

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

Pr MINT-BUSPIRONE

Comprimés de chlorhydrate de buspirone

Comprimés de 10 mg, voie orale

USP

Anxiolytique

Mint Pharmaceuticals Inc.

6575 Davand Drive
Mississauga, Ontario
L5T 2M3

Date d'approbation initiale :
11 AOÛT 2021

Date de révision :
26 AVRIL 2023

Numéro de contrôle de la présentation : 269744

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications, 1.2 Personnes âgées	2022-10
2 Contre-indications	2022-10
3 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »	2022-10
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2022-10
7 Mises en garde et précautions, Généralités	2022-10
7 Mises en garde et précautions, Toxicité sérotoninergique/ syndrome sérotoninergique	2022-10
7 Mises en garde et précautions, Dépendance/tolérance	2022-10
7 Mises en garde et précautions, Sevrage	2022-10
7 Mises en garde et précautions, Chutes et fractures	2022-10
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	2022-10

TABLE DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas mentionnées.

RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES À LA MONOGRAPHIE

Récentes modifications importantes de l'étiquette	2
TABLE DES MATIÈRES	2
PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
Pédiatrie	4
Gériatrie	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »	4
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	5
4.1 Considérations posologiques	5
4.2 Posologie recommandée et modification posologique	6
4.5 Dose oubliée	6
5 SURDOSagE	6
6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE	7
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	7
7.1 Populations particulières	12

7.1.1	Femmes enceintes.....	12
7.1.2	Femmes qui allaitent.....	12
7.1.3	Pédiatrie	12
7.1.4	Gériatrie.....	12
8	EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
8.1	Aperçu des effets indésirables.....	12
8.2	Effets indésirables observés au cours des essais cliniques.....	12
8.5	Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit.....	14
9	INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	15
9.1	Interactions médicamenteuses graves	15
9.3	Interactions médicament-comportement	15
9.4	Interactions médicament-médicament	16
9.5	Interactions médicament-aliment	22
9.6	Interactions médicament-herbe médicinale	22
9.7	Interactions médicament-épreuve de laboratoire	22
10	Pharmacologie clinique	22
10.1	Mode d'action	22
10.2	Pharmacodynamie.....	23
10.3	Pharmacocinétique.....	24
11	Entreposage, stabilité et traitement	25
12	Instructions particulières de manipulation.....	25
13	Information pharmaceutique	26
14	Essais cliniques	26
14.1	Essais cliniques par indication	26
14.3	Études de biodisponibilité comparatives	27
15	MICROBIOLOGIE	27
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	27
17	Monographies de produit de soutien.....	30
	RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT	31

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

MINT-BUSPIRONE chlorhydrate de buspirone) est indiqué pour :

- le soulagement symptomatique à court terme de l'anxiété excessive chez les patients atteints d'anxiété généralisée

L'efficacité du chlorhydrate de buspirone en cas d'utilisation à long terme (c.-à-d. plus de 4 semaines) n'a pas été évaluée dans le cadre d'essais cliniques contrôlés.

Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

Gériatrie

Gériatrie : La buspirone n'a pas été systématiquement évaluée chez les patients âgés. Bien que des données d'études pharmacocinétiques et cliniques limitées semblent indiquer que la buspirone ne se comporte pas différemment chez les personnes âgées, on sait très peu de choses sur les effets de la buspirone dans ce groupe d'âge à des doses supérieures à 30 mg/jour (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

L'utilisation à long terme de MINT-BUSPIRONE doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#); [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

MINT-BUSPIRONE (chlorhydrate de buspirone) est contre-indiqué chez les patients :

- hypersensibles au chlorhydrate de buspirone ou à tout autre ingrédient de la préparation, y compris aux ingrédients non médicinaux;
- atteints d'insuffisance rénale grave ou hépatique (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction rénale](#));
- qui ont reçu un traitement par un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) au cours des 14 derniers jours, y compris le bleu de méthylène (colorant intraveineux) et le linézolide (antibiotique inhibant la monoamine-oxydase de manière réversible et non sélective) (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

Mises en garde et précautions importantes

Toxicomanie, abus et mésusage

L'utilisation de benzodiazépines (p. ex. MINT-BUSPIRONE) peut entraîner des abus, un mésusage, une toxicomanie, une dépendance physique et des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent causer une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont prises en concomitance avec d'autres médicaments (comme les opioïdes), de l'alcool ou des drogues illicites.

