoxamina

No tratamento a curto prazo com fluvoxamina e bupirone é observada uma duplicação das concentrações plasmáticas de bupirone em relação à monoterapia com bupirone.

Trazodona

A administração concomitante de trazodona resultou num aumento da ALT em 3-6 vezes em alguns doentes.

Cimetidina

A utilização concomitante de bupirone e cimetidina resultou num ligeiro aumento do metabolito da bupirone 1-(2-pirimidinil)-piperazina. Devido à elevada percentagem de ligação da bupirone às proteínas (cerca de 95%), é aconselhada precaução quando são administrados concomitantemente medicamentos com elevada ligação às proteínas.

Baclofeno, lofexidina, nabilona e anti-histamínicos podem aumentar qualquer efeito sedativo.

Efeito da bupirone sobre outros medicamentos

Diazepam

Após a adição de bupirone ao regime posológico do diazepam, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos do estado estacionário ($C_{\text{máx}}$, AUC e $C_{\text{mín}}$) para o diazepam, mas foram detetados aumentos de cerca de 15% para o nordiazepam e foram também observados efeitos adversos clínicos menores (tonturas, cefaleia e náuseas).

Haloperidol

A administração concomitante de haloperidol e bupirone pode aumentar os níveis séricos de haloperidol.

Digoxina

Em humanos, aproximadamente 95% da bupirone está ligada às proteínas plasmáticas. In vitro, a bupirone não desloca fármacos que se encontram firmemente ligados às proteínas séricas (isto é, varfarina). No entanto, in vitro, a bupirone pode deslocar fármacos não tão firmemente ligados como a digoxina. O significado clínico desta propriedade é desconhecido.

Varfarina

Foram reportados aumentos no tempo de protrombina após a adição de bupirone a regimes de tratamento contendo varfarina.

Outros depressores do SNC

O efeito sedativo da bupirone pode ser aumentado se tomada com outros depressores do SNC. Assim, o uso concomitante de bupirone com medicamentos depressores do SNC deve ser cuidadosamente monitorizado.

Os efeitos sedativos da bupirone podem ser aumentados se tomada com álcool. Portanto, deve ser evitado o consumo concomitante de álcool.

4.7 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

Em alguns estudos em animais, a administração de doses elevadas de bupirone durante a gravidez, mostrou efeitos adversos relativos à sobrevivência, nascimento e peso das crias, mas não houve efeitos adversos sobre o desenvolvimento fetal. Uma vez que a relevância deste achado em seres humanos ainda não foi estabelecida, a bupirone só deve ser utilizada na gravidez se for claramente necessária.

Amamentação

Os dados toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de bupirone (metabolito) no leite (para detalhes, ver secção 5.3). O risco para o lactente não pode ser excluído. A amamentação deve, portanto, ser descontinuada durante o tratamento com bupirone.

Fertilidade

Não existem dados disponíveis quanto à fertilidade.

4.8 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Não se pode excluir que a bupirone – especialmente no início do tratamento e após uma alteração da dose – mas também pelo uso normal afete a capacidade de reação de tal forma que tenha influência sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas.

Estudos demonstraram que a bupirone tem um efeito sedativo menor que outros ansiolíticos, pois não causa comprometimento psicomotor significativo. Contudo, os seus efeitos no sistema nervoso central do doente, a nível individual, não são previsíveis.

Assim, os doentes devem ser aconselhados a não conduzir ou utilizar máquinas complexas até que estejam relativamente seguros de que seu desempenho não é afetado pelo uso de buspirona.

4.9 Efeitos indesejáveis

As seguintes categorias de frequência são utilizadas para classificação das reações adversas:

Muito frequentes ($\geq 1/10$)

Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$)

Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$)

Muito raros ($< 1/10.000$)

Desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis)

Doenças do sangue e do sistema linfático

Raros: alterações da contagem sanguínea (eosinofilia, leucopenia, trombocitopenia), alterações hemorrágicas

Doenças do sistema imunitário

Raros: reações alérgicas

Doenças endócrinas

Raros: disfunção tiroideia

Doenças do metabolismo e da nutrição

Pouco frequentes: apetite aumentado, anorexia, aumento de peso, perda de peso

Perturbações do foro psiquiátrico

Frequentes: pesadelos, insónia, nervosismo, agitação, fúria, hostilidade, confusão, depressão

