

MODELO DE BULA BUSPAR (cloridrato de buspirona) 5mg/10mg COMPRIMIDOS

BRISTOL-MYERS SQUIBB

BUSPAR

Cloridrato de buspirona

Uso oral

APRESENTAÇÃO

BUSPAR 5 mg é apresentado em cartuchos com 2 blisters com 10 comprimidos cada.
BUSPAR 10 mg é apresentado em cartuchos com 2 blisters com 10 comprimidos sulcados cada.

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de BUSPAR 5 mg e 10 mg contêm 5 mg e 10 mg de cloridrato de buspirona, respectivamente.
Ingredientes inativos: dióxido de silício coloidal, lactose, estearato de magnésio, celulose microcristalina e glicolato de amido sódico.

INFORMAÇÕES AO PACIENTE

AÇÃO DO MEDICAMENTO

BUSPAR, cloridrato de buspirona, é um medicamento que alivia a ansiedade sem causar efeitos sedativos, relaxamento muscular ou sonolência.

BUSPAR é rapidamente absorvido, atingindo níveis máximos no plasma sanguíneo em 60 a 90 minutos após ingestão.

INDICAÇÕES DO MEDICAMENTO

BUSPAR é indicado no tratamento da ansiedade, acompanhada ou não de depressão.

RISCOS DO MEDICAMENTO

Contra-indicações

BUSPAR não deve ser utilizado caso você seja alérgico ao cloridrato de buspirona ou a algum dos ingredientes da fórmula.

Advertências

O uso de BUSPAR não é recomendado caso você esteja utilizando antidepressivos inibidores da MAO, pois pode ocorrer hipertensão arterial.

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

Gerais

BUSPAR é menos sedativo – causa menos sonolência - que outros medicamentos para a ansiedade e não compromete significativamente o desempenho psicomotor. No entanto, durante o tratamento o paciente não deve dirigir veículos ou operar máquinas, pois sua habilidade e atenção podem estar prejudicadas.

Embora estudos de interação de BUSPAR com álcool indiquem que BUSPAR não aumenta os danos induzidos pelo álcool na atividade motora e mental, é recomendado que você evite o uso concomitante de álcool e BUSPAR.

Potencial para reações de abstinência em pacientes dependentes de drogas sedativas/hipnóticas/ansiolíticas: antes de iniciar a terapia com BUSPAR, é aconselhável retirar estas drogas de forma gradual, especialmente se você utilizou medicamentos depressores do SNC por um longo período.

Caso você tenha utilizado benzodiazepínicos ou 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 à gripe sem febre, e ocasionalmente convulsões.

Uso abusivo e dependência

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

Precauções

Uso com Álcool

Evite o uso concomitante de BUSPAR e álcool.

Gravidez

Você não deve utilizar BUSPAR durante a gravidez, exceto se, na opinião do médico, o benefício exceder o risco potencial ao bebê.

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

Trabalho de Parto

Os efeitos de BUSPAR sobre o trabalho de parto não são conhecidos.

Uso na Lactação

A extensão da excreção de BUSPAR ou dos seus metabólitos no leite materno é desconhecida.

Informe o seu médico se ocorrer gravidez ou iniciar amamentação durante o uso desse medicamento.

Uso em crianças

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

Uso em idosos

De acordo com estudos clínicos, não é necessário ajuste de dose com base na idade ou sexo do paciente.

Pacientes com Deficiência da Função Hepática ou Renal

A buspirona é metabolizada pelo fígado e excretada pelos rins, portando a administração de BUSPAR não é recomendada a pacientes com problema de insuficiência nos rins ou fígado.

Não use o medicamento sem o conhecimento do seu médico. Pode ser perigoso para sua saúde.

Interações medicamentosas

O uso concomitante de BUSPAR com outros medicamentos ativos no SNC deve ser introduzido com cautela.

