

Ansitec[®]

Libbs Farmacêutica Ltda.

comprimidos

5 mg e 10 mg

ANSITEC®

cloridrato de buspirona

APRESENTAÇÕES

Comprimidos com 5 mg de cloridrato de buspirona. Embalagens com 8, 20 ou 60 comprimidos.

Comprimidos com 10 mg de cloridrato de buspirona. Embalagens com 20 ou 60 comprimidos.

USO ORAL

USO ADULTO (maiores de 18 anos de idade)

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido de Ansithec® 5 mg contém:

cloridrato de buspirona 5 mg

Excipientes: povidona, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, óxido férrico amarelo, lactose monoidratada, estearato de magnésio e dióxido de silício.

Cada comprimido de Ansithec® 10 mg contém:

cloridrato de buspirona 10 mg

Excipientes: povidona, celulose microcristalina, croscarmellose sódica, óxido férrico amarelo, corante azul indigotina, lactose monoidratada, estearato de magnésio e dióxido de silício.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Ansithec® é indicado no tratamento de distúrbios de ansiedade, como o transtorno de ansiedade generalizada e no alívio em 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:

- Tensão motora: instabilidade, agitação, nervosismo, tremores, tensão, mialgias, fadigabilidade, incapacidade para relaxar, contração muscular da pálpebra, testa enrugada, face extenuada, desassossego, sobressalto, diplopia.
- 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.
- Expectativa apreensiva: ansiedade, preocupação, medo, reflexão e pressentimento do infortúnio para si mesmo ou para outros.
- Vigília 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.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Bueno *et al*¹ realizaram uma compilação dos resultados de 13 ensaios clínicos, envolvendo a população brasileira no período entre 1987 e 1993, para o tratamento de ansiedade não ocasional, incluindo também transtorno de ansiedade generalizada (TAG), com buspirona em comparação a lorazepam, bromazepam, diazepam e placebo. Foram analisados um total de 1904 pacientes, de ambos os sexos (64,88% mulheres), com idade entre 18 e 96 anos (distribuição bimodal: média de 34 anos para estudos duplo cegos e 50 anos nos abertos), todos com HAMA inicial maior que 18, submetidos ao tratamento com buspirona por 4 semanas (dose inicial de 15mg/d). Quanto à eficácia, a buspirona se mostrou semelhante ao lorazepam, bromazepam e diazepam, bem como superior ao placebo (Figura 2 e 3). 80,3% dos pacientes apresentaram boa resposta no tratamento da ansiedade com buspirona. Tal estudo conclui que a buspirona é uma droga tão efetiva no tratamento da ansiedade quanto os benzodiazepínicos testados, e superior ao placebo.

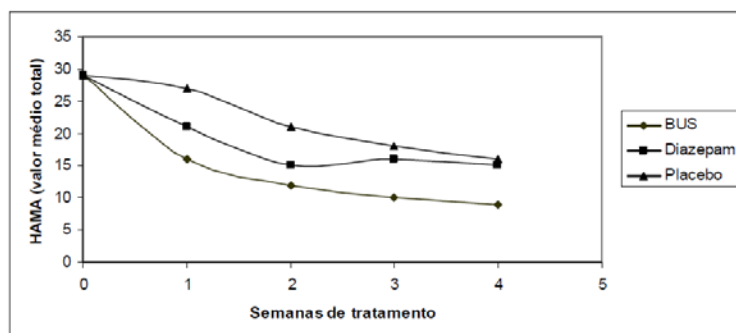


Figura 2 – Comparação entre Buspirona, Diazepam, e Placebo utilizando escala de HAMA ao longo de 4 semanas (adaptado de Bueno et al)¹⁰

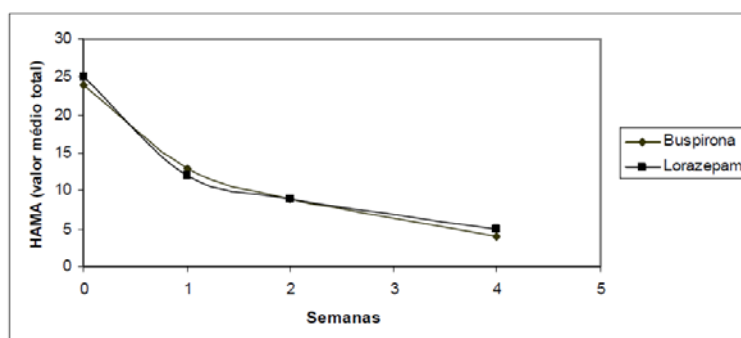


Figura 3 – Comparação entre Buspirona e Lorazepam utilizando escala de HAMA ao longo de 4 semanas (adaptado de Bueno et al)¹²

Rodrigues *et al*² realizaram um estudo aberto multicêntrico no qual testaram a eficácia do uso de 15-60mg/dia buspirona em TAG na população brasileira, por 4 semanas. Foram incluídos 1.689 pacientes, de ambos os sexos, com idade acima de 18 anos. O percentual de pacientes com “melhora” ao final de 4 semanas foi 81,6%.

Em idosos, Napoliello³ realizou análise aberta de um grupo parcial de pacientes de um estudo multicêntrico. Foram analisados 677 pacientes com diagnóstico de TAG com HAMA inicial maior que 18, de ambos os sexos, com idade maior que 18 anos. Analisou eficácia em relação à faixa geriátrica (maiores de 60 anos *versus* idade entre 18 e 60 anos) e perfil de serviço de saúde de origem (grupos psiquiátricos *versus* clínica geral). O tratamento de todos foi de 15mg/dia de buspirona, por 4 semanas. Encontrou uma redução do escore inicial da HAMA ao final de 4 semanas semelhante em todos os grupos: 14,4 pontos para jovens do grupo psiquiátrico; 11,8 para idosos grupo psiquiátrico; 14,7 para jovens grupo clínica geral; e 14,1 para idosos clínica geral. O percentual de “melhora acentuada e muito acentuada” julgada pelo médico assistente foi de, respectivamente: 55,4%; 56,7%; 74,7%; e 67,2%. Concluíram que buspirona é uma droga efetiva na população jovem e idosa igualmente, e que o perfil do serviço de origem (psiquiátrico *versus* clínica geral) pode influenciar na percepção de melhora.

1. Bueno JR, Massud Filho J, Lobue MA. Eficácia e segurança da buspirona em ensaios clínicos conduzidos no Brasil. Arq Bras Med 1991; 65(6): 89-94.
2. Rodrigues AL, Massud Filho J. Estudo multicêntrico com cloridrato de buspirona no tratamento da ansiedade generalizada. Arq Bras Med 1988;62(6)469-73.
3. Napoliello MJ. Relatório multicêntrico preliminar incluindo 677 pacientes geriátricos ambulatoriais com ansiedade tratados com buspirona. J Brás Psiquiatria 1988; 37 (3).

3. CARACTERÍSTICAS 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, miorelaxantes ou comprometimento da vigilância mental.

Em estudos clínicos controlados, pacientes que receberam a buspirona não se diferenciaram significativamente daqueles que receberam placebo, com relação à sedação (sonolência e/ou fadiga) ou ao comprometimento psicomotor (incluindo a habilidade para dirigir veículos). Ao contrário, tanto diazepam quanto clorazepato produziram sedação significativa; 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 totalmente elucidados. Por meio de estudos em animais, sabe-se que a

buspirona interage com os sistemas da serotonina, norepinefrina, acetilcolina e dopamina do cérebro. Ansittec® intensifica a atividade das vias noradrenérgicas e dopaminérgicas específicas e reduz a atividade da serotonina e da acetilcolina.

Administrada cronicamente em ratos, a bupiriona 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 bupiriona tem alta afinidade pelos receptores de serotonina (5 HT_{1A}). A bupiriona 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 bupiriona 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 bupiriona parece atuar como um antagonista pré-sináptico da dopamina.

Propriedades farmacocinéticas

Em seres humanos, Ansittec® é rapidamente absorvido via oral, atingindo níveis sanguíneos máximos em 60-90 minutos após a ingestão. Nas doses de 10, 20 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 dose múltipla de até 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 bupiriona não é marcadamente alterada pela administração crônica. A atividade ansiolítica de Ansittec® não é alterada pela ingestão de alimentos, muito embora estes causem diminuição na sua velocidade de absorção.

Em seres humanos, cerca de 95% de bupiriona 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 Ansittec®. Os valores da 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 bupiriona, 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. A bupiriona é metabolizada principalmente por oxidação, produzindo vários derivados hidroxilados e a 1-pirimidinilertazina. *In vitro*, a metabolização demonstrou ser mediada pelo citocromo P450 (CYP3A4). Em modelos animais, que são preditivos do potencial ansiolítico em humanos, a 1-pirimidinil piperazina apresentou cerca de um quarto ou menos da atividade da bupiriona.

A bupiriona 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 bupiriona no metabolismo de fármacos ou pela administração concomitante com outras doses.

O *clearance* da bupiriona é diminuído em pacientes com disfunção hepática bem como com função renal prejudicada.

Insuficiência Renal: após administração de dose única de bupiriona a pacientes com insuficiência renal leve à moderada (*clearance* de creatinina 20-49 mL/min/1,72m²) um leve aumento dos níveis sanguíneos de bupiriona foi observado, sem alteração no tempo de meia-vida. Nesses pacientes, a bupiriona deve ser administrada com cautela e em doses baixas, é recomendado que seja administrada duas vezes ao dia. A bupiriona não deve ser administrada em pacientes com *clearance* de creatinina <20 mL/min/1,72m², especialmente em pacientes anuréticos, devido ao risco de ocorrência de elevação dos níveis da bupiriona à níveis intratáveis.

Insuficiência hepática: agentes como a bupiriona utilizados em pacientes com função hepática reduzida pode apresentar uma redução do efeito de primeira passagem. Após administração de dose única em pacientes com cirrose hepática, altas concentrações de bupiriona não metabolizada foram vistas, com aumento do tempo de meia-vida. Nesses pacientes, a bupiriona deve ser utilizada com cautela, e doses individuais devem ser calculadas com cuidado para reduzir a chance de causar efeitos colaterais centrais indesejáveis. Aumento de dose deve ser considerado cuidadosamente após 4 a 5 dias da dosagem inicial.

Efeito sobre alimentos: os efeitos dos alimentos sobre a biodisponibilidade de bupiriona foi estudado em oito indivíduos. Os resultados sugerem que os alimentos não afetam significativamente a absorção da bupiriona, porém diminuem o metabolismo de primeira passagem. Isto resulta em maior disponibilidade da bupiriona inalterada, porém, a importância clínica desta observação é desconhecida.

Efeito sobre a idade/sexo: não foram verificadas diferenças significativas na farmacocinética da bupiriona em função da idade e/ou sexo.

CONTRAINDICAÇÕES

Ansitec[®] é contraindicado em pacientes hipersensíveis ao cloridrato de bupiriona ou a qualquer componente da formulação.

Este medicamento é contraindicado em pacientes:

- menores de 18 anos de idade;
- com epilepsia;
- com intoxicação aguda por álcool, hipnóticos, analgésicos ou drogas antipsicóticas;
- com insuficiência renal e hepática graves;
- com história de crises convulsivas.

4. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

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

Precauções gerais

Deve ser utilizado com cuidado nas seguintes situações:

- glaucoma de ângulo agudo (ou fechado);
- miastenias graves;
- dependência a drogas;
- paciente com problema hereditário raro de intolerância à galactose, deficiência da enzima lactase.
- história de insuficiência renal ou hepática.

Interferência no desempenho motor e cognitivo: estudos indicam que a bupiriona é menos sedativa do que outros ansiolíticos e não compromete significativamente o desempenho funcional. No entanto, seus efeitos sobre o sistema nervoso central (SNC) em qualquer paciente, em particular, não pode ser previsível.

Efeitos sobre a habilidade de dirigir e operar máquinas: 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.

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 ao 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 em 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.

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.

Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

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.

Este medicamento contém LACTOSE.

5. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

O uso concomitante de Ansitec® e outros fármacos ativos no SNC deve ser introduzido com cautela.

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 ($C_{\text{máx}}$, ASC, $C_{\text{mín}}$) 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 bupiriona. Ajustes subsequentes da dose de qualquer um dos dois medicamentos devem estar baseados na resposta clínica.

Nefazodona: a coadministração de bupiriona (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 bupiriona (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 bupiriona, a 1-pirimidilpiperazina. Com doses de bupiriona 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 bupiriona 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 bupiriona 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 bupiriona seja reduzida quando coadministrada com nefazodona. Ajustes subsequentes da dose de qualquer um dos dois medicamentos devem estar baseados na resposta clínica.

Eritromicina: a coadministração de bupiriona (10 mg em dose única) e eritromicina (1,5 g/d por quatro dias) a voluntários sadios aumentou as concentrações plasmáticas de bupiriona (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 bupiriona. Se a bupiriona e a eritromicina forem usadas em combinação, recomenda-se uma dose baixa de bupiriona (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 coadministração de bupiriona (10 mg em dose única) e itraconazol (200 mg/d por quatro dias) em voluntários sadios aumentou as concentrações plasmáticas de bupiriona (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 bupiriona. Se a bupiriona e o itraconazol forem usados em combinação, recomenda-se uma dose baixa de bupiriona

(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 coadministração 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 coadministração 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 item “8. Posologia e modo de usar”).

Outros inibidores e indutores do CYP3A4: substâncias que inibem o CYP3A4, como cetoconazol ou ritonavir, podem inibir o metabolismo da buspirona e aumentar as concentrações plasmáticas desta, enquanto indutores do CYP3A4, como dexametasona ou certos anticonvulsivantes (fenitoína, fenobarbital, carbamazepina), podem aumentar a taxa do metabolismo da buspirona. Consequentemente, 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 coadministração 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.

Interação com alimentos: a ingestão de Ansitec® junto com alimentos não prejudica a sua atividade, ainda que cause diminuição na sua velocidade de absorção.

Interações com exame laboratorial e não laboratorial: Ansitec® não parece interferir com os testes clínicos laboratoriais comumente empregados.

6. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Ansitec® deve ser mantido em sua embalagem original e em temperatura ambiente (entre 15 e 30°C). Proteger da luz e umidade.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas do medicamento:

Ansitec® 5 mg: comprimidos circulares, de coloração amarela e biconvexos.

Ansitec® 10 mg: comprimidos circulares, de coloração verde claro, sulcados e biconvexos.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

7. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dosagem 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. A ingestão de Ansitec® junto com alimentos pode aumentar a biodisponibilidade do fármaco.

Para atingir resposta ótima terapêutica, a cada dois ou três dias a dosagem poderá ser aumentada em 5 mg por dia, se necessário. A dosagem máxima diária não deve exceder 60 mg. Uma resposta ótima terapêutica é obtida para a maioria dos pacientes, incluindo idosos, com pequenos aumentos na dose até uma dosagem diária de 20 a 30 mg divididas em duas ou três tomadas.

Quando administrada com um potente inibidor de CYP3A4, como itraconazol ou nefazodona, a dose inicial da buspirona deve ser reduzida e titulada com base na avaliação clínica. Suco de *grapefruit* aumenta a concentração plasmática da buspirona. Pacientes utilizando Ansitec® devem evitar o consumo de grandes quantidades de suco de *grapefruit* (vide item “6. Interações medicamentosas”).

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

8. REAÇÕES ADVERSAS

Reações adversas da bupiriona, se ocorrerem, normalmente são observadas no início do tratamento com o medicamento e, geralmente, desaparecem com o uso da medicação e/ou diminuição da dose.

Experiência Clínica

Quando os pacientes que receberam bupiriona foram comparados com pacientes que receberam placebo, tontura, cefaleia, nervosismo, vertigens, náuseas, excitação e sudorese / aumento da viscosidade da pele foram as únicas reações adversas que ocorreram com frequência significativamente maior ($p < 0,10$) no grupo tratado com bupiriona do que no grupo com placebo.