Pouco frequentes: despersonalização, euforia, disforia, vontade de se mover, ansiedade, falta de interesse, perturbações de associação, alucinações, pensamentos suicidas

Raros: alterações de humor, claustrofobia, psicose, abuso de álcool

Doenças do sistema nervoso

Frequentes: cefaleia, sonolência, tonturas, sensação de atordoamento, concentração alterada

Pouco frequentes: dormência, sensações anormais (ex. formigueiro, sensação de picadas), perda de coordenação, tremores, convulsões, rugidos na cabeça, paladar alterado, hipersialorreia

Raros: sintomas extrapiramidais incluindo discinesia precoce e tardia, distonia e rigidez, parkinsonismo, acatisia, síndrome das pernas inquietas, tempo de reação lento, movimentos involuntários, estupor, fala indistinta, falhas transitórias de memória, síndrome serotoninérgica, perda de voz

Afeções oculares

Frequentes: visão turva

Pouco frequentes: vermelhidão ocular, olhos pruriginosos, conjuntivite

Raros: dor nos olhos, fotofobia, sensação de pressão nos olhos, visão em túnel

Afeções do ouvido e do labirinto

Frequentes: acúfenos

Pouco frequentes: hipersensibilidade sonora

Cardiopatias

Frequentes: dor no peito não-específica

Pouco frequentes: taquicardia/palpitações

Raros: insuficiência cardíaca, ataque cardíaco, cardiomiopatia, bradicardia

Vasculopatias

Pouco frequentes: episódios breves de desmaio, hipo- ou hipertensão

Raros: distúrbios do fluxo sanguíneo cerebral

Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino

Frequentes: dor de garganta, congestão nasal

Pouco frequentes: aumento significativo da frequência respiratória, dispneia, opressão torácica, sensação de olfato alterado

Raros: hemorragias nasais

Doenças gastrointestinais

Frequentes: náuseas, boca seca, sintomas gastrointestinais, diarreia

Pouco frequentes: hemorragia rectal, obstipação, flatulência, cólon irritável, vômitos

Raros: ardor na língua, soluços

Afeções hepatobiliares

Pouco frequentes: enzimas hepáticas aumentadas

Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos

Pouco frequentes: urticária, afrontamento, tendência para equimoses, perda de cabelo, pele seca, eczema, vesícula

Raros: pequenas hemorragias na pele, acne, enfraquecimento das unhas

Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos

Pouco frequentes: câibras musculares, dor muscular, tensão muscular, dor articular

Raros: fraqueza muscular

Doenças renais e urinárias

Pouco frequentes: sintomas das vias urinárias inferiores

Raros: enurese, nictúria

Doenças dos órgãos genitais e da mama

Pouco frequentes: perturbações menstruais, libido diminuída ou aumentada

Raros: amenorreia, doença inflamatória pélvica, ejaculação anormal, impotência, galactorreia, ginecomastia

Perturbações gerais e alterações no local de administração

Frequentes: fraqueza

Pouco frequentes: febre, desmaio, fadiga, sudorese, mãos húmidas, edema, edema facial

Raros: intolerância ao frio

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas diretamente ao INFARMED, I.P.:

Sítio da internet: <http://www.infarmed.pt/web/infarmed/submissaoram>
(preferencialmente)

ou através dos seguintes contactos:

Direção de Gestão do Risco de Medicamentos

Parque da Saúde de Lisboa, Av. Brasil 53

1749-004 Lisboa

Tel: +351 21 798 73 73

Linha do Medicamento: 800 222 444 (gratuita)

E-mail: farmacovigilancia@infarmed.pt

4.10 Sobredosagem

Sintomas

Foram maioritariamente observados os seguintes sintomas: náuseas, vómitos, tonturas, fadiga, constrição pupilar e distúrbios gastrointestinais. Mesmo com doses diárias até 2.400 mg em humanos, não foram observadas complicações graves.