BUSPAR possui interações com haloperidol, trazodona, diazepam, eritromicina, itraconazol, nefazodona, diltiazem, verapamil, rifampicina, cetoconazol, ritonavir, dexametazona, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, cimetidina, classes dos medicamentos inibidores da monoamino oxidase (alguns tipos de antidepressivos) e inibidores seletivos da recaptação de serotonina (alguns tipos de antidepressivos) e suco de grapefruit.

Informe ao seu médico ou cirurgião-dentista se está fazendo uso de algum outro medicamento.

MODO DE USO

Aspecto físico e características organolépticas

Os comprimidos de 5 mg são ovalados, de cor branca, extremidades retas, biconvexos, com o número 5 gravado e livre de impurezas visíveis.

Os comprimidos de 10 mg são, ovalados de cor branca, extremidades retas, biconvexas, bissectados em um dos lados e com o número 10 gravado no outro lado.

Para maior comodidade, BUSPAR de 10 mg é apresentado em comprimidos sulcados, que permitem, reparti-lo ao meio quando for necessário o ajuste de dose.

Como usar

Você deve tomar BUSPAR no mesmo horário todos os dias, com ou sem alimentos.

Posologia

A dose inicial recomendada é de 15 mg ao dia, divididas em 2 ou 3 doses.

Para se atingir uma ótima resposta terapêutica, a dosagem poderá ser aumentada em 5 mg por dia a cada 2 ou 3 dias, se necessário. A dose máxima diária não deverá exceder 60 mg.

Para a maioria dos pacientes, incluindo os idosos, uma ótima resposta terapêutica é obtida por pequenos aumentos na dosagem até uma dose total diária de 20 a 30 mg divididas em 2 ou 3 tomadas.

É recomendado que o tratamento seja prescrito por, no mínimo 3 a 4 semanas.

A dose deve ser reduzida se ocorrer comprometimento dos rins ou fígado.

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

Não interrompa o tratamento sem o conhecimento do seu médico.

Não use o medicamento com o prazo de validade vencido. Antes de usar observe o aspecto do medicamento.

REAÇÕES ADVERSAS

Os efeitos colaterais de BUSPAR, se 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 freqüentes foram: tontura, cefaléia (dor de cabeça), nervosismo, delírio (idéias que não correspondem à realidade), náusea, excitação e suor excessivo /pele viscosa.

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS À DROGA, RELATADAS DURANTE O PERÍODO DE AVALIAÇÃO PRÉ-COMERCIALIZAÇÃO*

	PRÉ-COMERCIALIZAÇÃO	
	n = 3.004	%
SISTEMA ORGÂNICO		
CARDIOVASCULAR		
- taquicardia/palpitações	72	2,4
- dores no peito	38	1,3
NERVOSO CENTRAL		
- 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
OTORRINOLARINGOLÓGICO		
- visão turva	65	2,2
- congestão nasal	34	1,1
- dor de garganta	32	1,1
- zumbido	30	1,0
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
MÚSCULO-ESQUELÉTICO		
- dores músculo-esqueléticas	77	2,6
NEUROLÓGICO		
- parestesia / dormência	131	4,4
- falta de coordenação	58	1,9
- tremor	35	1,2
PELE		
- erupções cutâneas	34	1,1
DIVERSOS		
- cefaléia	340	11,3
- fadiga / fraqueza	239	8,0
- sudorese / aumento de viscosidade cutânea	72	2,4

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

Informe ao médico ou cirurgião-dentista o aparecimento de reações indesejáveis.

CONDUTA EM CASO DE SUPERDOSE

A dose máxima tolerada de BUSPAR em voluntários normais foi de 375 mg/dia. Quando se aproxima dos níveis máximos, os sintomas mais comumente observados são: náusea, vômito, tontura, sonolência, diminuição das pupilas e distúrbios gástricos. Em caso de superdose, procure um médico imediatamente.

CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO

Conserve em temperatura ambiente. Proteja de temperaturas superiores a 40°C. Proteja da luz e umidade.

Todo o medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

INFORMAÇÕES AO PROFISSIONAL DE SAÚDE

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

BUSPAR, cloridrato de buspirona, é o primeiro agente ansiolítico da classe da azapirona, a qual não tem relação química ou farmacológica com os benzodiazepínicos, barbitúricos ou outros agentes psicotrópicos conhecidos.

Foi demonstrado que BUSPAR possui atividade psicotrópica ansiolítica seletiva. Em contraste com os benzodiazepínicos e outros agentes ansiolíticos, BUSPAR alivia a ansiedade sem causar efeitos sedativos, miorelaxantes ou o comprometimento da vigília. Em estudos clínicos controlados e em estudos especiais da função psicomotora, não houve diferença significativa na incidência de sedação (sonolência e/ou fadiga) ou de comprometimento psicomotor (incluindo habilidade para dirigir veículos) entre os pacientes que receberam buspirona e os pacientes que receberam placebo. Ao contrário, tanto diazepam quanto clorazepato produziram sedação significativa, e o diazepam e o lorazepam produziram alteração psicomotora significativa.

O mecanismo de ação de BUSPAR difere daquele dos benzodiazepínicos. No homem, entretanto, o seu mecanismo de ação ansiolítico não foi totalmente elucidado. Estudos pré-clínicos *in vitro* demonstraram que a buspirona tem uma alta afinidade pelos receptores de serotonina (5-HT_{1A}). A buspirona não aparenta interagir diretamente com os receptores benzodiazepínicos nem com os receptores do 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 a dopamina, a buspirona parece atuar como um antagonista pré-sináptico da dopamina.

No homem, BUSPAR é rapidamente absorvido, com níveis plasmáticos máximos em 60 a 90 minutos após ingestão. Em doses de 10, 20 e 40 mg, as médias das concentrações plasmáticas máximas são, respectivamente, 0,9; 1,7 e 3,2 ng/mL. Estes dados sugerem que existe uma relação de proporcionalidade entre a concentração plasmática e a dosagem. Estudos de dose múltipla de até 28 dias indicam que concentrações plasmáticas de equilíbrio são atingidas dentro de um período de 2 dias e são proporcionais à dose. Quando o equilíbrio é alcançado, a concentração plasmática de buspirona não é acentuadamente alterada pela administração crônica da droga.

Efeitos dos alimentos:

Os efeitos dos alimentos sobre a biodisponibilidade de BUSPAR foram estudados em oito indivíduos. Foi administrada uma dose de 20 mg com e sem alimentos. A AUC e C_{máx} da buspirona inalterada aumentaram 84% e 116%, respectivamente. A quantidade total do material imunorreativo da buspirona não se alterou. Os resultados sugerem que os alimentos podem diminuir o *clearance* pré-sistêmico da buspirona. (vide **POSOLOGIA**)

No homem, aproximadamente 95% da bupiriona se liga às proteínas plasmáticas. Outras drogas com alta taxa de ligação protéica, como por exemplo fenitoína, propranolol e varfarina não são deslocadas pela bupiriona *in vitro* de suas ligações às proteínas plasmáticas, em concentrações de bupiriona clinicamente relevantes. Em concentrações mais altas, a digoxina é deslocada *in vitro*, entretanto, a importância clínica deste fato é desconhecida.

Os valores da meia-vida de eliminação observados em voluntários sadios variaram de 2 a 33 horas. A meia-vida média observada em voluntários sadios nos 14 estudos até então realizados, variaram de 2 a 11 horas. As mulheres tenderam a apresentar valores de meia-vida ligeiramente maiores que a dos homens, porém não foram estatisticamente significativos. Após uma única dose de BUSPAR, 29 a 63% da dose foi excretada na urina, num período de 24 horas, principalmente na forma de metabólitos; a excreção fecal foi de 18 a 38% da dose. A bupiriona é metabolizada principalmente por oxidação, que *in vitro* demonstrou ser mediada pelo citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**), produzindo vários derivados hidroxilados e dois metabólitos farmacologicamente ativos, a 6-hidroxibupiriona (6-OHB) e a 1-pirimidinilpiperazina (1-PP). Em um modelo animal de potencial de ansiedade, 6-OHB tem a mesma atividade da bupiriona. Em indivíduos saudáveis recebendo bupiriona por via oral, concentração plasmática de 6-OHB foram aproximadamente 40 vezes maiores do que a concentração de bupiriona, sugerindo que este metabólito pode contribuir predominantemente para o efeito ansiolítico. Em modelos animais, para a predição do potencial ansiolítico no homem, a 1-PP apresentou cerca de 25% ou menos da atividade da bupiriona.

O *clearance* da bupiriona é diminuído em pacientes com disfunção hepática e renal. Não foram verificadas diferenças significativas na farmacocinética da bupiriona em função da idade e/ou sexo.

No estado de equilíbrio, após doses de 7,5; 15 e 30 mg duas vezes ao dia, as $C_{máx}$ médias de bupiriona foram respectivamente 2,9; 2,1 e 1,7 vezes maiores nas crianças (com idade entre 6 e 12 anos) do que em adultos. A AUC (área sobre a curva) média de bupiriona em crianças nestas doses foram respectivamente 1,8; 1,5 e 1,1 vezes maiores em comparação com adultos. Dentro da faixa de dose estudada, a $C_{máx}$ e AUC do 1-PP em crianças foi aproximadamente o dobro em comparação com adultos. Adolescentes (de 13 a 17 anos) tiveram $C_{máx}$ médias de bupiriona, com doses mais altas que adultos, com doses de 7,5 e 15 mg duas vezes ao dia, (2,3 e 1,5 vezes, respectivamente); porém com doses de 30 mg duas vezes ao dia, $C_{máx}$ foi somente 10% maior que em adultos. Em adolescentes recebendo doses de 7,5 e 15 mg duas vezes ao dia, a AUC média foi 1,8 e 1,2 vezes maior do que em adultos, enquanto que com a dose de 30 mg duas vezes ao dia foi 20% inferior. Adolescentes tendem a ter $C_{máx}$ e AUC de 1-PP similares a dos adultos.

RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia de BUSPAR foi demonstrada em estudos clínicos controlados em pacientes ambulatoriais cujo diagnóstico correspondia a transtorno de ansiedade generalizada (TAG). Muitos pacientes envolvidos nestes estudos também apresentavam sintomas depressivos, e BUSPAR aliviou a ansiedade mesmo na presença destes sintomas. Os pacientes participantes destes estudos apresentavam os sintomas há um período de 1 mês a 1 ano ou mais, antes de iniciar o estudo, com uma média de duração de 6 meses.

INDICAÇÕES

BUSPAR é indicado no tratamento dos distúrbios de ansiedade, como o transtorno de ansiedade generalizada e no alívio a curto prazo dos sintomas de ansiedade, acompanhados ou não de depressão.

Estudos clínicos controlados com BUSPAR foram de seis meses.

CONTRA-INDICAÇÕES

BUSPAR é contra-indicado em pacientes hipersensíveis ao cloridrato de bupirona ou a algum dos ingredientes inativos da formulação.

MODO DE USAR E CUIDADOS DE CONSERVAÇÃO DEPOIS DE ABERTO

BUSPAR deve ser administrado no mesmo horário todos os dias, com ou sem alimentos. Conservar em temperatura ambiente. Proteger de temperaturas superiores a 40°C. Proteger da luz e umidade. Para maior comodidade dos pacientes, BUSPAR de 10 mg é apresentado em comprimidos sulcados, que permitem, quando do reajuste posológico, reparti-lo ao meio.

POSOLOGIA

A dose inicial recomendada é de 15 mg ao dia divididas em 2 ou 3 doses. Para se atingir uma ótima resposta terapêutica, a cada 2 ou 3 dias a dosagem poderá ser aumentada em 5 mg por dia, se necessário. A dose máxima diária não deverá exceder 60 mg. Uma ótima resposta terapêutica é obtida, para a maioria dos pacientes, incluindo os idosos, com pequenos aumentos na dosagem até uma dose total diária de 20 a 30 mg divididas em 2 ou 3 tomadas.

Os alimentos aumentam a biodisponibilidade da bupirona, portanto BUSPAR deve ser administrado no mesmo horário todos os dias, com ou sem alimentos. (vide **CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS**).

Quando administrada com um potente inibidor de CYP3A4 como itraconazol ou nefazodona, a dose inicial da bupirona deve ser reduzida e titulada baseada em avaliação clínica. Suco de grapefruit aumenta a concentração plasmática da bupirona. Pacientes utilizando BUSPAR devem evitar o consumo de grandes quantidades de suco de grapefruit. (vide **INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS**).

É recomendado que o tratamento seja prescrito por, no mínimo, 3 a 4 semanas. A dose deve ser reduzida na presença de comprometimento renal ou hepático.

ADVERTÊNCIAS

O uso de BUSPAR em pacientes que estejam tomando um inibidor da monoamino oxidase (IMAO) pode apresentar perigo. Existem relatos da ocorrência de hipertensão arterial quando BUSPAR foi adicionado a uma terapia incluindo IMAO. Portanto, recomenda-se não usar o produto concomitantemente com um IMAO.

BUSPAR não é recomendado para pacientes com história de crises convulsivas.

Uso na Gravidez

Não foram realizados estudos adequados e bem controlados em mulheres durante a gravidez. Por esta razão, o uso da bupirona durante a gravidez, somente deverá ser iniciado ou continuado se, na opinião do médico, o benefício exceder o risco potencial.

Categoria de risco na gravidez: B.

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

Trabalho de Parto

Os efeitos de BUSPAR sobre o trabalho de parto não são conhecidos.

Uso na Lactação

A extensão da excreção de BUSPAR ou dos seus metabólitos no leite materno é desconhecida.

Gerais

Interferência no desempenho motor e cognitivo: estudos indicam que BUSPAR é menos sedativo que outros ansiolíticos não comprometendo significativamente o desempenho psicomotor. No entanto, seus efeitos no Sistema Nervoso Central (SNC) em algum paciente em particular, não podem ser previstos. Por esta razão, os pacientes deverão ser alertados quanto a dirigir veículos ou operar máquinas complexas, até que estejam razoavelmente seguros de que o tratamento com BUSPAR não os afeta adversamente.

Embora estudos formais de interação de BUSPAR com álcool indiquem que BUSPAR não aumenta os danos induzidos pelo álcool na performance motora e mental, é prudente evitar o uso concomitante de álcool e BUSPAR.

Potencial para reações de abstinência em pacientes dependentes de drogas sedativa/hipnótica/ansiolítica: BUSPAR não demonstra tolerância cruzada com benzodiazepínicos e outras drogas sedativas/hipnóticas comuns, e não bloqueará a síndrome de abstinência freqüentemente observada quando a terapia com estas drogas é suspensa. Portanto, antes de iniciar a terapia com BUSPAR, é aconselhável retirar estas drogas de forma gradual, especialmente naqueles pacientes que tenham utilizado cronicamente drogas depressoras do SNC.

Efeito rebote ou síndrome de abstinência derivados de benzodiazepínicos e outras drogas hipnóticas/sedativas pode ocorrer dentro de períodos variáveis, dependendo em parte do tipo de droga e sua meia-vida efetiva de eliminação, e pode incluir qualquer combinação de irritabilidade, ansiedade, agitação, insônia, tremor, câimbras abdominais e musculares, vômito, sudorese, sintomas semelhantes à gripe sem febre, e ocasionalmente convulsões.

Estudos de pós-comercialização controlados por placebo foram realizados para avaliar a segurança e eficácia em trocar o tratamento com um benzodiazepínico pela terapia com bupiriona sem um período para a retirada do benzodiazepínico/ período de eliminação. Resultados destes estudos e de estudos clínicos gerais de pós-comercialização demonstraram que, em pacientes nos quais um período de eliminação de benzodiazepínicos não for possível, a retirada gradual do benzodiazepínico pode ser superposta a uma terapia de bupiriona por algumas semanas em pacientes com ansiedade que requerem terapia continuada. Bupiriona, não deve, entretanto, ser usado para desintoxicar pacientes dependentes de benzodiazepínicos.

Toxicidade a longo prazo: a bupiriona pode se ligar a 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 de longo prazo sobre o sistema nervoso central e outros sistemas orgânicos.

Uso abusivo e dependência

BUSPAR não tem demonstrado potencial para abuso e dependência à droga nos estudos realizados em animais e humanos.

Dependência

Após administração crônica em ratos, a suspensão repentina de BUSPAR não provocou perda de peso, comumente observada com substâncias que causam dependência física. Embora estudos tenham demonstrado que BUSPAR não está associado com dependência física ou comportamento de procura à droga, é difícil prever, baseado em experimentos, a extensão na qual uma droga ativa no SNC poderá ser erroneamente usada, ter sua

finalidade desviada e/ ou ser de uso abusivo uma vez comercializada. Portanto, os médicos deverão avaliar cuidadosamente os pacientes quanto à história de abuso a drogas e acompanhá-los de perto, observando sinais de uso errôneo ou abusivo de BUSPAR (por ex., desenvolvimento de tolerância, aumento da tosse. Comportamento de procura à droga).

Uso com Álcool

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

Pacientes com Deficiência da Função Hepática ou Renal

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

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

USO EM IDOSOS, CRIANÇAS E OUTROS GRUPOS DE RISCO

Uso pediátrico

A segurança e a eficácia de BUSPAR, a longo prazo, não foram determinadas em indivíduos menores de 18 anos.

Uso geriátrico

A farmacocinética da bupiriona foi avaliada em grupos de homens e mulheres sadios jovens (com idade entre 21 e 39 anos) e em idosos (acima de 65 anos). Após uma dose única de bupiriona ou após dose por 5 dias, não foram observados efeitos significativos na farmacocinética da bupiriona quanto à idade ou ao sexo dos pacientes.

Os dados atuais não justificam uma alteração no esquema posológico com base na idade ou sexo do paciente.

INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de BUSPAR com outras drogas ativas no SNC deve ser introduzido com cautela (vide **ADVERTÊNCIAS**).

Inibidores da monoamino oxidase: (vide **ADVERTÊNCIAS**)

Inibidores seletivos da recaptção de serotonina (ISRSs): experiências com antidepressivos inibidores seletivos da recaptção da serotonina, incluíram vários estudos clínicos e mais que 300.000 pacientes na prática clínica. De modo geral, não houve problemas importantes em relação à segurança. Convulsões foram raramente relatadas em pacientes utilizando bupiriona e ISRSs.

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

trazodona: foi relatado que o uso concomitante de cloridrato de trazodona e bupiriona pode ter causado elevações de 3 a 6 vezes da TGP em alguns poucos pacientes. Em um estudo com a tentativa de replicar este achado, não foi identificado nenhum efeito interativo sobre

as transaminases hepáticas.

diazepam: depois da adição de buspirona ao tratamento com diazepam, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos do estado de equilíbrio (C_{máx}, AUC, 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 Drogas que inibem o Citocromo P450 3A4 (CYP3A4):

Buspirona demonstrou, *in vitro*, ser metabolizada pelo CYP3A4. Isto é consistente com a interação entre buspirona e eritromicina, itraconazol, ou nefazodona, drogas que inibem esta isoenzima. Consequentemente, se BUSPAR for utilizado em combinação com um potente inibidor do CYP3A4, recomenda-se redução na dose de buspirona. Ajustes subseqüentes da dose de qualquer um dos dois medicamentos devem estar baseados na resposta clínica.

nefazodona: a co-administração de buspirona (2,5 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_{máx} e até 50 vezes para AUC) 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 AUC da nefazodona (23%) e de seus metabólitos hidroxinefazodona (HNF-OH) (17%) e mCPP (9%). Foram observados discretos aumentos em C_{máx} da nefazodona (8%) e de seu metabólito (HNF-OH) (11%).

O perfil de efeitos colaterais 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 duas vezes ao dia apresentaram efeitos colaterais, tais como sensação de cabeça vazia, astenia, enjôo e sonolência. Recomenda-se que a dose de buspirona seja reduzida quando co-administrada com nefazodona. Ajustes subseqüentes 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 (1,5g/dia por 4 dias) a voluntários sadios, aumentou as concentrações plasmáticas de buspirona (aumento de 5 vezes na C_{máx} e de 6 vezes na AUC). Estas interações farmacocinéticas foram acompanhadas por um aumento na incidência de eventos adversos atribuíveis a buspirona. Se buspirona e eritromicina forem usadas em combinação, recomenda-se uma dose baixa de buspirona (por ex. 2,5 mg duas vezes ao dia). Ajustes subseqüentes 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/dia por 4 dias) em voluntários sadios aumentou as concentrações plasmáticas de buspirona (aumento de 13 vezes na C_{máx} e de 19 vezes na AUC). Estas interações farmacocinéticas foram acompanhadas por um aumento na incidência de eventos adversos atribuíveis a buspirona. Se buspirona e itraconazol forem usadas em combinação, recomenda-se uma dose baixa de buspirona (por ex. 2,5 mg ao dia). Ajustes subseqüentes da dose de qualquer um dos dois medicamentos devem estar baseados na resposta clínica.

diltiazem: em um 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 AUC e C_{máx} aumentaram 5,3 vezes e 4 vezes, respectivamente. Efeitos exacerbados e aumento da toxicidade da buspirona podem ocorrer quando buspirona for administrada com diltiazem. Ajustes subseqüentes da dose de qualquer um dos dois medicamentos devem estar baseados na resposta clínica.

verapamil: em um 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 AUC e C_{máx} da buspirona aumentaram 3,4 vezes. Efeitos exacerbados e aumento da toxicidade da buspirona podem ocorrer quando buspirona for administrada com verapamil. Ajustes subsequentes da dose de qualquer um dos dois medicamentos devem estar baseados na resposta clínica.

rifampicina: em um estudo em voluntários sadios, a co-administração de BUSPAR (30 mg com dose única) com rifampicina (600 mg/dia por 5 dias) diminuiu as concentrações plasmáticas (83,7% de diminuição na C_{máx} e 89,6% de diminuição na AUC) e os efeitos farmacodinâmicos da buspirona.

Suco de grapefruit: em um estudo com voluntários sadios, a co-administração de BUSPAR (10 mg como dose única) com suco de grapefruit (200 mL três vezes ao dia por 2 dias) aumentou as concentrações plasmáticas de buspirona (aumento de 4,3 vezes na C_{máx} e 9,2 vezes na AUC). 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 CYP3A4: substâncias que inibem CYP3A4, como cetoconazol ou ritonavir, podem inibir o metabolismo da buspirona e aumentar as concentrações plasmáticas de buspirona, enquanto que 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 de CYP3A4, uma dose baixa de buspirona, utilizada cautelosamente, é recomendada. Quando utilizada em combinação com um indutor potente de CYP3A4, um ajuste de dose de buspirona pode ser necessário para manter o efeito ansiolítico da buspirona.

