

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMINT-BUSPIRONE

Comprimés de chlorhydrate de buspirone USP 10 mg

ANXIOLYTIQUE

Mint Pharmaceuticals Inc.
6575 Davand Drive
Mississauga Ontario
L5T 2M3

Date de préparation :
Le 10 août 2021

No de contrôle de la présentation : 244902

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrMINT-BUSPIRONE

Comprimés de chlorhydrate de buspirone USP 10 mg

CLASSE THÉRAPEUTIQUE

Anxiolytique

MODES D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La buspirone est un médicament psychotrope doté de propriétés anxiolytiques qui appartient chimiquement à la classe de composés connus sous le nom d'azapirodécánédiones.

En plus de démontrer d'autres actions pharmacologiques, la buspirone partage certaines des propriétés des benzodiazépines et des neuroleptiques. La buspirone atténue le comportement supprimé par la punition chez les animaux et exerce un effet d'apprivoisement, mais elle ne possède aucune propriété anticonvulsivante ou myélorexante et ne se lie pas au complexe de récepteurs de la benzodiazépine/GABA. La buspirone n'exerce aucune activité cataleptique, mais elle affecte une variété de récepteurs biochimiques et comportementaux affectés par la dopamine. La buspirone démontre une affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₂ cérébraux, alors qu'elle agit en tant qu'antagoniste et agoniste, et pour les récepteurs de la 5-HT_{1A}, alors qu'elle agit en tant qu'agoniste. La buspirone ne bloque pas le recaptage neuronal des monoamines et, lors de l'administration chronique, elle n'entraîne pas de changements de la densité des récepteurs chez les modèles étudiés. Le mécanisme d'action de la buspirone n'a toutefois pas encore été complètement élucidé.

La buspirone est rapidement absorbée chez l'homme et subit un métabolisme de premier passage important. De 40 à 90 minutes après l'administration d'une dose unique de 20 mg par voie orale, on a observé des concentrations plasmatiques minimales de 1 à 6 ng/mL de médicament inchangé. Dans bon nombre d'études menées auprès de volontaires sains, le demi-vie moyenne de la buspirone variait de 2 à 3 heures jusqu'à environ 11 heures avec beaucoup de variation entre les valeurs individuelles. Les études portant sur des doses multiples suggèrent que les taux plasmatiques à l'état d'équilibre sont généralement atteints en quelques jours. La buspirone est métabolisée principalement par oxydation, produisant plusieurs dérivés hydroxylés et un métabolite actif sur le plan pharmacologique, le 1-pyrimidinylpipérazine (1-PP). Les concentrations plasmatiques maximales de 1-PP se sont avérées plus élevées que celles de la molécule mère et sa demi-vie est d'environ le double de celle de la buspirone inchangée. Dans une étude à dose unique avec de la buspirone radiomarquée au ¹⁴C, 29 à 63 % de la dose a été excrétée dans l'urine dans les 24 heures, principalement sous forme de métabolites, tandis que l'excrétion fécale comptait pour 18 à 38 % de la dose. Chez l'homme, environ 95 % de la buspirone se lie aux protéines plasmatiques, mais d'autres médicaments fortement liés, par exemple, la phénytoïne, le propranolol et la warfarine, ne sont pas déplacés par la buspirone à partir de la protéine plasmatique *in vitro*. Toutefois, des études de liaison *in vitro* démontrent que la buspirone déplace la digoxine.

On a étudié l'effet de la nourriture sur la biodisponibilité de la buspirone chez 8 sujets. L'aire sous la courbe de concentration plasmatique (ASC) et la concentration plasmatique maximale (C_{max}) de buspirone inchangée a augmenté de 84 % et de 116 % respectivement lorsque le

médicament a été administré avec de la nourriture, mais la quantité totale de matériel immunoréactif de la buspirone n'a pas changé. On ne connaît pas l'importance de cette observation, mais cela pourrait indiquer que la nourriture pourrait réduire la clairance présystémique de la buspirone.

La buspirone n'a eu aucun effet sur l'activité des enzymes microsomales hépatiques lorsqu'administrée à des rats pendant 5 jours. Chez l'homme, l'effet de la buspirone sur le métabolisme du médicament ou sur le sort du médicament n'a pas été étudié. La pharmacocinétique de la buspirone chez les patients atteints de dysfonction hépatique ou rénale, et chez les personnes âgées, n'a pas, non plus, été clairement établie.

Les comprimés MINT-BUSPIRONE (chlorhydrate de buspirone) à 10 mg ont satisfait les critères de dispense de démonstration de bioéquivalence selon le système de classification BCS (*Biopharmaceutics Classification System*) pour les concentrations respectives des comprimés Apo-Buspirone (chlorhydrate de buspirone) (Apotex Inc.).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

MINT-BUSPIRONE (chlorhydrate de buspirone) est indiqué pour le soulagement de courte durée des symptômes d'anxiété excessive chez les patients atteints de trouble anxieux généralisé (trouble psychonévrotique).

L'anxiété ou la tension associée au stress de la vie au jour-le-jour ne nécessite généralement pas de traitement par un anxiolytique. L'efficacité du traitement à long terme par le chlorhydrate de buspirone (c'est-à-dire, plus de 4 semaines) n'a pas fait l'objet d'essais cliniques contrôlés.

Huit études cliniques contrôlés à trois permutations et à court terme portant sur la buspirone, le diazépam et le placebo sont considérés comme la base d'évaluation de la buspirone en tant qu'anxiolytique. Dans quatre des huit essais cliniques, la buspirone a démontré une différence significative par rapport au placebo. Dans les quatre autres essais, on n'a observé aucune différence significative entre la buspirone et le placebo, mais on a observé une amélioration significative avec le diazépam dans deux de ces essais par rapport au placebo. Les profils d'effets indésirables de la buspirone et du diazépam dans le cadre de ces essais cliniques étaient, toutefois, très différents.