Medidas terapêuticas

Além do tratamento sintomático geral, deve ser realizada imediatamente uma lavagem gástrica em caso de intoxicação. Como em qualquer outro caso de sobredosagem, a respiração, o pulso e a pressão arterial devem ser monitorizados. Não é conhecido um antídoto específico. A bupirone não é removida por hemodiálise, o metabolito 1-PP é parcialmente removido por hemodiálise.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: 2.9.1. Sistema Nervoso Central. Psicofármacos. Ansiolíticos, sedativos e hipnóticos. Código ATC: N05BE01.

A bupirona representa o primeiro ansiolítico da classe de substâncias ativas conhecidas como azapironas. Estes não estão quimicamente nem farmacologicamente relacionados com as benzodiazepinas, barbitúricos ou outras substâncias psicotrópicas.

A bupirona é um agonista completo dos recetores pré-sinápticos 5-hidroxitriptamina tipo 1A e um agonista parcial dos recetores pós-sinápticos 5-hidroxitriptamina tipo 1A no SNC.

Aparentemente as modulações adaptativas da neurotransmissão da 5-HT desempenham um papel fundamental nos efeitos ansiolíticos da bupirona após a administração repetida, razão pela qual há um atraso no início de ação de 2 a 4 semanas.

O metabolito da bupirona 1-[2 pirimidinil]-piperazina (1-PP) é um potente antagonista- α_2 e, como tal, tem impacto no sistema noradrenérgico que pode estar associado aos efeitos psicoestimulatórios e antidepressivos.

A prevenção ou gestão de perturbações comportamentais induzidas pelo stress pode talvez ser considerada como a característica fundamental da bupirona e de outros agonistas 5-HT_{1A}. Em vários estudos pré-clínicos, a bupirona apresentou propriedades características de ansiolíticos e antidepressivos.

Bupirona ou 1-PP não interagem com o complexo recetor GABA-benzodiazepina. Em contraste com as benzodiazepinas, a bupirona não mostrou sinais de efeitos hipnótico-sedativos, relaxantes musculares, anticonvulsivantes ou abusivos/aditivos de álcool. Ao contrário das benzodiazepinas, é improvável que ocorram sintomas de privação ou uma rápida recuperação dos sintomas de ansiedade após descontinuação da bupirona.

População pediátrica

Estudos controlados por placebo, em que 334 doentes foram tratados com bupirona por um período de até seis semanas, não demonstraram que bupirona nas doses recomendadas para adultos seja um tratamento eficaz para a perturbação de ansiedade generalizada em doentes com menos de 18 anos.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção

A bupirona é rapidamente absorvida em humanos após administração oral, contudo, o fármaco sofre um extenso metabolismo de primeira passagem com apenas aproximadamente 4% da dose a atingir a circulação sistémica. Os níveis plasmáticos máximos são atingidos após 60–90 minutos; verificou-se serem uma função linear da dose administrada ao longo de todo o intervalo terapêutico.

Distribuição

A semivida plasmática é de 2-3 horas. No plasma, mais de 95% do ingrediente ativo está ligado às proteínas. Outros fármacos com elevada ligação às proteínas no sangue, como a fenitoína, o propranolol e a varfarina, não são deslocados da proteína plasmática pela buspirona, em concentrações clinicamente relevantes de buspirona in vitro. Em concentrações mais elevadas in vitro, a digoxina é substituída pela buspirona; no entanto, a relevância clínica deste achado não é clara.

Biotransformação

A buspirona é metabolizada principalmente por oxidação; o envolvimento do citocromo P450 3A4 (CYP3A4) foi demonstrado in vitro. São produzidos vários derivados hidroxilados e dois metabolitos farmacologicamente ativos, 6-hidroxibuspirona (6-OHB) e 1-pirimidinilpiperazina (1-PP).

Num estudo em animais para investigação do potencial ansiolítico, o 6-OHB apresentou o mesmo perfil de atividade que a buspirona.

Em voluntários saudáveis, que receberam buspirona por via oral, as concentrações plasmáticas de 6-OHB foram aproximadamente 40 vezes superiores as de buspirona, o que leva à hipótese de que é principalmente este metabolito que contribui clinicamente para os efeitos ansiolíticos.