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

REAÇÕES ADVERSAS

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

EVENTOS ADVERSOS RELACIONADOS À DROGA, RELATADAS DURANTE O PERÍODO DE AVALIAÇÃO PRÉ-COMERCIALIZAÇÃO*

	PRÉ-COMERCIALIZAÇÃO	
	n = 3.004	%
SISTEMA ORGÂNICO		
CARDIOVASCULAR		
- taquicardia/palpitações	72	2,4
- dores no peito	38	1,3
NERVOSO CENTRAL		
- 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
OTORRINOLARINGOLÓGICO		
- visão turva	65	2,2
- congestão nasal	34	1,1
- dor de garganta	32	1,1
- zumbido	30	1,0
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
MÚSCULO-ESQUELÉTICO		
- dores músculo-esqueléticas	77	2,6
NEUROLÓGICO		
- parestesia / dormência	131	4,4
- falta de coordenação	58	1,9
- tremor	35	1,2
PELE		
- erupções cutâneas	34	1,1
DIVERSOS		
- cefaléia	340	11,3
- fadiga / fraqueza	239	8,0
- sudorese / aumento de viscosidade cutânea	72	2,4

* Esta 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 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, 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, perda da visão periférica, tontura, Parkinsonismo, acatisia, síndrome das pernas inquietas, inquietação.

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

SUPERDOSE

Sinais e Sintomas

A dose máxima tolerada de BUSPAR em voluntários normais foi de 375 mg/dia. Quando se aproxima dos níveis máximos, os sintomas mais comumente observados são: náusea, vômito, tontura, sonolência, miose e distúrbios gástricos. Estudos toxicológicos conduzidos com BUSPAR resultaram nos seguintes valores de DL₅₀ : camundongos, 655 mg/kg; ratos, 196 mg/kg; cachorros, 586 mg/kg; e macacos, 356 mg/kg. Estas dosagens são centenas de vezes a dose diária recomendada para seres humanos.

Tratamento recomendado em caso de Superdose

Medidas gerais sintomáticas e de suporte deverão ser utilizadas, junto com uma imediata lavagem gástrica. A respiração, o pulso e a pressão sanguínea deverão ser monitorizados em todos os casos de superdose com medicamentos. Não se conhece nenhum antídoto específico para BUSPAR. A buspirona não é removida por hemodiálise; o metabólito 1-PP é parcialmente removido por hemodiálise.

ARMAZENAGEM

Conservar em temperatura ambiente. Proteger de temperaturas superiores a 40°C. Proteger da luz e umidade.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

REFERÊNCIAS

1. Alms DR, Francis N, Placchi M, et al: (BM-S Study Report) Evaluation of the long-term safety and efficacy of buspirone as an antianxiety agent: A composite report of the 52-week openlabel trials in twelve study centers. August 20, 1987.
2. Rakel RE: Long-term buspirone therapy for chronic anxiety: A multicenter international study to determine safety. **Southern Med J** 1990; 83(2): 194-198.
3. Feighner JP: Buspirone in the long-term treatment of generalized anxiety disorder. **J Clin Psychiatr** 1987; 48(12) (Suppl): 3-6.
4. Chiaie RD, Pancheri P, Casacchia M, et al: Assessment of the efficacy of buspirone in patients affected by generalized anxiety disorder, shifting to buspirone from prior treatment with lorazepam: A placebo-controlled, double-blind study. **J Clin Psychopharmacol** 1995; 15(1):12-19.

*****nº do lote, data de fabricação e data de validade: vide cartucho.**

*****VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.**

Reg. MS – 1.0180.0012

Farm. Bioq. Resp.:
Dra Tathiane Aoqui de Souza
CRF-SP nº 26.655

Fabricado por, distribuído por:
BRISTOL-MYERS SQUIBB FARMACÊUTICA S.A.
Rua Carlos Gomes, 924 - Santo Amaro - São Paulo - SP
CNPJ nº 56.998.982/0001-07 - Indústria Brasileira

***Serviço de Atendimento ao Consumidor
***0800 727 6160
***sac.brz@bms.com
***www.bristol.com.br