- Évaluer le risque de chaque patient avant de prescrire MINT-BUSPIRONE.

- Surveiller régulièrement tous les patients pour déceler l'apparition de ces comportements ou états.
- MINT-BUSPIRONE doit être conservé en lieu sûr afin d'éviter le vol ou le mésusage.

Sevrage

Les benzodiazépines, comme MINT-BUSPIRONE, peuvent entraîner des symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital.

- Éviter l'arrêt brusque du traitement ou la réduction rapide de la dose de MINT-BUSPIRONE.
- Arrêter le traitement par MINT-BUSPIRONE en diminuant graduellement la posologie sous surveillance étroite

(Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)).

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de MINT-BUSPIRONE et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques ne sont pas possibles.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum requis.
- Assurer le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- La posologie de MINT-BUSPIRONE (chlorhydrate de buspirone) doit être ajustée individuellement, en fonction de la tolérance et de la réponse.
- MINT-BUSPIRONE doit toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible.
- MINT-BUSPIRONE peut entraîner des symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond à la suite d'un arrêt brusque ou d'une réduction rapide de la dose (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Sevrage](#); [4 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)). Il faut éviter l'arrêt brusque du traitement; même s'il est de courte durée, le traitement doit être arrêté en diminuant graduellement la posologie sous surveillance étroite.
- La réduction graduelle de la dose doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des signes et des symptômes de sevrage, il faut envisager de reporter la réduction graduelle ou d'augmenter la dose de la benzodiazépine à la dose précédente avant de passer à une réduction progressive de la dose

- Les personnes âgées en particulier peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)).
- L'utilisation à long terme de MINT-BUSPIRONE doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée.

4.2 Posologie recommandée et modification posologique

La dose initiale recommandée est de 5 mg deux ou trois fois par jour. Cette dose peut être augmentée en fonction des besoins du patient, et la dose quotidienne augmentée 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, en deux ou trois doses fractionnées.

Enfants : Santé Canada n'a pas autorisé une indication chez les enfants.

Personnes âgées : Il est recommandé de ne pas dépasser la dose quotidienne maximale de 30 mg pendant une durée ne dépassant pas 4 semaines (voir [7.1.4 Personnes âgées](#)).

Insuffisance rénale et hépatique : Étant donné qu'elle est métabolisée par le foie et excrétée par les reins, la buspirone doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique ou rénale. Elle est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale grave. Si la buspirone est administrée à des patients dont la fonction hépatique ou rénale est compromise, une surveillance attentive sera requise en même temps qu'un ajustement posologique approprié (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction hépatique/biliaire/pancréatique; Fonction rénale](#)).

4.5 Dose oubliée

SI UNE DOSE EST OUBLIÉE, LE PATIENT DOIT PRENDRE LA DOSE SUIVANTE AU MOMENT PRÉVU.

5 SURDOSAGE

Symptômes

Les symptômes de surdose peuvent inclure les suivants : somnolence, ataxie, nausées et vomissements, étourdissements, sensation de moiteur, difficulté à penser, sensation d'euphorie, sensation de frénésie, troubles digestifs, céphalées, démangeaisons, myosis, hypotension, tremblements, incoordination, insomnie, hallucinations et symptômes extrapyramidaux.

Traitement

Il n'existe aucun antidote spécifique de la buspirone. La prise en charge doit donc consister en un traitement symptomatique et de soutien. Tout patient soupçonné d'avoir pris une surdose doit être admis dans un hôpital dès que possible, et son estomac doit être vidé par lavage gastrique. La respiration, le pouls et la tension artérielle doivent être surveillés, comme dans tous les cas de surdose de médicament. Comme pour la prise en charge d'une surdose intentionnelle avec un médicament, il convient de soupçonner l'ingestion de plusieurs agents. Chez six patients anuriques, l'hémodialyse n'a eu aucun effet sur la pharmacocinétique de la buspirone ou a diminué sa clairance. Le métabolite est partiellement éliminé par hémodialyse.

Pour la prise en charge d'une surdose médicamenteuse soupçonnée, communiquez immédiatement avec le centre antipoison de votre région.

6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Tableau 1 : Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / Concentration /Composition	Ingrédients non médicinaux
Oral	Comprimés de 10 mg	Lactose anhydre, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique de type A, dioxyde de silice colloïdal et stéarate de magnésium.