Em estudos em animais, que conduziram à conclusão do potencial ansiolítico, a atividade de 1-PP é de aproximadamente 25% ou menos em comparação com a atividade da buspirona.

Eliminação

A excreção da buspirona e dos seus metabolitos é de aproximadamente 29-63% na urina e 18-38% nas fezes. A eliminação da buspirona é reduzida em doentes com compromisso da função hepática ou renal. Não houve diferenças significativas na farmacocinética da buspirona em relação à idade ou género.

Compromisso renal

Após uma única administração a doentes com compromisso renal (depuração de creatinina 20-49 ml/min/1,72 m²) verificou-se um ligeiro aumento nos níveis sanguíneos de buspirona, sem aumento do tempo de semivida. Uma única administração a doentes anuréticos provoca um aumento nos níveis sanguíneos do metabolito 1-pirimidina/piperazina (1-PP), em que a diálise não demonstrou ter qualquer influência sobre os níveis de buspirona, nem sobre os níveis de 1-PP.

Compromisso hepático

Tal como pode ser esperado, agentes como a buspirona, utilizada em doentes com uma função hepática reduzida, demonstram um reduzido "efeito de primeira passagem". Após uma única administração a doentes com cirrose hepática, verificam-se concentrações máximas mais elevadas de buspirona inalterada, com um aumento no tempo de semivida.

População pediátrica

As concentrações plasmáticas de buspirona e o seu metabolito ativo foram maiores em doentes pediátricos, em comparação com adultos que receberam doses equivalentes.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em estudos com diferentes espécies animais, foi determinada uma toxicidade aguda moderada do cloridrato de bupiriona. A LD₅₀ após o tratamento oral foi de 330-660 mg/kg PC em ratos, 200-420 mg/kg PC em ratinhos, cerca de 300 mg/kg PC em cães e cerca de 350 mg/kg PC em macacos. A morte ocorreu, principalmente, imediatamente após a administração do fármaco e foi acompanhada por crises tonicoclônicas, rigidez corporal e outros sinais de toxicidade do SNC.

Estudos de toxicidade após administração oral repetida de cloridrato de bupiriona em ratos (até 160 mg/kg PC/d) e ratinhos (até 200 mg/kg PC/dia) mostraram perda de peso relacionada com a dose. Foram observados ocasionalmente tremor, hiperventilação e taquicardia em ratos, e depósitos amiloides nos rins e no tecido testicular (variando até atrofia testicular) e no trato gastrointestinal em ratinhos.

Após administração oral repetida de bupiriona em macacos, foi reportada uma mortalidade dependente da dose (> 50% a 100 mg/kg PC/dia de cloridrato de bupiriona) e toxicidade do SNC, incluindo tremores, hipoatividade, catatonia, sedação e movimentos anormais de mastigação.

Não foram observadas alterações tóxicas órgão-específicas.

Estudos de toxicidade reprodutiva em ratos e coelhos não revelaram evidência de efeitos teratogênicos ou fetotóxicos da bupiriona. Em ratos lactantes, a bupiriona (metabolito) foi excretada no leite.

Em estudos in vitro e in vivo, a bupiriona não apresentou efeitos mutagênicos ou genotóxicos.

Estudos de longo prazo não mostraram evidência de efeitos carcinogênicos quando o cloridrato de bupiriona foi administrado a ratos (até 160 mg/kg PC/dia por 2 anos) e ratinhos (até 200 mg/kg PC/dia por 18 meses).

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Lactose mono-hidratada
Sílica anidra coloidal
Celulose microcristalina
Carboximetilamido sódico (Tipo A)
Estearato de magnésio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos.

Adicionalmente para o frasco HDPE:

Após a primeira abertura: 1 ano.

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

Adicionalmente para o blister:

Manter o blister dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister PVC/PVDC-Alumínio: 20, 30, 50, 60, 90 e 100 comprimidos.

Frasco de HDPE para comprimidos (60 ml) fechado com uma tampa redonda de rosca de PP com um selo de inviolabilidade e resistente à abertura por crianças (diâmetro 38 mm): 250 comprimidos.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Orion Corporation

Orionintie 1

FI-02200 Espoo

Finlândia

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO