

## MONOGRAPHIE DE PRODUIT

<sup>Pr</sup>**pms-BUSPIRONE**  
Comprimés de chlorhydrate de buspirone, USP  
5 mg et 10 mg

**Anxiolytique**

**PHARMASCIENCE INC.**  
6111 Royalmount Ave., Suite 100  
Montréal, Canada  
H4P 2T4

[www.pharmascience.com](http://www.pharmascience.com)

Date de révision :  
11 octobre 2016

**Numéro de contrôle : 197779**

# MONOGRAPHIE DE PRODUIT

## NOM DU MÉDICAMENT

**pms-BUSPIRONE**

Comprimés de chlorhydrate de buspirone, USP  
5 mg et 10 mg

## CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anxiolytique

## MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La buspirone est un médicament psychotrope doté de propriétés anxiolytiques sélectives qui appartient à la classe chimique des azaspirodécanédiones et n'est pas lié, sur les plans chimique et pharmacologique, aux benzodiazépines, aux barbituriques ni à d'autres agents psychotropes reconnus.

La buspirone possède certaines propriétés communes aux benzodiazépines et aux neuroleptiques, tout en présentant d'autres effets pharmacologiques. Chez l'animal, la buspirone atténue les comportements réprimés par la punition et exerce un effet apprivoisant, mais est dépourvue de propriétés anticonvulsives et myorelaxantes et ne se lie pas au complexe de récepteurs benzodiazépine/GABA. La buspirone agit sur un ensemble d'événements comportementaux et biochimiques médiés par la dopamine, mais ne possède pas d'activité cataleptique. La buspirone a une affinité pour les récepteurs dopaminergiques D<sub>2</sub> du cerveau, agissant comme un antagoniste et un agoniste, et pour les récepteurs 5-HT<sub>1A</sub>, agissant à ce niveau comme un agoniste. La buspirone ne bloque pas la réabsorption neuronale des monoamines et, lors d'une administration chronique, elle ne modifie pas la densité des récepteurs dans les modèles étudiés. Toutefois, le mécanisme d'action de la buspirone reste à élucider chez l'être humain.

Chez l'être humain, la buspirone est rapidement absorbée et subit un métabolisme de premier passage de grande ampleur. 40 à 90 minutes après la prise d'une dose orale unique de 20 mg, des pics de concentrations plasmatiques de faible amplitude de médicament non modifié, compris entre 1 et 6 ng/mL, ont été observés. Dans un certain nombre d'études conduites chez des volontaires en santé, la demi-vie moyenne de la buspirone était comprise entre 2 et 3 heures, avec une valeur maximale d'environ 11 heures et une variation considérable d'un individu à l'autre. Les études multidoses suggèrent que les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre sont généralement atteintes en quelques jours. La buspirone est métabolisée principalement par oxydation, générant plusieurs dérivés hydroxylés et un métabolite actif sur le plan pharmacologique, la 1-pyrimidinylpipérazine (1-PP). Il a été montré *in vitro* que cette oxydation était médiée par le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (consulter la section PRÉCAUTIONS, Interactions significatives). Dans des modèles de prédiction du potentiel anxiolytique chez l'animal, la 1-PP présente environ 25 % de l'activité de la buspirone, voire moins. Il a été montré que la 1-PP

présentait un pic de concentrations plasmatiques supérieur à celui du médicament mère et une demi-vie d'environ le double de celle de la buspirone non métabolisée. Dans une étude à dose unique utilisant de la buspirone marquée au C14, entre 29 et 63 % de la dose étaient excrétés dans l'urine dans un délai de 24 heures, principalement sous forme de métabolites, tandis que l'excrétion fécale représentait entre 18 à 38 % de la dose. Chez l'être humain, environ 95 % de la buspirone est liée aux protéines plasmatiques. La liaison aux protéines plasmatiques d'autres médicaments à forte affinité (phénytoïne, propranolol et warfarine par exemple) n'est pas déplacée par la buspirone *in vitro* à des concentrations ayant une signification clinique. Par contre, les études de liaison menées *in vitro* montrent que la buspirone déplace la digoxine.

Les effets des aliments sur la biodisponibilité de la buspirone ont été étudiés chez huit sujets ayant reçu une dose de 20 mg, avec ou sans aliments. L'aire sous la courbe de concentration plasmatique (ASC) et le pic de concentration plasmatique ( $C_{max}$ ) de la buspirone inchangée ont augmenté de 84 % et de 116 %, respectivement. La quantité totale de buspirone immunoreactive restait la même. Ces résultats suggèrent que les aliments peuvent diminuer l'amplitude de l'élimination présystémique de la buspirone.

La buspirone n'avait aucun effet sur l'activité des enzymes microsomales hépatiques lorsqu'administrée à des rats pendant 5 jours. Chez l'être humain, l'effet de la buspirone sur le métabolisme des médicaments ou sur l'élimination des médicaments concomitants n'a pas été étudié. L'élimination de la buspirone est réduite chez les patients souffrant de troubles hépatiques, et chez ceux présentant une insuffisance rénale. Aucune différence significative de la pharmacocinétique de la buspirone n'a été décelée, de manière dépendante à l'âge et/ou au sexe.

Une étude comparative sur la biodisponibilité a été conduite pour comparer les paramètres pharmacocinétiques de comprimés de pms-BUSPIRONE 10 mg avec le BUSPAR<sup>MD</sup> 10 mg, administrés à jeun. Le métabolite principal de la buspirone, la 1-PP, possède une activité pharmacologique, et par conséquent ces deux molécules ont été dosées. Les résultats de cette étude sont présentés dans les tableaux suivants.

## Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité

<b>Buspirone</b> (2 x 10 mg) Administration orale à jeun De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance <sup>3</sup>
AUC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	3,25 4,50 (76,4)	3,08 4,21 (79,7)	10,7	93,0-120,2
AUC <sub>∞</sub> (ng•h/mL)	3,89 4,87 (70,0)	3,85 4,72 (70,1)	101,1	87,9-116,3
C <sub>max</sub> (ng/mL)	1,41 2,02 (85,9)	1,37 2,00 (96,9)	103,2	89,1-119,6
T <sub>max</sub> (h) §	0,83 (0,64)	0,68 (0,26)		
T <sub>1/2 e1</sub> (h) §	2,27 (0,71)	2,39 (0,92)		

<sup>\*</sup> Comprimés de pms-BUSPIRONE 10 mg (Pharmascience inc.)

<sup>†</sup> BUSPAR<sup>®</sup> 10 mg Tablets (Bristol. Canada),

<sup>§</sup> Pour les paramètres T<sub>max</sub> and T<sub>1/2</sub> représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement et l'écart-type entre parenthèses.

<sup>1</sup> Identification du produit à tester.

<sup>2</sup> Identification du produit de référence, notamment le fabricant et la provenance (pays d'achat).

<sup>3</sup> Indique le pourcentage de l'intervalle de confiance (c.-à-d., 90 p. 100 ou 95 p. 100) à l'en-tête de la colonne et la liste pour le SSC<sub>T</sub>, SSC<sub>1</sub> et C<sub>max</sub> (au besoin).

## Tableau récapitulatif des données comparatives sur la biodisponibilité

<b>Buspirone</b> (2 x 10 mg) Du métabolite 1-PP Administration orale à jeun De données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV %)				
Paramètre	Test <sup>4</sup>	Référence <sup>5</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance <sup>6</sup>
AUC <sub>T</sub> (ng•h/mL)	57,82 69,61 (68,9)	56,54 67,86 (66,5)	102,3	97,0-109,1
AUC <sub>∞</sub> (ng•h/mL)	59,10 71,13 (69,5)	58,01 69,53 (66,4)	101,9	97,5-106,5
C <sub>max</sub> (ng/mL)	8,05 8,30 (25,6)	7,83 8,06 (23,7)	102,9	97,0-109,1
T <sub>max</sub> (h) <sup>§</sup>	1,41 (0,95)	1,08 (0,52)		
T <sub>1/2 el</sub> (h) <sup>§</sup>	4,47 (1,93)	4,57 (1,70)		

\* Comprimés de pms-BUSPIRONE 10 mg (Pharmascience inc.)

† BUSPAR® 10 mg Tablets (Bristol. Canada),

§ Pour les paramètres T<sub>max</sub> and T<sub>1/2</sub> représenté sous forme de moyenne arithmétique seulement et l'écart-type entre parenthèses.

## INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

La pms-BUSPIRONE est indiquée pour le soulagement symptomatique à court terme de l'anxiété excessive, chez les patients souffrant de Trouble d'anxiété généralisée.

L'efficacité de l'utilisation de longue durée de la buspirone (c'est-à-dire pendant plus de 4 semaines) n'a pas été évaluée dans des essais cliniques contrôlés.

Huit essais cliniques contrôlés, à trois traitements, menés à court terme et impliquant la buspirone, le diazépam et un placebo, sont jugés essentiels à l'évaluation de la buspirone en tant qu'agent anxiolytique. Dans quatre de ces huit essais cliniques, la buspirone affichait une différence significative par rapport au placebo. Dans les quatre autres essais, aucune différence significative entre la buspirone et le placebo n'a été détectée, alors qu'une amélioration significative a été obtenue entre le diazépam et le placebo, pour deux de ces essais. Toutefois, dans ces essais cliniques, les profils des effets indésirables étaient différents entre la buspirone et le diazépam.

<sup>4</sup> Identification du produit à tester.

<sup>5</sup> Identification du produit de référence, notamment le fabricant et la provenance (pays d'achat).

<sup>6</sup> Indique le pourcentage de l'intervalle de confiance (c.-à-d., 90 p. 100 ou 95 p. 100) à l'en-tête de la colonne et la liste pour le SSC<sub>T</sub>, SSC<sub>1</sub> et C<sub>max</sub> (au besoin).

## CONTRE-INDICATIONS

La pms-BUSPIRONE est contre-indiquée chez les patients présentant une hypersensibilité au chlorhydrate de buspirone et tout autre excipient neutre.

La pms-BUSPIRONE est contre-indiquée chez les patients souffrant de graves troubles hépatiques ou rénaux.

## MISES EN GARDE

### **Inhibiteurs de la monoamine oxydase**

De l'hypertension chez des patients recevant à la fois du chlorhydrate de buspirone et un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO) a été signalée. Par conséquent, il est recommandé de ne pas utiliser la buspirone en association avec un IMAO.

### **Symptômes extrapyramidaux**

La buspirone peut se lier aux récepteurs dopaminergiques centraux, par conséquent, les possibilités de modifications aiguës et chroniques des fonctions neurologiques médiées par la dopamine (par exemple, dystonie, pseudo-parkinson, acathisie et dyskinésie tardive) doivent être prises en compte (consulter la section PRÉCAUTIONS).

### **Troubles convulsifs**

La buspirone n'est pas recommandée chez les patients présentant des antécédents de crise d'épilepsie.

### **Utilisation de la buspirone chez les patients précédemment traités par une benzodiazépine**

La réponse des patients ayant pris des benzodiazépines auparavant pourrait être inférieure par rapport à ceux qui n'en ont jamais pris. Dans deux études cliniques menées jusqu'à présent, la substitution de la buspirone n'a pas réduit les symptômes de sevrage ou empêché leur manifestation, lors du sevrage progressif ou soudain d'une utilisation à long terme de différentes benzodiazépines. Par conséquent, si l'on juge souhaitable de remplacer un traitement par benzodiazépine par la buspirone, la benzodiazépine doit, pour commencer, être retirée graduellement. Une période sans traitement médicamenteux est souhaitable entre le sevrage de la benzodiazépine et le début du traitement par buspirone afin de favoriser la distinction entre les effets du sevrage de la benzodiazépine et un échec du soulagement de l'anxiété, car la buspirone n'agit probablement pas dans cette catégorie de patients. Chez les patients nécessitant un traitement continu et lorsqu'une période d'élimination de la benzodiazépine n'est pas faisable, il est possible de faire chevaucher pendant quelques semaines un sevrage progressif de la benzodiazépine avec un traitement par buspirone. La buspirone ne doit pas, néanmoins, servir à désintoxiquer des patients présentant une dépendance aux benzodiazépines.

Un effet rebond ou des symptômes de sevrage associés aux benzodiazépines peuvent se produire pendant des périodes de temps variables, selon, en partie, le type de médicament et la demi-vie

effective de l'élimination. Ces symptômes peuvent se manifester sous forme d'une combinaison de : irritabilité, anxiété, agitation, insomnie, tremblements, crampes abdominales, crampes musculaires, vomissements, suees, symptômes pseudogrippaux sans fièvre et, parfois, crises d'épilepsie. Ces symptômes doivent être traités en fonction de leur nature.

### **Utilisation en situation de grossesse, allaitement, travail ou accouchement**

L'innocuité de la buspirone dans des conditions de grossesse ou d'allaitement n'a pas été établie. Par conséquent, elle ne doit pas être utilisée par les femmes en mesure de procréer ou qui allaitent, sauf si, selon l'avis du médecin, les bienfaits possibles dépassent les risques encourus par le fœtus. Chez le rat, la buspirone et ses métabolites sont excrétés dans le lait. Le taux d'excrétion dans le lait n'a pas été déterminé chez l'être humain. Les effets de la buspirone sur le travail et l'accouchement sont inconnus.

## **PRÉCAUTIONS**

### **Effets sur les performances cognitives et motrices**

Dans des études contrôlées menées chez des volontaires en santé, des doses uniques de buspirone allant jusqu'à 20 mg avaient peu d'effet sur les fonctions cognitives et psychomotrices dans la plupart des tests effectués, bien que la performance relative à une tâche de vigilance ait été altérée de façon dose-dépendante. Les effets de doses uniques supérieures de buspirone sur la performance psychomotrice n'ont pas été examinés.

L'administration de trois doses quotidiennes de 10 mg de buspirone pendant sept jours à des volontaires en santé a entraîné une sédation subjective considérable, mais aucun effet significatif sur la performance psychomotrice (aucune tâche de vigilance n'a été utilisée dans cette étude). Elle a également provoqué des étourdissements temporaires, particulièrement en position debout et à la marche.

Jusqu'à l'obtention de plus amples résultats sur la buspirone, les patients doivent être avertis de ne pas conduire une automobile et de ne pas procéder à des activités exigeant vigilance, prise de décision et coordination physique, avant d'être certains que ce médicament n'a pas d'impact négatif sur ces habiletés.

### **Interactions significatives**

#### **Alcool**

Dans des études conduites en laboratoire chez des volontaires en santé, la buspirone à des doses maximales de 20 mg n'a pas augmenté les altérations de la psychomotricité induites par des doses relativement modérées d'alcool. Cependant, une baisse de l'allégresse ou une dysphorie ont été observées lors d'une association d'alcool et d'une dose unique de 20 mg de buspirone. Aucune donnée sur l'utilisation concomitante de doses supérieures de buspirone et d'alcool n'est disponible. Il est donc prudent d'aviser les patients d'éviter toute consommation d'alcool pendant un traitement par buspirone.

## **Aliments**

Les aliments peuvent diminuer l'amplitude de l'élimination présystémique de la buspirone.

## **Inhibiteurs de la monoamine oxydase**

Une augmentation de la tension artérielle a été signalée en conséquence de l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine oxydase et de buspirone. Par conséquent, l'utilisation concomitante de ces médicaments n'est pas recommandée (consulter la section AVERTISSEMENTS).

## **Amitriptyline**

Dans une étude conduite chez des volontaires sans problème de santé, aucune interaction entre la buspirone et l'amitriptyline n'a été observée. Une étude similaire portant sur la buspirone et le diazépam a mis en évidence une augmentation des taux de nordiazépam.

## **Halopéridol**

Dans une autre étude conduite chez des volontaires sans problème de santé, l'administration concomitante de buspirone et d'halopéridol a entraîné une augmentation des concentrations sériques de l'halopéridol. La portée clinique de ce résultat n'est pas claire.

## **Trazodone**

Un rapport suggère que l'ALAT (SGPT) aurait été augmentée de 3 à 6 fois par l'utilisation concomitante de trazodone et de buspirone, chez quelques patients. Dans une étude similaire visant à répliquer ce résultat, aucune interaction sur les taux de transaminases hépatiques n'a été détectée.

L'utilisation concomitante de buspirone et d'autres médicaments agissant sur le système nerveux central doit être abordée avec prudence (consulter la section MISES EN GARDE).

## **Liaisons protéiques**

La buspirone ne déplace pas les médicaments à forte affinité pour les protéines sériques, tels que la phénytoïne, le propranolol et la warfarine. Cependant, une prolongation du temps de Quick a été signalée à de rares occasions lorsque la buspirone était ajoutée au schéma thérapeutique d'un patient traité par warfarine. *In vitro*, la buspirone peut déplacer les médicaments dont la liaison aux protéines est moins forte, telle la digoxine. La portée clinique de cette propriété est inconnue.

L'acide acétylsalicylique, la désipramine, le diazépam, le flurazépam, l'ibuprofène, le propranolol, la thioridazine et le tolbutamide, à des doses thérapeutiques, avaient un effet limité sur la quantité de buspirone liée aux protéines plasmatiques.

## **Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine**

D'une manière globale, aucun problème de sécurité majeur n'a été signalé lors de la combinaison de la buspirone aux antidépresseurs inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS). Des crises d'épilepsie ont été rarement rapportées chez les patients traités avec cette association.

## **Diazépam**

Lorsque la buspirone a été ajoutée au schéma posologique du diazépam, aucune différence significative n'a été observée concernant les paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre



( $C_{\max}$ , ASC et  $C_{\min}$ ) du diazépam, mais une augmentation d'environ 15 % a été détectée pour le nordiazépam, ainsi que des effets cliniques indésirables mineurs (étourdissements, céphalées et nausées).

### **Interactions possibles avec les médicaments inhibiteurs du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)**

Il a été montré *in vitro* que la buspirone était métabolisée par le CYP3A4, ce qui coïncide avec l'interaction observée entre la buspirone, l'érythromycine, l'itraconazole et la néfazodone, des médicaments qui inhibent cet isoenzyme. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser une faible dose de buspirone lorsqu'elle est administrée en combinaison avec un inhibiteur puissant du CYP3A4. Les ajustements subséquents de la dose de l'un ou l'autre des médicaments doivent être fondés sur la réponse clinique.

#### **Néfazodone**

La coadministration de buspirone (2,5 ou 5 mg, 2 fois par jour) et de néfazodone (250 mg, 2 fois par jour) à des volontaires en santé a conduit à une nette augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone (augmentations de la  $C_{\max}$  et de l'ASC jusqu'à 20 et 50 fois, respectivement) et à des diminutions significatives sur le plan statistique (environ 50 %) des concentrations plasmatiques du métabolite principal de la buspirone, la 1-pyrimidinylpipérazine (1-PP). À des doses de 5 mg de buspirone, 2 fois par jour, on a observé de légères augmentations de l'ASC pour la néfazodone (23 %) et ses métabolites [hydroxynéfazodone (HO-NEF) (17 %) et métachlorophénylpipérazine (mCPP) (9 %)]. De légères augmentations de la  $C_{\max}$  ont également été mesurées pour la néfazodone (8%) et son métabolite [HO-NEF (11%)].

Le profil des effets secondaires des sujets recevant la buspirone (2,5 mg, 2 fois par jour) et la néfazodone (250 mg, 2 fois par jour) était semblable à celui des sujets recevant l'un de ces deux médicaments en monothérapie. Les effets secondaires ressentis par les sujets recevant la buspirone (5 mg, 2 fois par jour) et la néfazodone (250 mg, 2 fois par jour) étaient notamment : vertiges, asthénie, étourdissements et somnolence. Il est recommandé d'abaisser la dose de buspirone lorsqu'elle est administrée en combinaison avec la néfazodone. Les ajustements subséquents de la dose de l'un ou l'autre des médicaments doivent être fondés sur la réponse clinique.

#### **Érythromycine**

La coadministration de buspirone (dose unique de 10 mg) et d'érythromycine (1,5 g/jour pendant 4 jours) à des volontaires en santé a conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de la buspirone (hausse de la  $C_{\max}$  et de l'ASC de 5 et 6 fois, respectivement). Ces interactions d'ordre pharmacocinétique étaient accompagnées d'une augmentation de l'incidence des événements indésirables attribuables à la buspirone. Il est recommandé d'utiliser une faible dose de buspirone (par exemple, 2,5 mg, 2 fois par jour) lorsqu'elle est administrée en combinaison avec l'érythromycine. Les ajustements subséquents de la dose de l'un ou l'autre des médicaments doivent être fondés sur la réponse clinique.

#### **Itraconazole**

La coadministration de buspirone (dose unique de 10 mg) et d'itraconazole (200 mg/jour pendant 4 jours) à des volontaires en santé a conduit à une augmentation des concentrations plasmatiques de

la buspirone (augmentations de la  $C_{\max}$  et de l'ASC de 13 et 19 fois, respectivement). Ces interactions d'ordre pharmacocinétique étaient accompagnées d'une augmentation de l'incidence des événements indésirables attribuables à la buspirone. Il est recommandé d'utiliser une faible dose de buspirone (par exemple, 2,5 mg, 1 fois par jour) lorsqu'elle est administrée en combinaison avec l'itraconazole. Les ajustements subséquents de la dose de l'un ou l'autre des médicaments doivent être fondés sur la réponse clinique.

### **Diltiazem**

Dans une étude conduite chez neuf volontaires en santé, l'administration de buspirone (une dose unique de 10 mg) et de diltiazem (60 mg, 3 fois par jour) a augmenté les concentrations plasmatiques de la buspirone. L'ASC et la  $C_{\max}$  de la buspirone ont augmenté de 5,3 et 4 fois, respectivement. Une augmentation des effets et de la toxicité de la buspirone est possible lorsqu'elle est administrée en combinaison avec le diltiazem. Les ajustements subséquents de la dose de l'un ou l'autre des médicaments doivent être fondés sur la réponse clinique.

### **Vérapamil**

Dans une étude conduite chez neuf volontaires en santé, l'administration de buspirone (une dose unique de 10 mg) et de vérapamil (80 mg, 3 fois par jour) a augmenté les concentrations plasmatiques de la buspirone. L'ASC et la  $C_{\max}$  de la buspirone ont toutes deux augmenté de 3,4 fois. Une augmentation des effets et de la toxicité de la buspirone est possible lorsqu'elle est administrée en combinaison avec le vérapamil. Les ajustements subséquents de la dose de l'un ou l'autre des médicaments doivent être fondés sur la réponse clinique.

### **Rifampicine**

Dans une étude conduite chez des volontaires en santé, la coadministration de chlorhydrate de buspirone (une dose unique de 30 mg) et de rifampicine (600 mg/jour pendant 5 jours) a diminué les concentrations plasmatiques (baisse de la  $C_{\max}$  et de l'ASC de 83,7 et 89,6 %, respectivement) et les effets pharmacodynamiques de la buspirone.

### **Jus de pamplemousse**

Dans une étude conduite chez des volontaires en santé, la coadministration de chlorhydrate de buspirone (une dose unique de 10 mg) et de jus de pamplemousse à double concentration (200 mL, deux fois concentré, 3 fois par jour, pendant 2 jours) a augmenté les concentrations plasmatiques de la buspirone (augmentations de la  $C_{\max}$  et de l'ASC de 4,3 et 9,2 fois, respectivement). Les patients traités par buspirone doivent être avisés d'éviter de consommer de grandes quantités de jus de pamplemousse.

### **Autres inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4**

Les substances inhibitrices du CYP3A4, tels le kétoconazole ou le ritonavir, peuvent inhiber le métabolisme de la buspirone et augmenter les concentrations plasmatiques de ce médicament, alors que les substances inductrices du CYP3A4, comme la dexaméthasone ou certains anticonvulsifs (phénytoïne, phénobarbital et carbamazépine), peuvent augmenter le métabolisme de la buspirone. Par conséquent, il est recommandé d'utiliser une faible dose de buspirone lorsqu'elle est administrée en combinaison avec un inhibiteur puissant du CYP3A4, tout en faisant preuve de prudence. Pour conserver l'effet anxiolytique de ce médicament, un ajustement de la dose de la

bupirone peut être nécessaire lorsqu'elle est utilisée en combinaison avec un inducteur puissant du CYP3A4.

### **Cimétidine**

Il a été démontré que la coadministration de bupirone et de cimétidine augmentait les  $C_{\max}$  (40 %) et  $T_{\max}$  (2 fois) de la bupirone, mais avait un effet minime sur l'ASC de cette substance.

### **Analyses en laboratoire**

Jusqu'à présent, aucune interférence entre la bupirone et les analyses cliniques couramment employées en laboratoire n'a été signalée.

### **Utilisation abusive du médicament et dépendance**

Des études préliminaires menées chez l'animal et l'être humain suggèrent que la bupirone serait fortement dépourvue de tout potentiel de production de dépendance physique ou psychologique. Seule l'expérience clinique de grande ampleur de ce médicament apportera des résultats concluants. En attendant, les médecins doivent examiner les antécédents des patients avec attention quant à la consommation abusive de drogues ou de médicaments. Chez de tels patients, ils doivent procéder à un suivi rapproché afin de détecter tout signe d'utilisation inappropriée ou abusive de la bupirone.

### **Utilisation chez les patients présentant des troubles hépatiques ou rénaux**

La bupirone est métabolisée par le foie et excrétée par les reins. Elle doit par conséquent être utilisée avec prudence chez les patients avec des antécédents de troubles hépatiques ou rénaux. Elle est contre-indiquée chez les patients souffrant de graves troubles hépatiques ou rénaux.

### **Utilisation en pédiatrie**

L'innocuité et l'efficacité de la bupirone chez des individus âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

### **Utilisation en gériatrie**

La bupirone n'a pas été évaluée de manière systématique chez les patients âgés. Bien qu'un nombre limité d'études cliniques et de pharmacocinétique semble indiquer que la bupirone n'agit pas différemment chez les personnes âgées, on connaît peu les effets de la bupirone à des doses supérieures à 30 mg/jour, chez ce groupe d'âge. Par conséquent, en gériatrie, il est recommandé de ne pas utiliser la bupirone à des doses supérieures à 30 mg/jour ni pendant une période supérieure à 4 semaines.

### **Effets neuroendocriniens**

Des doses uniques égales ou supérieures à 30 mg de bupirone ont augmenté de manière significative les concentrations plasmatiques de prolactine et d'hormones de croissance chez des volontaires sans problème de santé. Aucun effet n'a été décelé à des doses inférieures. Lors d'une autre étude, de telles hausses n'ont pas été observées après que la bupirone a été administrée en des doses divisées (10 mg, 3 fois par jour) pendant 28 jours.

## **Toxicité à long terme**

La buspirone peut se lier aux récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques centraux. Une question portant sur son potentiel à provoquer des modifications aiguës et chroniques des fonctions neurologiques médiées par la dopamine (par exemple, dystonie, pseudo-parkinson, acathisie et dyskinésie tardive) a été soulevée. Les essais cliniques contrôlés visant à identifier une activité pseudo-neuroleptique significative ont échoué; néanmoins, l'apparition d'agitation, peu de temps après le début du traitement, a été signalée dans une petite fraction des patients traités par buspirone. On peut expliquer cette agitation de plusieurs façons : la buspirone pourrait, par exemple, augmenter l'activité noradrénergique centrale, ou on pourrait l'attribuer à des effets dopaminergiques (c'est-à-dire de l'acathisie). Bien entendu, on ne peut pas résoudre cette question intégralement à l'heure actuelle. Le mécanisme d'action de la buspirone étant seulement partiellement élucidé, on ne peut pas prévoir sa toxicité à long terme sur le système nerveux central ou d'autres systèmes d'organes.

## **EFFETS INDÉSIRABLES**

### **Couramment observés**

Les effets secondaires de la buspirone se manifestent généralement au début du traitement médicamenteux et s'estompent habituellement au fur et à mesure de ce traitement et/ou en diminuant la posologie.

Lors de la comparaison de patients traités par buspirone avec ceux recevant un placebo, des étourdissements, céphalées, nervosités, vertiges, nausées, excitations et suees/moiteurs étaient les seuls effets secondaires dont la fréquence était significativement supérieure ( $p < 0,10$ ) entre le groupe traité par buspirone et celui traité par placebo.

### **Associés à l'arrêt du traitement**

Lors des essais cliniques contrôlés axés sur l'efficacité, environ 10 % des 2 200 patients souffrant d'anxiété ont cessé le traitement en raison d'un événement indésirable. Les événements associés avec l'arrêt du traitement les plus fréquents étaient : des troubles du système nerveux central (3,4 %) (principalement des étourdissements, insomnie, nervosité, somnolence et sensations de vertige), des troubles gastro-intestinaux (1,2 %) (essentiellement des nausées) et des problèmes divers (1,1 %) (en majorité des céphalées et de la fatigue).

### **Incidence dans les essais cliniques**

La liste des effets indésirables signalés chez environ 3 000 sujets ayant participé à des essais avant mise en marché est présentée ci-après, par systèmes d'organes. Les événements indésirables fréquents sont définis par une survenue chez 1/100 patients au minimum. Les événements indésirables peu fréquents se manifestent chez moins de 1/100 mais au minimum 1/1000 des patients, tandis que les événements rares sont ceux qui touchent moins de 1/1000 patients. En l'absence de contrôles adéquats dans certaines études, la relation de cause à effet entre ces

événements et le chlorhydrate de buspirone ne peut pas être déterminée.

### ***Système nerveux central :***

Fréquents : étourdissements, céphalées, somnolence, vertiges, insomnie, fatigue, nervosité, baisse de la concentration/troubles de la pensée, excitation, dépression, confusion, cauchemars/rêves d'apparence réelle et colère/hostilité.

Peu fréquents : dépersonnalisation, intolérance au bruit, euphorie/sensation de « planer », réactions dissociatives, peur, perte d'intérêt, dysphorie, hallucinations, crises d'épilepsie et idées suicidaires.

Rares : troubles de l'élocution, claustrophobie, intolérance au froid, stupeur et psychose.

### ***Neurologiques***

Fréquents : paresthésie, faiblesses, incoordination, tremblements et engourdissements.

Peu fréquents : crampes et spasmes musculaires, muscles rigides/raides, mouvements involontaires, acathisie et faible temps de réaction.

Rares : picotements dans les membres, cou raide et mâchoire rigide.

### ***Autonomes***

Fréquents : bouche sèche, suées/moiteurs, vision floue et constipation.

Peu fréquents : mictions fréquentes, rétention urinaire, brûlure à la miction et bouffées vasomotrices.

### ***Cardiovasculaires***

Fréquents : tachycardie/palpitations et douleurs thoraciques.

Peu fréquents : syncope, hypotension et hypertension.

Rares : insuffisance cardiaque congestive, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, cardiomyopathie, bradycardie et changement de l'électrocardiogramme.

### ***Gastro-intestinaux***

Fréquents : nausées, malaises gastro-intestinaux, diarrhées et vomissements.

Peu fréquents : flatulences, hausse de l'appétit, anorexie, hypersalivation, hémorragie rectale et côlon irritable.

Rares : langue brûlante.

### ***Respiratoires***

Fréquents : congestion nasale.

Peu fréquents : essoufflements, congestion thoracique et hyperventilation.

Rares : épistaxis.

### ***Endocriniens***

Peu fréquents : baisses et augmentations de la libido, gain pondéral, perte pondérale et menstruations irrégulières/saignements intermenstruels.

Rares : éjaculation retardée, impuissance, galactorrhée, aménorrhée et anomalies thyroïdiennes.

### ***Allergiques ou toxiques***

Fréquents : éruptions cutanées et maux de gorge.

Peu fréquents : œdème/œdème facial, prurit et frissons/fièvre.

Rares : photophobie, érythème et symptômes pseudogrippaux.

### ***Analyses en laboratoire clinique***

Peu fréquents : augmentation des enzymes hépatiques.

Rares : éosinophilie, leucopénie et thrombocytopénie.

### ***Divers***

Fréquents : acouphènes, douleurs musculaires et céphalées.

Peu fréquents : yeux rouges, démangeaisons dans les yeux, altération du goût/des odeurs, sensation de bourdonnement dans la tête, malaise, ecchymoses spontanées, peau sèche, arthralgie, cloques et chute des cheveux.

Rares : acné, ongles fragiles, irritation des yeux, anomalies au niveau de l'oreille interne, hypertension oculaire, nycturie, énurésie, hoquets, perte de voix et consommation abusive d'alcool.

### **Expérience après mise en marché**

Bien que les conditions et la durée du traitement varient fortement et qu'une relation de cause à effet entre les événements indésirables et la buspirone ne puisse pas être systématiquement identifiée, des rapports d'événements indésirables spontanés ont inclus les incidences rares (inférieures à 1/10 000) des événements indésirables suivants :

Corps en tant qu'entité : réactions allergiques, y compris urticaire, ecchymoses et angioœdème.

Système nerveux central/neurologiques : symptômes extrapyramidaux, y compris dyskinésies (aiguës et tardives), réactions dystoniques et rigidité en roue dentée; dépersonnalisation, labilité émotionnelle; hallucinations; psychose, ataxies et crises d'épilepsie; troubles passagers de la mémoire; et syndrome sérotoninergique.

Divers : syncope; vision tunnelisée; rétention urinaire; et galactorrhée.

## **SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DES SURDOSES**

### **Symptômes**

Des doses de chlorhydrate de buspirone allant jusqu'à 400 mg/jour ont été administrées à des volontaires de sexe masculin en santé, dans le cadre d'essais cliniques pharmacologiques. À l'atteinte de cette dose, les symptômes suivants ont été observés, par ordre décroissant de fréquence : somnolence, ataxie, nausées et vomissements, étourdissements, sensations de moiteur, difficultés à penser, sensations de « planer », sensations de vertige, malaises gastriques, céphalées, prurit, myosis, hypotension, tremblements, incoordination, insomnie et hallucinations. Lors d'une étude de détermination de la posologie menée chez des patients psychotiques aigus, selon des doses maximales de 2 400 mg/jour, les effets indésirables les plus fréquents étaient les étourdissements, les nausées et les vomissements. Un patient a développé des symptômes extrapyramidaux à une

dose de 600 mg/jour.

### **Traitement**

Il n'existe aucun antidote spécifique pour la buspirone. La prise en charge doit, par conséquent, être symptomatique et consister en un traitement de support. Tout patient chez qui l'on soupçonne la prise d'une surdose doit être hospitalisé le plus rapidement possible, et subir un lavage gastrique. Dans toutes les situations de surdose médicamenteuse, la respiration, le pouls et la tension artérielle doivent être surveillés. À l'instar de la prise en charge des surdoses volontaires d'un médicament, quel qu'il soit, on doit soupçonner l'ingestion de plusieurs substances. Chez six patients anuriques, l'hémodialyse n'avait aucun effet sur la pharmacocinétique de la buspirone, ou diminuait son élimination. Le métabolite est partiellement éliminé par hémodialyse.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

## **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**

La posologie de la pms-BUSPIRONE doit être ajustée en fonction de l'individu, selon sa tolérance et sa réponse.

La dose initiale recommandée est de 5 mg, deux à trois fois par jour. La posologie peut être ajustée en fonction des besoins du patient, et la dose quotidienne peut être augmentée par incréments de 5 mg tous les deux ou trois jours, jusqu'à un maximum quotidien de 45 mg par doses divisées. La dose thérapeutique quotidienne habituelle est comprise entre 20 et 30 mg, divisée en deux ou trois administrations.

### **Gériatrie**

Les données cliniques et de pharmacocinétique sont limitées et n'ont montré aucune différence entre des patients âgés et des volontaires d'âge adulte en santé, quant aux effets de la buspirone. Cependant, jusqu'à ce que davantage de données aient été cumulées en gériatrie, il est recommandé de ne pas utiliser la buspirone à des doses supérieures à 30 mg/jour ni pendant une période supérieure à 4 semaines.

**REMARQUE :** En cas d'administration de buspirone à des patients souffrant de troubles hépatiques ou rénaux, les patients doivent être surveillés avec attention et la posologie doit être ajustée de manière adaptée.

## **DISPONIBILITÉ**

Les comprimés de pms-BUSPIRONE 5 mg sont ronds et de couleur blanche; ils portent l'inscription « pms » d'un côté, et « B »-ligne de division-« 5 » de l'autre; conditionnement en flacons de 100 comprimés.

Les comprimés de pms-BUSPIRONE 10 mg sont ronds et de couleur blanche; ils portent l'inscription « BUSPIRONE » d'un côté, et « pms »-ligne de division-« 10 mg » de l'autre; conditionnement en flacons de 100 comprimés.



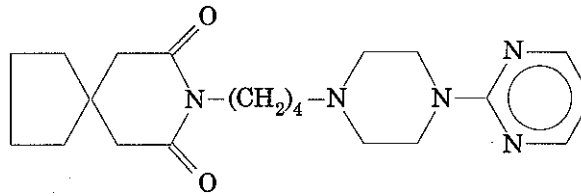
## RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

### Substance pharmaceutique :

**Nom propre :** Chlorhydrate de buspirone

**Nom chimique :** Monochlorhydrate de 8-azaspiro [4,5]-décane-7,9-dione, 8-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1 -pipérazinyl] butyl].

**Formule développée :**



**Formule brute :**  $C_{21}H_{31}N_5O_2 \cdot HCl$

**Poids moléculaire :** 422,0 g/mol

**Description :** Le chlorhydrate de buspirone est une poudre de couleur blanc cristal, facilement soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'alcool à 25 °C. Les valeurs pKa de ce médicament sont de 1,22 et 7,32. Son point de fusion est de 201,5 - 202,5 °C.

### Composition :

#### **Ingrédients non médicinaux :**

Chaque comprimé de 5 mg contient : silice amorphe sublimée, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et glycolate d'amidon sodique.

Chaque comprimé de 10 mg contient : silice amorphe sublimée, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline et glycolate d'amidon sodique.

### Conservation :

Conserver à température ambiante (entre 15 et 30 °C), dans des récipients hermétiquement fermés résistants à la lumière. Protéger de la chaleur.

## PHARMACOLOGIE

La buspirone est un nouvel agent chimique qui présente un profil pharmacologique distinct des autres médicaments psychotropes actuellement disponibles, mais un certain nombre d'effets pharmacologiques communs avec les benzodiazépines et les neuroleptiques.

À l'instar des benzodiazépines, la buspirone est active dans les tests de conflit Geller et Vogel et atténue les comportements supprimés par la punition. Dans ces épreuves, des doses aussi faibles que 0,5 mg/kg, par voie sous-cutanée ou orale, avaient un effet chez le macaque crabier et le rat, respectivement. Cependant, le Ro 15-1788, un antagoniste des benzodiazépines, n'avait aucun effet sur l'augmentation de la réponse comportementale élicitée par la buspirone, alors qu'il avait un effet antagoniste sur celle élicitée par les benzodiazépines. À une dose supérieure, la buspirone a inhibé le comportement agonistique induit par de légers chocs électriques infligés sur les pattes de souris et a exercé un effet apprivoisant chez des macaques rhésus agressifs. Ces deux effets sont caractéristiques des benzodiazépines. Par contre, la buspirone n'avait pas d'effet antagoniste sur les convulsions provoquées par des agents chimiques (pentylènetétrazol, bicuculline, strychnine ou picrotoxine) ou des électrochocs, mais exerçait une activité sédatrice minimale et une activité minimale de relâchement musculaire.

La buspirone, comme les neuroleptiques, a diminué le comportement d'évitement conditionné, à une dose minimale effective d'environ 1 mg/kg. À des doses supérieures, la buspirone a protégé des souris grégaires de la toxicité induite par des amphétamines et a eu un effet antagoniste sur les vomissements provoqués par l'apomorphine chez le chien. La buspirone administrée par voie intraveineuse (1,25 mcg/kg) a augmenté le taux d'activation des neurones dopaminergiques (DA), à la fois dans la zone compacte du locus niger et l'aire tegmentale ventrale. Dans ces conditions, la buspirone était aussi puissante que l'halopéridol. Administrée par voie ionophorétique, la buspirone avait peu d'effet en soi, mais bloquait la dopamine ou l'inhibition induite par l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) de cellules dopaminergiques. Les médicaments antipsychotiques conventionnels affectent uniquement les réponses élicitées par la dopamine. La buspirone a également provoqué une augmentation dose-dépendante des concentrations plasmatiques de prolactine (à une dose minimale effective d'environ 0,5 mg/kg) chez le rat et a bloqué l'effet inhibiteur de la dopamine sur la sécrétion de prolactine.

Contrairement aux neuroleptiques, la buspirone n'a pas provoqué de catalepsie à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg et n'a pas augmenté la densité des sites de liaison au 3H-spiropéridol dans des conditions d'administration chronique.

Des études neurochimiques ont révélé que la buspirone était dépourvue, pour l'essentiel, d'interactions avec le complexe de récepteurs benzodiazépine/GABA, *in vitro*. Plus particulièrement, la buspirone manquait d'affinité pour les sites de liaison à la 3Hbenzodiazépine (CI50 > 100 mcM) ou pour les sites de liaison au GABA.

De plus, en présence de GABA ou d'agonistes du GABA, l'affinité des récepteurs pour les benzodiazépines a augmenté, tandis que la buspirone n'avait aucun effet significatif, ni sur l'affinité pour les récepteurs ni sur leur densité, à des concentrations comprises entre 0,1 et 100 mcM. La liaison d'un radioligand ionophore chlorure de haute affinité était également inchangée. Néanmoins,

dans des conditions *in vitro*, la bupirone a augmenté la liaison du 3H-diazépam au niveau du cortex et du cervelet, un résultat contradictoire avec ceux obtenus avec la majorité, sinon toutes, les benzodiazépines.

La bupirone, comme les neuroleptiques, a inhibé la liaison de la 3H-spiéronone et de la 3H-n-propylapomorphine (CI50 d'environ 150 nM). De plus, le médicament a augmenté le taux de synthèse et le renouvellement de la dopamine, comme le démontre l'augmentation significative des taux d'acide homovanillique (AHV) et d'acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC) striataux. Ces derniers effets ont été obtenus à des doses de 5 et 10 mg/kg de bupirone. Toutefois, la bupirone était un faible inhibiteur l'adénylate cyclase stimulée par la dopamine.

Il a été montré que la bupirone ne présentait aucune ou une faible affinité *in vitro* pour les récepteurs corticaux 5-HT<sub>1</sub> et 5-HT<sub>2</sub>, malgré sa liaison aux récepteurs hippocampiques 5-HT<sub>1</sub> (CI50 d'environ 95 nM). Plus récemment, la bupirone a été identifiée comme un agoniste du récepteur 5-HT<sub>1A</sub>. Cette interaction entraîne une baisse de la neurotransmission sérotoninergique par diminution de la synthèse et la libération de sérotonine.

La bupirone n'avait pas d'effet, au niveau de tous les autres sites de récepteurs étudiés, c'est-à-dire les récepteurs adrénergiques  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$  et  $\beta$ , adénosiniques A<sub>1</sub> et A<sub>2</sub>, cholinergiques muscariniques, histaminiques H<sub>1</sub> et H<sub>2</sub>, des opiacés, de la glycine et du glutamate. La bupirone n'a pas inhibé la réabsorption neuronale de la dopamine, de la norépinéphrine (NE) et du 5-HT (sérotonine cérébrale). L'administration chronique de bupirone n'a pas modifié la densité des récepteurs, aux sites de liaison  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta$  ou 5-HT<sub>2</sub>.

Selon des études conduites chez l'animal, le potentiel d'abus et le risque de dépendance à la bupirone semblent minimes. Ce médicament n'était pas auto-administré chez des singes ayant été entraînés à s'auto-administrer de la cocaïne; chez des souris, il n'a pas bloqué les convulsions provoquées par le sevrage au phénobarbital à administration chronique et n'a causé aucune perte pondérale lors d'un arrêt soudain consécutif à des administrations répétées. De plus, la bupirone n'a présenté aucune propriété de stimulus discriminatif commune avec l'oxazépam ou le pentobarbital.

La bupirone est fortement métabolisée et une dose orale est excrétée à moins de 1 % sans être modifiée. Les métabolites principaux de la bupirone sont la 5-hydroxybupirone (qui pour l'essentiel n'a pas d'effet pharmacologique) et ses dérivés oxydés, et la 1-(2-pyrimidinyl)-pipérazine (1-PP) synthétisée par désalkylation oxydative. La 1-PP est un métabolite actif doté d'une activité anti-conflit qui, contrairement à la bupirone, est hautement efficace au niveau des adrénorécepteurs centraux  $\alpha_2$  (CI50 d'environ 25 nM), mais est virtuellement inactive à d'autres sites de liaison.

## TOXICOLOGIE

### Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL50 (intervalle de confiance à 95 %) mg/kg
Rat (adulte) Rat (adulte)	Mâles Mâles/Femelles	Orale Orale	265 (174 à 404) 196 (152 à 252)
Rat (nouveau-né)	Mâles/Femelles	Orale	415 (332 à 520)
Souris	Mâles	Orale	655 (529 à 811)
Chien	Mâles/Femelles	Orale	586 (371 à 925)
Singe	Mâles/Femelles	Orale	356 (302 à 420)
Rat (adulte)	Mâles/Femelles	Intra-péritonéale	136 (122 à 152)
Souris	Mâles	Intra-péritonéale	164 (145 à 185)
Souris	Mâles	Intraveineuse	73,3 (66,6 à 80,6)
Singe	Mâles/Femelles	Intraveineuse	54,3 (47,6 à 61,9)
Chien	Femelles	Perfusion intraveineuse	125,3 (dose létale inférieure - perfusée à 80 mg/kg/h - 30,8 mL/h)

Chez toutes les espèces, les signes de toxicité incluaient : hypoactivité, salivation, tremblements, ataxie, opisthotonos et convulsions cloniques.

Dans un test de perfusion intraveineuse chez le chien, 10 mg/kg/h de buspirone pour un total de 59/mg/kg ont entraîné une augmentation de la tension artérielle et une légère élévation du segment ST au niveau de l'électrocardiogramme. À 40 et 80 mg/kg/h, une augmentation de la fréquence cardiaque et de l'amplitude de l'onde T a été également observée. À des doses supérieures, les animaux mouraient suite à des convulsions.

### Toxicité subaiguë

#### Chien

Lors d'une étude à doses variables de deux semaines, un chien mâle et un chien femelle par groupe ont reçu 73, 110 ou 146 mg/kg de buspirone par voie orale immédiatement après une ration alimentaire. Les deux chiens traités par une forte dose sont morts le jour 5, par convulsions. Le

chien mâle traité par une dose intermédiaire est mort le jour 11, probablement en raison d'une dilatation gastrique aiguë. À l'autopsie, la muqueuse gastrique présentait des rougeurs chez les trois chiens morts.

#### Rat

Lors d'une étude de trois mois, 0, 50, 100 et 200 mg/kg/jour de buspirone ont été ajoutés au régime alimentaire de groupes composés de 15 mâles et de 15 femelles. Une diminution de gain pondéral a été constatée chez tous les groupes traités, ainsi qu'une légère, mais significative, diminution de la numération des érythrocytes et des protéines sériques. Une baisse significative du taux de glucose sérique a été observée dans les groupes soumis aux doses intermédiaire et élevée.

#### Singe

Lors d'une étude de trois mois, 2 mâles et 2 femelles par groupe ont reçu 0, 37,5, 75 et 150 mg/kg de buspirone par un gavage, 3 heures après une ration alimentaire. Chez tous les groupes traités, hypoactivité, tremblements et salivation ont été observés. L'hypoactivité avait tendance à augmenter avec le temps. Les autres observations comprenaient : catatonie dans le groupe à dose intermédiaire, ataxie dans le groupe à dose élevée, et incoordination générale caractérisée par des mouvements constants et une incapacité à marcher ou à saisir des objets normalement, dans les groupes soumis à des doses intermédiaire et élevée.

### **Toxicité chronique**

#### Rat

Lors d'une étude de 2 ans, la buspirone a été ajoutée au régime alimentaire de groupes composés de 70 mâles et de 70 femelles, à des doses de 0, 48, 80 et 160 mg/kg/jour. La baisse de la nutrition et du gain pondéral décelée chez les animaux traités était dose-dépendante. Une respiration rapide, des tremblements et une tachycardie ont été observés dans tous les groupes traités, de l'hypersensibilité, dans les groupes à doses intermédiaire et élevée, et un aspect voûté et maigre, avec des écoulements nasaux mucoïdes ou de couleur rouge, dans le groupe traité par une forte dose. L'autopsie a révélé une histiocytose pulmonaire à incidence dose-dépendante et une certaine diminution du poids des organes.

#### Souris

Une étude de 78 semaines a été conduite, avec des groupes de 65 mâles et de 65 femelles recevant 0, 50, 100 et 200 mg/kg/jour de buspirone ajoutés au régime alimentaire.

La nutrition n'a pas été altérée, mais une baisse du gain pondéral a été constatée dans tous les groupes traités. Les résultats de l'autopsie incluaient : diminution de l'incidence des dépôts amyloïdes dans certains tissus des animaux traités par une forte dose, particulièrement au niveau des tissus rénaux, gastro-intestinaux et testiculaires des mâles. Une augmentation de l'incidence de l'atrophie testiculaire focale a été également remarquée chez les mâles soumis à une forte dose.

#### Singe

Des groupes de macaques rhésus composés de 4 mâles et de 4 femelles ont reçu de la buspirone par voie orale à des doses de 0, 35, 62 et 110 mg/kg/jour. Après 23 jours, les doses de buspirone ont été réduites à 25 mg/kg, une fois par jour, 25 mg/kg deux fois par jour et 50 mg/kg deux fois par jour,

respectivement, jusqu'à la fin de l'étude d'une durée d'un an.

Un mâle soumis à une dose moyenne et 4 mâles et 2 femelles du groupe traité par une dose élevée sont morts relativement rapidement dans l'étude. Deux autres sont morts à la fin de l'étude. Une perte pondérale de légère à importante a été détectée chez certains des singes décédés. Avant la réduction de la dose, la sédation était modérée pour la dose faible, et marquée pour les doses intermédiaire et élevée. Pour le reste de l'étude, une sédation dose-dépendante de légère à marquer, ainsi que des tremblements intentionnels, ont été observés chez tous les groupes traités. Les singes traités à des doses élevée ou intermédiaire ont également affiché un manque de réactivité aux stimuli et une anorexie de partielle à totale. Le mordillage de la cage ou du poignet a été noté chez les singes soumis à une forte dose.

Certains singes traités par des doses moyenne ou élevée ont présenté des taux d'hémoglobine, un hémocrite et un taux de phosphatase alcaline inférieurs par rapport aux témoins, tandis que pour le groupe traité à une dose élevée, les taux de SGOT et SGPT étaient légèrement supérieurs et le taux de cholestérol sérique était inférieur, par rapport aux témoins.

À l'autopsie, des modifications du poids des organes ont été décelées, surtout chez le groupe traité à une forte dose. Une irritation gastro-intestinale était incontestable chez la totalité des 7 singes décédés pendant l'étude. Une diarrhée sanglante a été notée chez quatre des animaux avant leur décès. Un mâle est mort à la fin de l'étude, avec des marques incontestables de péricardite et de pleurite. Aucune altération histopathologique associée au médicament de façon stable ou significative n'a été détectée dans cette étude.

### **Pouvoir cancérogène**

Une étude combinée de 2 ans sur la toxicité et le pouvoir cancérogène a été conduite chez le rat (consulter la section Toxicité chronique, pour des détails). Aucun effet attribuable au médicament n'a été démontré sur la mortalité, l'incidence des masses tissulaires palpables, les signes pathologiques importants, le poids des organes et les néoplasmes détectés par microscopie.

### **Reproduction et tératologie**

L'effet possible de la buspirone sur la fertilité et la performance de reproduction a été évalué chez le rat en accouplant des femelles traitées avec des mâles non traités et inversement. La buspirone a été administrée à une dose de 9, 18 ou 36 mg/kg/jour pendant 14 jours avant l'accouplement, puis pendant 21 jours postpartum. Les seuls résultats étaient un poids statistiquement inférieur à la naissance et lors du sevrage des ratons provenant autant de mâles que de femelles traités par 9, 18 ou 36 mg/kg/jour de buspirone. Ceci s'explique par un effet plus prononcé sur le poids des ratons dans les portées, et un nombre supérieur de ratons. L'indice de survie des ratons des femelles traitées à la dose la plus élevée était réduit. L'indice de lactation était réduit pour la dose de 36 mg/kg et l'indice de survie était diminué lorsque les deux parents étaient traités par buspirone.

Il n'y avait aucune anomalie squelettique ou viscérale ou d'autres signes indiquant un effet tératogène ou embryotoxique, chez les rats ou lapins traités par des doses de 9, 18 ou 36 mg/kg/jour, pendant l'embryogénèse. L'administration de buspirone à des rates gestantes à des doses de

36 mg/kg/jour ou inférieures, au cours du dernier tiers de la gestation et des 3 semaines de la période postnatale, n'a entraîné aucun signe d'effet indésirable sur le développement des fœtus, les poids à la naissance et la croissance et la survie postnatales.

## RÉFÉRENCES

### A) PRÉCLINIQUES

1. Caccia S, Conti I, Vigano G, Garattini S. 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazine as active metabolite of Buspirone in man and rat. *Pharmacology* 1986; 33:46-51.
2. Dourish CT, Hutson PH, Curzon G. Putative anxiolytics 8-OH-DPAT, Buspirone and TVXQ7821 are agonists at 5-HT<sub>1A</sub> autoreceptors in the raphe nuclei. *Trends Pharmacol Sci* 1986; 7:212-214.
3. Eison AS, Temple DL. Buspirone: review of its pharmacology and current perspectives on its mechanism of action. *Am J Med* 1986; 80 (suppl 3B):1-9.
4. Garattini S, Caccia S, Mennini T. Notes on Buspirone's mechanisms of action. *J Clin Psychiat* 1982; 43: 19-22.
5. Goa KL, Ward. Buspirone: A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic. *Drugs* 1986; 32:114-129.
6. Meltzer HY, Simonovic M, Fang VS, Gudelsky GA. Effect of Buspirone on rat plasma prolactin levels and striatal dopamine turnover. *Psychopharmacology* 1982; 78-49-53.
7. Skolnick P, Paul SM, Weissman BA. Preclinical pharmacology of Buspirone Hydrochloride. *Pharmacotherapy* 1984; 4:308-314.
8. Riblet LA, Eison AS, Eison MS, Taylor DP, Temple DL, VanderMaelen CP. Neuropharmacology of Buspirone. *Psychopathology* 1984; 17(Suppl 3):69-78.
9. Roth RH, Bunney BS. Buspirone: Examination of effects on dopamine autoreceptors and neuronal activity. Rapport soumis au Service pharmaceutique Mead Johnson, novembre 1981. Version conforme à celle du fabricant.

### B) CLINIQUES

10. Bond A. The psychological effects of buspirone. *Br J Clin Pract (Symp Suppl)* 1985; 38:83-90
11. Cohn JB, Wilcox CS. Low-sedation potential of Buspirone compared with alprazolam and lorazepam in the treatment of anxious patients: A double-blind study. *J Clin Psychiat* 1986; 47(8):409-412.
12. Cohn JB, Wilcox CS, Meltzer HY. Neuroendocrine effects of Buspirone in patients with generalized anxiety disorder. *Amer J Med* 1986; 80 (suppl 3B):36-40.
13. Cole JO, Orzack MM, Beake B, Bird M, Bar Tel Y. Assessment of the abuse liability of Buspirone in recreational sedative users. *J clin Psychiat* 1982; 43:(12, Sect 2) 69-75.



14. Dommissie CS, Devane CL. Buspirone: A New type of Anxiolytic. *Drug Intell Clin Phann* 1985; 19:624-628.
15. Erwin CW, Linnoila M, Hartwell J, Erwin A, Guthrie S. Effects of buspirone and diazepam, alone and in combination with alcohol, on skilled performance and evoked potentials. *J Clin Psychopharmacol* 1986; 6(4):199-209.
16. Gammans RE, Bullen WW, Briner L, LaBudde JA. The effects of Buspirone binding of digoxin, dilantin, propranolol, and warfarin to human plasma. *Fed Proc* 1985; 44:1123.
17. Gammans RL, Mayol RF, Machenthun AV, Soyka LF. The relationship between Buspirone bioavailability and dose in healthy subjects. *Biopharm Drug Dispos* 1985; 6(2):139-145.
18. Gammans RE, Mayol RF, LaBudde JA. Metabolism and disposition of Buspirone. *Am J Med* 1986; 80(supp 3B):41-51.
19. Gammans RD, Westrick ML, Shea JP, Mayol RD, LaBudde JA. Pharmacokinetics of Buspirone in Elderly Subjects. *J Clin Pharmacol* 1989; 29(1):72-78.
20. Gammans R.E., Stringfellow J.C., Hvizdos A.J., Seidehamel R.J., Cohn J.B., Wilcox C.S., Fabre L.F., Pecknold J.C., Smith W.T. and Rickels K. Use of Buspirone in Patients with Generalized Anxiety Disorder Coexisting Depressive Symptoms. A Meta-Analysis of Eight Randomized, Controlled Studies. *Neuropsychobiology* 1992; 25: 193-201.
21. Goldberg HL, Finnerty R. Comparison of Buspirone in two separate studies. *J Clin Pshychiat* 1982; 43:12(Sec2):87-91.
22. Griffith JD, Jasinski DR, Casten GP, McKinney GR. Investigation of the abuse liability of Buspirone in alcohol-dependent patients. *Am J Med* 1986; 80(suppl 3B):30-35.
23. Jacobson AF, Dominguez RA, Goldstein BJ, Steinbook RM. Comparison of Buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder. *Pharmacotherapy* 1985; 5(5):290-296.
24. Kivisto KT, Lamberg TS, Kantola T, and Neuvonen PJ. Plasma buspirone concentrations are greatly increased by erythromycin and itraconazole. *Clin Pharmacol Ther* 1997;62:348-354.
25. Lamberg, TS, Kivisto KT and Neuvonen PJ. Effects of verapamil and diltiazem on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 640-645.
26. Lamberg TS, Kivisto KT and Neuvonen PJ. Concentrations and effects of buspirone are considerably reduced by rifampicin. *Br J Clin Pharmacol* 1998; 45:381-385.
27. Lader M, Olajide D. A comparison of Buspirone and placebo in relieving benzodiazepine withdrawal symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7(1):11-15.

28. Lilja JJ, Kivisto KT, Backman JT, et al. Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of Buspirone. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 655-660.
29. Mattila M, Seppala T, Mattila MJ. Combined effects of Buspirone and diazepam on objective and subjective tests of performance in healthy volunteers. *Clin Pharmacol Ther* 1986; 40:620-626.
30. Meltzer HY, Fleming R, Robertson A. The effect of Buspirone on Prolactin and Growth Hormone secretion in man. *Arch Gen Psychiat* 1983; 40:1099-1102.
31. Moskowitz H, Smiley A. Effects of chronically administered Buspirone and Diazepam on driving-related skills performance. *J Clin Psychiat* 1982; 43:(12, Sect 2):45-55.
32. Napoliello MJ. An interim multicentre report on 677 anxious geriatric out-patients treated with Buspirone. *Br J Clin Pract* 1986; 40(2):71-73.
33. Newton RE, Marynycz JD, Alderdice MT, Napoliello MJ. Review of the side-effect profile of Buspirone. *Am J Med* 1986; 80(suppl 3B):17-21.
34. Olajide D, Lader M. A comparison of Buspirone, Diazepam and placebo in patients with chronic anxiety states. *J Clin Psychopharmacol* 1987;7:148-152.
35. Pecknold JC, Familamiri P, Chang H, Wilson R, Alarcia J, McClure J. Buspirone: Anxiolytic? *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatr* 1985; 9(5/6):639-642.
36. Perry PJ. Assessment of addiction liability of benzodiazepines and Buspirone. *Drug Intell Clin Pharm* 1985; 19(9):657-659.
37. Rickels K, Weisman K, Norstad N, Singer M, Scoltz D, Brown a, Danton J. Buspirone and diazepam in anxiety: A controlled study. *J Clin Psychiat* 1982; 43:12(Sec2):81-86.
38. Schweizer E, Rickels K. Failure of Buspirone to manage benzodiazepine withdrawal. *Am J Psychiat* 1986; 143(12): 1590-1592.
39. Seppala T, Aranko K, Mattila MJ, Shrotriya RC. Effects of alcohol on Buspirone and lorazepam actions. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32:201-207.
40. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics Buspirone: A non-benzodiazepine for anxiety. 1986; 28(728):117-118.
41. Wheatley D. Buspirone: Multicenter efficacy study. *J Clin Psychiat* 1982; 43:12(Sec 2): 92-94.
42. Buspirone: A non-benzodiazepine for anxiety. The Medical Letter on Drugs and Therapeutics 1986; 28(728):117-118.

43. Buspirone - a Radical Advance in the Treatment of Anxiety? The Lancet; (April) 1988.
44. Mead Johnson& Company used under licence by Bristol-Myers Squibb Canada; Pharmaceutical Division. Product Monograph, BUSPAR<sup>MD</sup> (Buspirone Hydrochloride), Date of Preparation: October 29, 2004, Control No.: 094863.