Description

Comprimés MINT-BUSPIRONE à 10 mg : Chaque comprimé blanc à blanc cassé, rond et plat aux rebords biseautés, porte la gravure « 245 » sur une face et « U » de part et d'autre d'une rainure sur l'autre face, contient 10 mg de chlorhydrate de buspirone. Disponible en flacons PEHD de 100 et de 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#).

Généralités

Utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris MINT-BUSPIRONE, et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort. Compte tenu de ces risques, il convient de réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques ne sont pas possibles ([voir 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#); [9.1 Interactions médicamenteuses importantes](#)).

Des études observationnelles ont révélé que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmentait le risque de mortalité liée au médicament comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. Compte tenu de la similitude de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de s'attendre à ce que d'autres médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC) soient associés à un risque similaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des analgésiques opioïdes.

Si la décision est prise de prescrire MINT-BUSPIRONE en concomitance avec des opioïdes, il faut prescrire la dose efficace la plus faible et la durée d'administration concomitante la plus courte. Si le patient prend déjà un analgésique opioïde, on doit lui prescrire une dose initiale de MINT-BUSPIRONE plus faible que la dose indiquée en l'absence de traitement opioïde, puis augmenter graduellement la dose selon la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient prenant déjà MINT-BUSPIRONE, on doit lui prescrire une dose initiale plus faible d'analgésique opioïde, puis augmenter graduellement la dose selon la réponse clinique. Il convient de surveiller étroitement les patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation ([voir 5 SURDOSE](#)).

On doit aviser les patients et leurs aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation associés à l'utilisation de MINT-BUSPIRONE en concomitance avec des opioïdes.

On doit aviser les patients de s'abstenir de conduire un véhicule ou de faire fonctionner de la machinerie lourde tant que les effets de l'utilisation concomitante de l'opioïde n'ont pas été déterminés

Inhibiteurs de la MAO : Des cas d'hypertension et une toxicité ou un syndrome sérotoninergique chez des patients recevant à la fois du chlorhydrate de buspirone et un inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) ont été signalés. Par conséquent, il est recommandé de ne pas utiliser la buspirone dans les 14 jours suivant l'administration d'un IMAO (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Utilisation de la buspirone chez les patients ayant déjà reçu un traitement par une benzodiazépine : Les patients ayant déjà pris des benzodiazépines peuvent être moins susceptibles de répondre à la buspirone que ceux qui n'en ont jamais pris. Dans deux études cliniques menées jusqu'à maintenant, le remplacement de la buspirone n'a pas atténué ni empêché les symptômes de sevrage, que ce soit après un arrêt brutal ou progressif de la prise de diverses benzodiazépines après une utilisation à long terme. Par conséquent, s'il est souhaitable de faire passer un patient ayant reçu une benzodiazépine à un traitement par la buspirone, le traitement par la benzodiazépine doit d'abord être arrêté progressivement. Une période sans médicament est souhaitable entre l'arrêt du traitement par la benzodiazépine et l'instauration du traitement par la buspirone. En effet, elle permet de mieux distinguer les effets du sevrage de la benzodiazépine de l'anxiété non soulagée en raison d'un échec possible de la buspirone chez cette catégorie de patients. Chez les patients qui ont besoin d'un traitement continu et qui ne peuvent pas se soumettre à une période de sevrage d'une benzodiazépine, la réduction graduelle de la dose ou le retrait de la benzodiazépine peut chevaucher le traitement par la buspirone pendant quelques semaines. Toutefois, la buspirone ne doit pas être utilisée pour désintoxiquer les patients ayant une dépendance aux benzodiazépines.

Les symptômes de rebond ou de sevrage liés aux benzodiazépines peuvent survenir au cours de périodes d'une durée variable, en partie selon le type de médicament et de sa demi-vie effective d'élimination. Ces symptômes peuvent apparaître sous la forme de n'importe quelle combinaison d'irritabilité, d'anxiété, d'agitation, d'insomnie, de tremblements, de crampes abdominales, de crampes musculaires, de vomissements, de transpiration, de syndrome pseudogrippal sans fièvre et parfois de convulsions, et doivent faire l'objet d'un traitement symptomatique.

Sensibilité/résistance : Le comprimé MINT-BUSPIRONE contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficit en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce produit.

Dépendance/tolérance

Malgré les études préliminaires menées chez l'animal et l'humain, qui semblent indiquer que la buspirone ne s'accompagne pas, dans une large mesure, d'un risque de dépendance physique ou psychologique, les médecins doivent évaluer attentivement les patients pour déceler tout antécédent d'abus de drogues et suivre ces patients de près, en les observant pour déceler tout signe de mésusage et d'abus de la buspirone.