CONTRE-INDICATIONS

MINT-BUSPIRONE (chlorhydrate de buspirone) est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au chlorhydrate de buspirone.

MINT-BUSPIRONE est contre-indiqué chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique ou rénale grave.

MISES EN GARDE

On a signalé une élévation de la tension artérielle chez les patients recevant du chlorhydrate de buspirone en concomitance avec un inhibiteur de la monoamine oxydase (IMAO). Il est donc recommandé d'éviter d'utiliser MINT-BUSPIRONE (chlorhydrate de buspirone) en concomitance avec un IMAO.

Puisque la buspirone peut se lier aux récepteurs dopaminergiques centraux, on doit envisager la possibilité de changements aigus et chroniques de la fonction neurologique dictée par la dopamine (par exemple, dystonie, pseudo-parkinsonisme, akathisie et dyskinésie tardive) (voir PRÉCAUTIONS).

Puisque les effets de la buspirone n'ont pas été évalués chez les patients présentant des antécédents de troubles convulsifs et puisque la buspirone est dépourvue d'activité anticonvulsivante chez les animaux, la buspirone n'est pas recommandée chez les patients souffrant de troubles convulsifs.

Utilisation de la buspirone chez les patients antérieurement traités par une benzodiazépine

Les patients qui ont déjà pris des benzodiazépines pourraient répondre moins bien à la buspirone que ceux qui n'en ont jamais pris. Dans deux études cliniques, la substitution de la buspirone n'a pas amélioré ni prévenu les symptômes de sevrage secondaires à l'arrêt abrupte ou graduelle de diverses benzodiazépines après un usage prolongé. Par conséquent, si on souhaite qu'un patient recevant un traitement par une benzodiazépine passe à la buspirone, on doit d'abord graduellement arrêter le traitement par la benzodiazépine. On préconise un intervalle sans médicament entre l'arrêt de la benzodiazépine et l'initiation de la buspirone, afin de pouvoir mieux distinguer les effets de sevrage de la benzodiazépine et l'anxiété non soulagée en raison de l'échec possible de la buspirone dans cette catégorie de patients.

Les symptômes de rebond ou de sevrage de la benzodiazépine peuvent survenir à différents moments dépendamment, en partie, du type de médicament et de sa demi-vie efficace d'élimination. Ces symptômes peuvent se présenter sous forme de l'un ou l'autre ou l'association des suivants : irritabilité, anxiété, agitation, insomnie, tremblements, crampes abdominales, crampes musculaires, vomissements, transpiration, symptômes pseudogrippaux sans fièvre et, à l'occasion, convulsions. On doit traiter les symptômes.

Grossesse et allaitement

L'innocuité de la buspirone pendant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. On ne doit donc pas administrer de buspirone aux femmes aptes à procréer ou aux femmes qui allaitent, sauf si, de l'avis du médecin, les bienfaits potentiels l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. La buspirone et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates. L'étendue de l'excrétion dans le lait maternel humain n'a pas encore été déterminée.

PRÉCAUTIONS

Effets sur les fonctions cognitives et motrices

Lors des études contrôlées auprès de volontaires sains, des doses uniques de buspirone atteignant jusqu'à 20 mg ont eu peu d'effets sur la plupart des épreuves sur les fonctions cognitives et psychomotrices, bien que la performance d'une tâche exigeant de la vigilance ait été altérée en fonction de la dose. L'effet de doses uniques plus élevées de buspirone sur la performance psychomotrice n'a pas fait l'objet d'études plus approfondies.

Lorsque dix (10) mg de buspirone ont été administrés quotidiennement pendant sept jours à des volontaires en santé, une sédation subjective considérable s'est produite, mais on n'a observé aucun effet significatif sur la performance psychomotrice (aucune tâche exigeant de la vigilance n'a été utilisée dans cette étude). Des étourdissements passagers ont également été observés, surtout lorsque le patient se levait debout ou lorsqu'il marchait.

Jusqu'à ce qu'on ait plus d'information sur la buspirone, on doit aviser les patients de ne pas conduire une automobile ni de s'engager dans des activités exigeant de la vigilance, du jugement ou de la coordination physique, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que la buspirone n'ait pas d'effets défavorables sur leurs facultés.

Interactions importantes

Dans les études en laboratoire auprès de volontaires sains, la buspirone à des doses pouvant atteindre 20 mg n'a pas accentué les effets de quantités relativement faibles d'alcool sur les fonctions psychomotrices. Toutefois, on a noté un amoindrissement de la satisfaction ou une dysphorie lors de l'association d'alcool et d'une dose unique de 20 mg de buspirone. Puisqu'on ne possède aucune donnée sur l'emploi concomitant de doses plus élevées de buspirone et d'alcool, il est prudent d'aviser les patients d'éviter de boire de l'alcool pendant leur traitement par la buspirone.

La prise d'aliments augmentait la biodisponibilité de la buspirone inchangée, possiblement en raison d'un effet réduit de premier passage.

On a signalé que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de monoamine oxydase et de buspirone provoquait une hausse de la tension artérielle. L'emploi concomitant de ces médicaments n'est donc pas recommandé.

On n'a observé aucune interaction entre la buspirone et l'amitriptyline dans une étude chez des volontaires normaux. Une étude semblable sur la buspirone et le diazépam a démontré une augmentation des taux de nordiazépam.

Dans une autre étude auprès de volontaires normaux, l'administration concomitante de buspirone et d'halopéridol a donné lieu à une augmentation des concentrations sériques d'halopéridol. L'importance clinique de cette observation n'est pas claire.

Il existe un rapport suggérant que l'emploi concomitant de trazodone et de buspirone pourrait avoir provoqué des élévations de 3 à 6 fois des taux de la SGPT (ALT) chez quelques patients. Dans une étude semblable cherchant à répliquer cette observation, aucun effet interactif sur les transaminases hépatiques n'a été identifié.

Puisque les effets de l'administration concomitante de la buspirone avec la plupart des psychotropes n'ont pas été étudiés, l'emploi de la buspirone avec d'autres médicaments agissant sur le SNC doit être envisagé avec prudence.

In vitro, la buspirone ne déplace pas les médicaments fortement liés comme la phénytoïne, le propranolol, et la warfarine des protéines sériques. Cependant, on a signalé un cas de prolongation du temps de prothrombine lorsque la buspirone a été ajoutée au régime thérapeutique d'un patient traité par la warfarine. Le patient recevait également, depuis longtemps, de la phénytoïne, du phénobarbital, de la digoxine et du Synthroid. *In vitro*, la buspirone pourrait déplacer les médicaments moins fermement liés comme la digoxine. La pertinence clinique de cette propriété demeure inconnue.

Jusqu'à maintenant, aucun cas d'interférence de la buspirone avec les essais généralement utilisés en laboratoire n'a été signalé.

Toxicomanie et pharmacodépendance

Même si les études préliminaires sur les animaux et auprès des humains suggèrent que la buspirone puisse être significativement dépourvue de potentiel de toxicomanie et de pharmacodépendance, seule une expérience clinique à long terme avec le médicament pourra fournir des preuves concluantes à cet effet. Entretemps, les médecins devraient évaluer avec soin les patients ayant des antécédents de toxicomanie et surveiller étroitement ces patients, dans le but de déceler tout signe d'abus ou de mauvais usage de la buspirone.

Insuffisance hépatique ou rénale

Puisqu'elle est métabolisée par le foie et excrétée par les reins, on doit faire preuve de prudence lorsqu'on administre de la buspirone à des patients avec des antécédents d'insuffisance hépatique ou rénale. La buspirone est contre-indiquée chez les patients qui présentent une grave insuffisance hépatique ou rénale.

Enfants

L'innocuité et l'efficacité de la buspirone n'ont pas été établies chez les individus de moins de 18 ans.

Personnes âgées

La buspirone n'a pas été systématiquement évaluée chez les patients plus âgés. Bien qu'il semblerait, d'après les études cliniques et pharmacocinétiques limitées, que la buspirone n'agit pas différemment chez les personnes âgées, les effets de la buspirone dans ce groupe d'âge à des

doses supérieures à 30 mg/jour sont peu connus. On recommande donc de ne pas dépasser la dose de 30 mg/jour chez les personnes âgées, et ce, pour une durée maximale de 4 semaines.

Effets neuroendocriniens

Chez les volontaires normaux, des doses uniques de 30 mg ou plus ont donné lieu à des taux plasmatiques significativement élevés de prolactine et d'hormone de croissance. On n'a constaté aucun effet aux doses plus faibles. Dans une autre étude, on n'a observé aucune de ces élévations après l'administration de buspirone en doses fractionnées (10 mg trois fois par jour) pendant 28 jours.

Problèmes possibles en lien avec la fixation de la buspirone aux récepteurs de la dopamine

Puisque la buspirone peut se lier aux récepteurs centraux de la dopamine, une question a été soulevée concernant la possibilité qu'elle puisse causer des changements aigus et chroniques de la fonction neurologique provoqués par la dopamine (p. ex. dystonie, pseudo-parkinsonisme, akathisie, et dyskinésie tardive). L'expérience clinique des essais contrôlés n'a pas réussi à identifier une activité neuroleptique d'une quelconque importance; toutefois, un syndrome d'agitation, survenant peu de temps après l'initiation du traitement, a été signalé dans une petite fraction des patients traités par la buspirone. Le syndrome peut s'expliquer de plusieurs façons. Par exemple, la buspirone peut accroître l'activité noradrénergique au niveau central; par ailleurs, l'effet peut être attribuable aux effets dopaminergiques (c.-à-d., représenter une akathisie). Évidemment, la question ne peut être complètement résolue en ce moment. En général, les séquelles à long terme découlant de l'emploi de tout médicament ne peuvent être identifiées qu'après plusieurs années de commercialisation.

EFFETS INDÉSIRABLES

Les effets indésirables les plus fréquents associés avec la prise de buspirone sont : étourdissements, maux de tête, somnolence et nausée. Dans les essais cliniques précédant la commercialisation de la buspirone, environ 10 % des patients ont abandonné le traitement en raison d'un effet indésirable.

Les effets indésirables signalés comprennent les suivants :

SNC : Étourdissements, maux de tête, somnolence, sensation ébrieuse, insomnie, fatigue, nervosité, concentration réduite, excitation, dépression, confusion, cauchemars/ rêves d'apparence réelle, colère/hostilité. Peu fréquents (<1 %) : dépersonnalisation, intolérance au bruit, euphorie/ sensation euphorique, réactions dissociatives, peur, perte d'intérêt, dysphorie, hallucinations, convulsions, pensées suicidaires. Rares : troubles de l'élocution, claustrophobie, intolérance au froid, stupeur, psychose.

Neurologique : Paresthésie, faiblesse, incoordination, tremblements, engourdissement. Peu fréquents : crampes et spasmes musculaires, raideurs musculaires, mouvements involontaires, akathisie, temps de réaction ralenti. Rares : picotements dans les membres, torticolis, rigidité de la mâchoire, ataxie.

Autonomique : Sécheresse de la bouche, transpiration/moiteur, vision brouillée, constipation. Peu fréquent : fréquence, rétention et brûlement urinaires, bouffées congestives.

Cardiovasculaire : Tachycardie, douleur thoracique, palpitations. Peu fréquent : syncope, hypotension, hypertension. Rare : insuffisance cardiaque congestive, accident cérébrovasculaire, infarctus du myocarde, cardiomyopathie, bradycardie, changement de l'ÉCG.

Gastro-intestinal : Nausée, détresse gastro-intestinale, diarrhée, vomissements. Peu fréquent : flatulence, augmentation de l'appétit, anorexie, hypersalivation, saignement rectal, côlon irritable. Rare : langue brûlante.

Respiratoire : Congestion nasale. Peu fréquent : essoufflement, congestion, difficulté à respirer, hyperventilation. Rare : épistaxis.

Endocrinien : Peu fréquent : libido réduite et accrue, gain de poids, perte de poids, irrégularité menstruelle/métrorragie. Rare : éjaculation retardée, impuissance, galactorrhée, aménorrhée, anomalie thyroïdienne.

Allergique ou toxique : Éruption cutanée, mal de gorge. Peu fréquent : œdème/œdème facial, prurit, frissons/fièvre. Rare : photophobie, érythème, symptômes pseudogrippaux.

Laboratoire clinique : Peu fréquent : augmentation des enzymes hépatiques. Rare : éosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie.

Divers : Acouphène, courbatures/douleurs musculaires. Peu fréquent : rougeur/démangeaison oculaire, altération du goût/de l'odorat, sensation de rugissement dans la tête, malaise, tendances aux ecchymoses, sécheresse de la peau, arthralgie, ampoules, perte des cheveux. Rare : acné, amincissement des ongles, douleur oculaire, anomalie de l'oreille interne, pression oculaire, nycturie, énurésie, hoquet, perte de la voix, abus d'alcool.

Expérience clinique après l'introduction sur le marché

L'expérience après la mise en marché aux États-Unis a démontré un profil d'effets indésirables semblable à ce qui précède. Parmi les autres signalements, on compte : réaction allergique, rigidité pallidale, réaction dystonique, ecchymose, labilité émotionnelle, et vision télescopique. En raison de la nature non contrôlée de ces signalements spontanés, on ne peut établir une relation de cause à effet avec le traitement par la buspirone.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Lors des essais pharmacologiques cliniques, on a administré jusqu'à 400 mg/jour de chlorhydrate de buspirone à des volontaires sains de sexe masculin. À l'approche de cette dose, les symptômes suivants ont été observés en ordre descendant de fréquence : somnolence, ataxie,

nausée et vomissements, étourdissements, sensation de moiteur, difficulté à réfléchir, sensation d'euphorie, sensation de « rush », détresse gastrique, mal de tête, démangeaisons, myosis, hypotension, tremblements, incoordination, insomnie et hallucinations. Dans une étude visant à établir la posologie auprès de patients psychotiques aigus, on a administré des doses allant jusqu'à 2400 mg/jour.

Les effets indésirables les plus fréquents étaient : étourdissements, nausée et vomissements. Un patient a développé des symptômes extrapyramidaux à 600 mg/jour.

Traitement

Il n'existe aucun antidote connu pour la buspirone. La prise en charge du patient consiste en un traitement de soutien visant à soulager les symptômes. Tout patient chez lequel on soupçonne une surdose doit être admis à un hôpital le plus rapidement possible, pour subir un lavage gastrique. Comme dans tous les cas de surdosage, on doit surveiller la respiration, le pouls et la tension artérielle. Comme dans le cas de toute surdose non intentionnelle, l'ingestion de plusieurs médicaments doit être soupçonnée. Chez six patients anuriques, l'hémodialyse avait soit aucun effet sur la pharmacocinétique de la buspirone ou en réduisait la clairance.

Pour la prise en charge d'une surdose, veuillez communiquer immédiatement avec votre centre antipoison régional.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie de MINT-BUSPIRONE (chlorhydrate de buspirone) doit être personnalisée, selon la tolérance et la réponse du patient.

La dose initiale recommandée est de 5 mg deux à trois fois par jour. Celle-ci peut ensuite être ajustée selon les besoins du patient, en augmentant la dose quotidienne par paliers de 5 mg tous les deux ou trois jours, jusqu'à un maximum de 45 mg par jour en doses fractionnées. La dose thérapeutique habituelle est de 20 à 30 mg par jour fractionnés en deux ou trois doses.

Patients âgés

Les données pharmacocinétiques et cliniques limitées n'ont démontré aucune différence entre les patients âgés et les adultes volontaires sains en ce qui concerne les effets de la buspirone. Toutefois, jusqu'à ce qu'on ait cumulé plus d'information auprès des personnes âgées, on recommande de ne pas dépasser la dose quotidienne maximale de 30 mg pour une durée n'excédant pas 4 semaines.

Remarque : Si la buspirone est administrée à des patients dont la fonction hépatique ou rénale est compromise, on doit surveiller le patient de près et ajuster la dose correctement.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

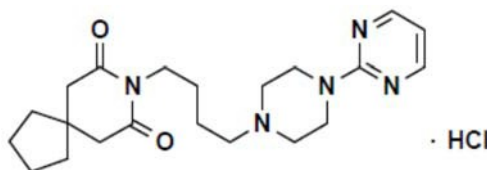
Substance médicamenteuse

Nom propre : Chlorhydrate de buspirone

Noms chimiques :

- 1) 8-Azaspiro[4,5]decane-7,9-dione,8-[4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-, monohydrochloride;
- 2) N-[4-[4-(2-Pyrimidinyl)-1-piperazinyl]butyl]-1, 1- cyclopentanediacetamide monohydrochloride.

Formule développée :



Formule moléculaire : C₂₁H₃₁N₅O₂HCl

Poids moléculaire : 421,96 g/mol

Propriétés physicochimiques

Poudre cristalline blanche; très soluble dans l'eau; librement soluble dans le méthanol et dans le chlorure de méthylène; modérément soluble dans l'éthanol et dans l'acétonitrile; pratiquement insoluble dans l'acétate d'éthyle et les hexanes.

Stabilité et recommandation d'entreposage

Les comprimés MINT-BUSPIRONE doivent être entreposés entre 15 °C et 30 °C. Conserver dans des contenants hermétiques à l'épreuve de la lumière.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Forme posologique	Comprimé
Concentration	10 mg
Description	Comprimés blancs à blanc cassé, ronds, plats, aux rebords biseautés, portant la gravure « 245 » sur une face et « U » de part et d'autre d'une rainure sur l'autre face.
Composition	Lactose anhydre, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique de type A, silice colloïdale et stéarate de magnésium.
Conditionnement	Flacon en PEHD de 100 et de 500 comprimés.

PHARMACOLOGIE

La buspirone est un nouvel agent chimique dont le profil pharmacologique se distingue de celui des psychotropes présentement sur le marché, même si plusieurs de ses propriétés pharmacologiques sont les mêmes que celles des benzodiazépines et des neuroleptiques.

Tout comme les benzodiazépines, la buspirone est active dans les épreuves « conflictuelles » de Geller et Vogel, dans lesquelles elle atténue les comportements dissuadés par punition. Dans ces procédures, des doses aussi faibles que 0,5 mg/kg par voie sous-cutanée ou par voie orale, étaient actives chez les singes cynomolgus et chez les rats respectivement. Toutefois, le Ro15-1788, l'agoniste des benzodiazépines, n'a eu aucun effet sur la réponse comportementale accrue provoquée par la buspirone tandis qu'il antagonisait celle provoquée par les benzodiazépines. À doses légèrement plus élevées, la buspirone a inhibé le comportement bagarreur provoqué par des décharges électriques aux pieds des souris et a exercé un effet d'apprivoisement chez les singes rhésus agressifs. Les deux effets sont caractéristiques des benzodiazépines. Par ailleurs, la buspirone n'a pas eu d'effet antagoniste sur les convulsions induites chimiquement (pentylènetétrazol, bicuculline, strychnine, picrotoxine) ou par électrochoc, elle possédait très peu d'activité sédatrice et son activité myélorélexante était minimale.

Tout comme les neuroleptiques, la buspirone a réduit le comportement d'évitement conditionné, la dose efficace minimale étant d'environ 1 mg/kg. À doses légèrement plus élevées, la buspirone protégeait contre la toxicité induite par les amphétamines chez les souris agrégées et antagonisait les vomissements provoqués par l'apomorphine chez les chiens. La buspirone intraveineuse (1,25 µg/kg) a augmenté le taux d'activation des neurones dopaminergiques (DA) tant dans la zone compacte de la *substantia nigra* que du *tegmentum* ventral. Dans de telles conditions, la buspirone était équipotente avec l'halopéridol. Lorsqu'appliquée par voie ionophorétique, la buspirone a eu peu d'effet en tant que tel, mais elle a bloqué l'inhibition induite par la DA ou GABA des cellules dopaminergiques. Les antipsychotiques classiques n'affectent que les réponses suscitées par les cellules de DA. La buspirone a également produit une augmentation dose-dépendante des taux plasmatiques de prolactine chez le rat (la dose efficace minimale étant d'environ 0,5 mg/kg) et a bloqué l'effet inhibiteur de la DA sur la sécrétion de prolactine.

Contrairement aux neuroleptiques, la bupirone n'a pas provoqué de catalepsie à des doses pouvant atteindre 200 mg/kg et n'a pas augmenté la densité des sites de liaison du 3H-spiropéridol lors de l'administration chronique.

Des études neurochimiques ont révélé que la bupirone était essentiellement dépourvue d'interactions *in vitro* au complexe benzodiazépine/récepteur GABA. Plus spécifiquement, la bupirone n'avait pas d'affinité pour les sites de liaison du 3H-benzodiazépine ($IC_{50} > 100 \mu M$) ou pour les sites de liaison du GABA. De plus, tandis qu'en présence de GABA ou d'agonistes du GABA, l'affinité des récepteurs augmentait pour les benzodiazépines, la bupirone n'a eu aucun effet significatif sur l'affinité des récepteurs ou sur leur densité en concentrations variant de 0,1 à 100 μM . La liaison d'un radioligand ionophore de chlorure à grande affinité n'a pas non plus été affectée. Toutefois, dans des conditions *in vivo*, la bupirone a amélioré la liaison du 3H-diazépam dans le cortex et le cervelet, une observation contraire à ce qu'on voit avec la plupart, mais pas toutes, les benzodiazépines.

La bupirone, tout comme les neuroleptiques, inhibait la liaison de la 3H-spiéronine et de la 3H-n-propylapomorphine (CI_{50} d'environ 150 nM). De plus, le médicament a augmenté le taux de synthèse et renouvellement de la DA tel que démontré par une augmentation significative des taux d'acide homovanillique strié et de DOPAC. Ces effets ont été causés par des doses de 5 et de 10 mg/kg de bupirone. Toutefois, la bupirone était un faible inhibiteur d'adénylate cyclase stimulé par la dopamine.

La bupirone a démontré avoir une faible affinité, voire aucune affinité, *in vitro* pour les récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂ corticaux, bien qu'elle se fixât aux récepteurs 5-HT₁ de l'hippocampe (CI_{50} d'environ 95 nM).

Plus récemment, la bupirone a été identifiée comme un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}. Cette interaction provoque une neurotransmission sérotoninergique atténuée provoquée par une diminution de la synthèse et de la libération de la sérotonine.

La bupirone était inactive à tous les autres sites récepteurs étudiés, qui comprenaient les récepteurs adrénergiques α_1 , α_2 et β , les récepteurs de l'adénosine A₁ et A₂, les récepteurs cholinergiques muscariniques, les récepteurs histaminiques H₁ et H₂, et les récepteurs des opiacés, de la glycine et du glutamate. La bupirone n'a pas inhibé le recaptage neuronal de la DA, de la NE et du 5-HT. L'administration chronique de bupirone n'a pas modifié la densité des récepteurs des sites de liaison α_1 , α_2 , β ou 5-HT₂.

D'après les expériences sur les animaux, le potentiel d'abus et le risque de pharmacodépendance de la bupirone semble être minimale. Le médicament n'a pas été autoadministré par des singes entraînés pour s'autoadministrer de la cocaïne; il n'a pas bloqué les convulsions précipitées chez les souris par le sevrage de phénobarbital chroniquement administré et n'a causé aucune perte de poids lorsqu'il a été interrompu abruptement après une administration répétée. Au contraire de l'oxazépam ou du pentobarbital, la bupirone n'exerce pas de propriétés de stimulus discriminatoire.

La buspirone est largement métabolisée et moins de 1 % de la doses orale est excrété sous forme de médicament inchangé. Les principaux métabolites de la buspirone sont la 5-hydroxybuspirone, qui est essentiellement inactive sur le plan pharmacologique, et ses dérivés davantage oxydés, ainsi que la 1-(2-pyrimidinyl)-pipérazine (1-PP), obtenue par désalkylation oxydative. La 1-PP est un métabolite actif; elle exerce une activité anti conflictuelle et, contrairement à la buspirone, elle est hautement efficace aux α_2 -adrénocepteurs centraux (CI₅₀ d'environ 25 nM) mais virtuellement inactive aux autres sites de liaison.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèces	Sexe	Voie	DL ₅₀ (Intervalle de confiance à 95 %) mg/kg
Rat (adulte)	Mâle	Orale	265 (174-404)
Rat (adulte)	Mâle/Femelle	Orale	196 (152-252)
Rat (nouveau-né)	Mâle/Femelle	Orale	415 (332-520)
Souris	Mâle	Orale	655 (529-811)
Chien	Mâle/Femelle	Orale	586 (371-925)
Singe	Mâle/Femelle	Orale	356 (302-420)
Rat (adulte)	Mâle/Femelle	i.p.	136 (122-152)
Souris	Mâle	i.p.	164 (145-185)
Souris	Mâle	i.v.	73,3 (66,6-80,6)
Singe	Mâle/Femelle	i.v.	54,3 (47,6-61,9)
Chien	Femelle	Perfusion i.v.	125,3 (plus faible dose perfusée à 80 mg/kg/h-30,8 mL/h)

Les signes de toxicité chez toutes les espèces comprenaient l'hypoactivité, la salivation, les tremblements, l'ataxie, l'opisthotonos et les convulsions cloniques.

Lors du test de perfusion intraveineuse, la dose de 10 mg/kg/h, pour un total de 59 mg/kg, a produit une augmentation de la tension artérielle et une légère augmentation du segment ST de l'ECG. À 40 et 80 mg/kg/h, une augmentation du rythme cardiaque et de l'amplitude de l'onde-T a également été observée. Les animaux qui ont reçu les doses plus élevées ont rendu l'âme après de multiples convulsions.

Toxicité subaiguë

Chien : Dans une étude de deux semaines visant la gamme posologique, un mâle et une femelle par groupe ont reçu 73, 110 ou 146 mg/kg de buspirone par voie orale immédiatement après l'alimentation. Les deux chiens qui ont reçu les fortes doses sont morts au jour 5, après de multiples convulsions. Le chien ayant reçu la dose moyenne est mort le 11^e jour, probablement en raison de dilatation gastrique aiguë. On a observé un rougissement de la muqueuse gastrique lors de l'autopsie des trois chiens qui sont décédés.

Rat : Dans une étude de trois mois, on a administré à des groupes de 15 mâles et 15 femelles 0, 50, 100 et 200 mg/kg/jour de buspirone dans leur alimentation. On a observé un poids réduit chez tous les groupes traités, ainsi que de légères, mais importantes, réductions des valeurs d'érythrocytes et des protéines sériques. Une diminution significative des taux de glucose sérique

a été observée dans les groupes recevant les doses moyennes et élevées.

Singe : Dans 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 gavage 3 heures après l'alimentation. L'hypoactivité, les tremblements et la salivation ont été observés dans tous les groupes traités. L'hypoactivité avait tendance à augmenter au fil du temps. Parmi les autres observations, on compte la catatonie dans le groupe recevant la dose moyenne, l'ataxie dans le groupe recevant la dose élevée et un manque de coordination générale, alors que les singes étaient en mouvement constant et incapables de marcher normalement ou de saisir des objets, tant dans les groupes recevant les doses moyenne et élevée.

Toxicité chronique

Rat : Dans une étude de 2 ans, on a administré de la buspirone dans les aliments de groupes de 70 mâles et 70 femelles à des doses de 0, 48, 80, et 160 mg/kg/jour. La consommation d'aliments et la perte de poids ont été réduits chez tous les animaux traités en fonction de la dose. On a observé une respiration rapide, des tremblements, et de la tachycardie dans tous les groupes traités, une hypersensibilité dans les groupes recevant les doses moyenne et élevée, et une apparence voutée et émaciée ainsi qu'un écoulement nasal rouge et muqueux dans le groupe à dose élevée. Les observations à l'autopsie comprenaient une incidence d'histiocytose pulmonaire et la diminution du poids de certains organes en fonction de la dose.

Souris : Une étude de 78 semaines a été menée avec des groupes de souris comptant 65 mâles et 65 femelles qui ont reçu des doses de 0, 50, 100 and 200 mg/kg/jour de buspirone dans leur alimentation.

L'apport alimentaire n'a pas été affecté, mais on a observé une réduction du gain pondéral dans tous les groupes traités. Lors de l'autopsie, on a observé une incidence accrue de dépôts d'amyloïdes dans certains tissus des animaux recevant les doses élevées, particulièrement dans les tissus rénaux, gastro-intestinaux et testiculaires des mâles. Une incidence d'atrophie testiculaire focale a également été observée chez les mâles recevant la dose élevée.

Singe : Des groupes de singes rhésus comptant 4 mâles et 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, pour la balance de l'étude d'un an.

Un des mâles recevant la dose moyenne et 4 mâles et 2 femelles du groupe recevant la dose élevée sont morts relativement tôt dans l'étude (2 autres sont morts à la fin de l'étude). Une réduction de légère à marquée a été observée chez certains des singes décédés. Avant la réduction de la dose, la sédation était modérée à la faible dose et marquée aux doses moyenne et élevée. Pour la balance de l'étude, on a observé une sédation de légère à marquée en fonction de la dose, ainsi que des tremblements intentionnels dans tous les groupes traités. Les singes ayant reçu des doses moyenne ou élevée démontraient également un manque de réactivité aux stimuli et une anorexie partielle à totale. On a également remarqué que les singes qui avaient reçu la dose élevée grugeaient la cage ou se mâchaient le poignet.

Certains des singes aux doses moyenne et élevée démontraient des taux d'hémoglobine, d'hématocrite et de phosphatase alcaline réduits par rapport aux témoins, tandis que chez le groupe ayant reçu la dose élevée, les taux de SGOT et de SGPT étaient légèrement plus élevés et les taux de cholestérol sérique plus faibles que ceux des témoins.

À l'autopsie, certains changements ont été observés au niveau du poids des organes, surtout dans le groupe recevant la dose élevée. Des signes macroscopiques d'irritation gastro-intestinale ont été observés chez les 7 singes qui sont morts pendant l'étude. Une diarrhée sanguinolente avait été remarquée chez 4 des animaux avant le décès. Un singe mâle est mort à la fin de l'étude avec signes macroscopiques de péricardite et de pleurite. On n'a observé aucun changement histopathologique distinct ou constant attribuable au médicament dans cette étude.

Carcinogénicité

Une étude combinée de carcinogénicité et de toxicité de deux ans a été menée chez le rat (voir Toxicité chronique pour les détails). Aucun élément n'indique un effet attribuable au médicament sur la mortalité, l'incidence de masses de tissu palpables, les observations macroscopiques pathologiques, le poids des organes ou les néoplasmes détectés par microscope.

Reproduction et tératologie

L'effet possible de la buspirone sur la fertilité et la performance reproductive du rat a été évalué en accouplant des rates traitées avec des rats non traités et vice versa. Des groupes de rats ont reçu 9, 18 ou 36 mg/kg/jour de buspirone pendant 14 jours avant l'accouplement et jusqu'à 21 jours post partum. La seule observation était que le poids des ratons était statistiquement plus faible à la naissance et pendant la période de sevrage chez les ratons des mâles et femelles traités par 9, 18 ou 36 mg/kg/jour de buspirone, ce qui était attribuable à un effet plus prononcé du poids des ratons dans les portées comptant plus de ratons. L'indice de survie des ratons issus des femelles recevant les plus fortes doses était réduit. L'indice de lactation était réduit à la dose de 36 mg/kg et l'indice de survie était réduit lorsque les deux parents avaient été traités par la buspirone.

On n'a noté aucune anomalie squelettique ou viscérale ni aucune autre observation indiquant un effet tératogène ou embryotoxique chez les rats ou les lapins traités pendant l'embryogenèse aux doses de 9, 18 ou 36 mg/kg/jour. L'administration de buspirone à la rate gravide à raison de 36 mg/kg/jour ou moins pendant le dernier tiers de la grossesse et tout au long de la période postnatale de 3 semaines n'ont révélé aucun signe d'effet indésirable sur le développement fœtal, le poids à la naissance, la croissance postnatale ou la survie.

BIBLIOGRAPHIE

Préclinique

1. Allen LE, Ferguson HC, Cox RH. Pharmacologic effects of MJ 9022-1, a potential tranquilizing agent. *Arzneimittelforschung* 1974; 24(6): 917-922.
2. Caccia S, Conti I, Viganò G, Garattini S. 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazine as active metabolite of buspirone in man and rat. *Pharmacology* 1986; 33: 46-51.
3. Cimino M, Ponzio F, Achilli G, Vantini G, Perego C, Algeri S, Garattini S. Dopaminergic effects of buspirone, a novel anxiolytic agent. *Biochem Pharmacol* 1983; 32(6):1069-1074.
4. Food and Drug Administration. Summary for basis of approval documents - NDA No.18- 731. United States Food and Drug Administration, Rockville, Maryland, U.S.A.
5. Gammans RE, Johnston RE. Chapter 15: Metabolism, pharmacokinetics and toxicology of buspirone. IN: Buspirone: Mechanisms and Clinical Aspects. Tunnicliff G, Eisons AS, Taylor DP, eds. 1991, Academic Press; pp. 233-260.
6. Garattini S, Caccia S, Mennini T. Notes on buspirone's mechanisms of action. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:12(Sec.2): 19-22.
7. Geller I, Hartmann RJ. Effects of buspirone on operant behavior of laboratory rats and cynomolgus monkeys. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:12(Sec.2): 25-32.
8. 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.
9. Riblet LA, Taylor DP, Eison MS, Stanton HC. Pharmacology and neurochemistry of buspirone. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:12 (Sec.2): 11-16.
10. Tompkins EC, Clemento AJ, Taylor DP, Perhach JL. Inhibition of aggressive behavior in rhesus monkeys by buspirone. *Res Commun Psychol Psychiatr Behav* 1980; 5(4): 337- 352.
11. Weissmann BA, Barrett JE, Brady LS, Witkin JM, Mendelson WB, Paul SM, Skolnick P. Behavioral and neurochemical studies on the anticonflict actions of buspirone. *Drug Dev Res* 1984; 4: 83-93.