A listagem das reações adversas indicadas abaixo é apresentada por classe de sistema órgão, MedDRA termo preferido e frequência, utilizando as seguintes categorias de frequência: reação muito comum ($\geq 10\%$); reação comum ($\geq 1\%$ e $< 10\%$); reação incomum ($\geq 0,1\%$ e $< 1\%$); reação rara ($\geq 0,01\%$ e $< 0,1\%$) e reação muito rara ($< 0,01\%$):

Eventos adversos reportados durante Estudo Clínico		
Classe de Sistema Órgão	Frequência	Termo MedDRA
Transtornos psiquiátricos	Comum	Nervosismo, insônia, distúrbios de atenção, depressão, estado confusional, desordens do sono, raiva.
	Muito raro	Desordens psicóticas, alucinação, despersonalização, labilidade emocional.
Transtornos do sistema nervoso	Muito comum	Tontura (incluindo vertigem), cefaleia, sonolência.
	Comum	Parestesia, visão turva, coordenação anormal, tremor, tinido
	Muito raro	Síndrome da serotonina, convulsão, visão estreita (em túnel), desordens extrapiramidais, reações distônicas e rigidez em roda denteada, discinesia, distonia, desmaios, amnésia, ataxia, parkinsonismo, acatisia, síndrome das pernas inquietas, inquietação.
Transtornos cardíacos	Comum	Taquicardia, dor torácica.
Transtornos respiratórios, torácicos e mediastinais	Comum	Congestão nasal, dor faringolaríngea.
Transtornos gastrointestinais	Comum	Náusea, dor abdominal, boca seca, diarreia, constipação, vômito.
Transtornos da pele e tecido subcutâneo	Comum	Suor frio, erupção cutânea.
	Rara	Edema angioneurótico (angioedema), equimose, urticária.
Transtornos musculoesquelético e do tecido conectivo	Comum	Dor musculoesquelética.
Transtornos renais e urinárias	Muito raro	Retenção urinária.
Transtornos do sistema reprodutivo e mamas	Muito raro	Galactorreia.
Transtornos gerais e condições no local de administração	Comum	Fadiga, astenia (fraqueza).

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

9. SUPERDOSE

Sinais e sintomas: a dose terapêutica máxima tolerada de Ansithec® 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. Estudos toxicológicos com bupiriona resultaram nas seguintes DL₅₀: camundongos, 655 mg/kg; ratos, 196 mg/kg; cães, 586 mg/kg; e macacos, 356 mg/kg. Estas dosagens são centenas de vezes a dose diária recomendada para seres humanos.

Tratamento recomendado: medidas gerais sintomáticas e de suporte deverão ser utilizadas junto à 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 Ansithec®. A bupiriona não é removida por hemodiálise; o metabólito 1-pp é parcialmente removido por hemodiálise.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS nº: 1.0033.0042

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

Registrado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Josef Kryss, 250 – São Paulo – SP

CNPJ: 61.230.314/0001-75

Fabricado por: Libbs Farmacêutica Ltda.

Rua Alberto Correia Francfort, 88 – Embu das Artes – SP

Indústria Brasileira

www.libbs.com.br

Venda sob prescrição médica.

Só pode ser vendido com retenção da receita.

Esta bula foi aprovada em 06/10/2020.



Histórico de alteração para a bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
03/11/2020	Gerado no ato do peticionamento	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2020	1336546201	Alteração de Texto de bula por avaliação de dados Clínicos - GESEF	06/10/2020	- Item “8. QUAIS OS MALES QUE ESTE MEDICAMENTO PODE ME CAUSAR?” - Item “9. Reações Adversas”	VP/VPS	5 e 10 mg com 8, 20, 60 e 90 comprimidos
27/07/2020	2460822/20-0	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Inclusão de nova apresentação comercial	25/07/2016	- Apresentações - Como devo usar este medicamento? - Posologia e modo de usar	VP/VPS	5 e 10 mg com 8, 20, 60 e 90 comprimidos
28/05/2019	0475571/19-5	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2017	0177789/17-8	Inclusão de nova apresentação comercial	18/09/2017	Apresentações	VP/VPS	5 mg com 8 comprimidos
04/09/2018	0863493/18-9	Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	07/07/2016	2027689/16-3	Inclusão de nova apresentação comercial	25/07/2016	Apresentações	VP/VPS	5 e 10 mg com 20 e 60 comprimidos
27/06/2014	0507053/14-8	Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	Não se aplica	VP/VPS	5 e 10 mg com 20 e 60 comprimidos