Clinique

12. Caccia S, Viganò GL, Mingardi G, Garattini S, Gammans RE, Placchi M, Mayol RF, Pfeffer M. Clinical pharmacokinetics of oral buspirone in patients with impaired renal function. *Clin Pharmacokinet* 1988; 14: 171-177.

13. Cohn JB, Bowden CL, Fisher JG, Rodos JJ. Double-blind comparison of buspirone and clorazepate in anxious outpatients. *Am J Med* 1986; 80(Suppl.313): 10-16.
14. Cohn JB, Rickels K. A pooled, double-blind comparison of the effects of buspirone, diazepam and placebo in women with chronic anxiety. *Curr Med Res Opin* 1989; 11(5): 304-320.
15. 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 Psychiatry* 1986; 47: 409-412.
16. Cohn JB, Wilcox CS, Meltzer HY. Neuroendocrine effects of buspirone in patients with generalized anxiety disorder. *Am J Med* 1986; 80(Suppl.3B): 36-40.
17. Fabre LF. Double-blind comparison of buspirone with diazepam in anxious patients. *Curr Ther Res* 1987; 41(5): 751-759.
18. Feighner JP, Merideth CH, Hendrickson GA. A double-blind comparison of buspirone and diazepam in outpatients with generalized anxiety disorder. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:12(Sec.2): 103-107.
19. Gammans RE, Bullen WW, Briner L, LaBudde JA. The effects of buspirone binding to the binding of digoxin, dilantin, propranolol and warfarin to human plasma. *Fed Proc* 1985; 44: 1123.
20. Gammans RE, Mayol RF, LaBudde JA. Metabolism and disposition of buspirone. *Am J Med* 1986; 80(Suppl.3B): 41-51.
21. Gammans RE, Mayol RF, LaBudde JA, Casten GP. Metabolic fate of $^{14}\text{C}/^{15}\text{N}$ -buspirone in man. *Fed Proc* 1982; 41: 1335.
22. Gammans RE, Westrick ML, Shea JP, Mayol RF, LaBudde JA. Pharmacokinetics of buspirone in elderly subjects. *J Clin Pharmacol* 1989; 29: 72-78.
23. Goldberg HL. Buspirone hydrochloride: A unique new anxiolytic agent. Pharmacokinetics, clinical pharmacology, abuse potential and clinical efficacy. *Pharmacotherapy* 1984; 4(6): 315-324.
24. Goldberg HL, Finnerty RJ. The comparative efficacy of buspirone and diazepam in the treatment of anxiety. *Am J Psychiatry* 1979; 136(9): 1184-1187.
25. Goldberg HL, Finnerty R. Comparison of buspirone in two separate studies. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:12(Sec.2): 87-91.
26. Lader M. Psychological effects of buspirone. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:12(Sec.2): 62- 67.

27. Lader M, Olajide D. A comparison of buspirone and placebo in relieving benzodiazepine withdrawal symptoms. *J Clin Psychopharmacol* 1987; 7: 11-15.
28. Mattila MJ, Aranko K, Seppala T. Acute effects of buspirone and alcohol on psychomotor skills. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:12 (Sec. 2): 56-60.
29. Mayol RF, Gammans RE, Mackenthun AV, Soyka LF. The effect of food on the bioavailability of buspirone HCl. *Clin Res* 1983; 31(2): 631A.
30. Meltzer HY, Fleming R. Effect of buspirone on prolactin and growth hormone secretion in laboratory rodents and man. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:12(Sec.2): 76-79.
31. Napoliello MJ. An interim multicentre report on 677 anxious geriatric out-patients treated with buspirone. *Br J Clin Pract* 1986; 40(2): 71-73.
32. Newton RE, Marunycz JD, Alderdice MT. Review of the side effect profile of buspirone. *Am J Med* 1986; 80(Suppl.3B): 17-21.
33. Riblet LA, Eison AS, Eison MS, Taylor DP, Temple DL, VanderMaelen CP. Neuropharmacology of buspirone. *Psychopathology* 1984; 17 (Suppl.3): 69-78.
34. Rickels K, Weisman K, Norstad N, Singer M, Stoltz D, Brown A, Danton J. Buspirone and diazepam in anxiety: A controlled study. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:12(Sec.2): 81- 86.
35. Schweizer E, Rickels K, Lucki I. Resistance to the anti-anxiety effect of buspirone in patients with a history of benzodiazepine use. *N Engl J Med* 1986; 314: 719-720.
36. Seppälä T, Aranko K, Mattila MJ, Shrotriya RC. Effects of alcohol on buspirone and lorazepam actions. *Clin Pharmacol Ther* 1982; 32(2): 201-207.
37. Wheatley D. Buspirone: Multicenter efficacy study. *J Clin Psychiatry* 1982; 43:12(Sec.2): 92-94.
38. APO-BUSPIRONE (Comprimés, 5 mg et 10 mg), Numéro de contrôle : 041619, Monographie de produit, APOTEX INC., (16 février 1996).