L'utilisation de benzodiazépines, comme MINT-BUSPIRONE, peut entraîner des abus, un mésusage, une toxicomanie, une dépendance physique (y compris une tolérance) et des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent causer une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines sont prises en concomitance avec d'autres médicaments (comme les opioïdes), de l'alcool ou des drogues illicites.

Le risque de dépendance augmente avec des doses plus élevées et une utilisation à long terme. Une dépendance peut toutefois survenir lors d'une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques ou d'un trouble lié à l'utilisation de substances (y compris l'alcool).

- Discuter avec le patient des risques du traitement par MINT-BUSPIRONE, en envisageant d'autres options thérapeutiques (y compris des options non médicamenteuses).
- Avant de prescrire MINT-BUSPIRONE, évaluer soigneusement le risque d'abus, de mésusage et de toxicomanie de chaque patient, en tenant compte de son état de santé et des médicaments concomitants. Chez les personnes susceptibles de présenter un trouble lié à l'utilisation de substances, MINT-BUSPIRONE ne doit être administré que s'il est jugé nécessaire sur le plan médical. De plus, il faut faire preuve d'une extrême prudence et assurer une supervision étroite.
- MINT-BUSPIRONE doit toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte possible.
- On doit surveiller régulièrement l'apparition de signes et de symptômes de mésusage ou d'abus chez tous les patients prenant des benzodiazépines. Si l'on soupçonne la présence d'un trouble lié à l'utilisation de substances, il faut évaluer le patient et l'orienter afin qu'il reçoive un traitement pour les toxicomanies, selon le cas.

Sevrage

À la suite d'un arrêt brusque du traitement ou d'une réduction rapide de la dose, les benzodiazépines, comme MINT-BUSPIRONE, peuvent entraîner des signes et symptômes de sevrage d'intensité légère à grave et pouvant même menacer le pronostic vital. D'autres facteurs peuvent précipiter le sevrage : le passage d'une benzodiazépine à action prolongée à une benzodiazépine à courte durée d'action, la diminution des concentrations sanguines du médicament ou l'administration d'un antagoniste. Le risque de sevrage augmente avec des doses plus élevées ou une utilisation prolongée. Un sevrage peut toutefois survenir lors d'une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées.

L'apparition des signes et symptômes de sevrage peut survenir de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt du médicament. Elle peut même se produire à une dose réduite. Certains symptômes peuvent persister pendant des mois. Étant donné que ces symptômes sont souvent semblables à ceux pour lesquels le patient est traité, il peut être difficile de les distinguer d'une rechute de la maladie du patient.

Les symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital comprennent les suivants : catatonie, *delirium tremens*, dépression, effets dissociatifs (p. ex. hallucinations), manie, psychose, convulsions (y compris un état de mal épileptique), idées et comportements suicidaires.

Les autres symptômes de sevrage comprennent les suivants : crampes abdominales, déficit cognitif, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême ou crises de panique, céphalées, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, insomnie, irritabilité, douleur ou raideur musculaire, paresthésie, agitation, transpiration, tension, tremblements et vomissements. Il existe également un risque d'anxiété réactionnelle ou d'insomnie de rebond.

- Il faut éviter l'arrêt brusque du traitement; même s'il est de courte durée, le traitement doit être arrêté en diminuant graduellement la posologie sous surveillance étroite.
- La réduction graduelle de la dose doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des symptômes de sevrage, il faut envisager de reporter la réduction

graduelle ou d'augmenter la dose de la benzodiazépine à la dose précédente avant de passer à une réduction progressive de la dose.

- Informer les patients des risques liés à un arrêt brusque, une réduction rapide de la dose ou un changement de médicament.
- Souligner l'importance de consulter leur professionnel de la santé afin d'arrêter le traitement en toute sécurité.

Les patients présentant des symptômes de sevrage doivent consulter immédiatement un médecin (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Toxicomanie, abus et mésusage, Sevrage; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#)

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Dans les études contrôlées menées chez des volontaires en bonne santé, des doses uniques de buspirone allant jusqu'à 20 mg ont eu peu d'effet sur la plupart des tests des fonctions cognitives et psychomotrices, bien que la performance dans une tâche de vigilance ait été altérée de façon proportionnelle à la dose. L'effet de doses uniques plus élevées de buspirone sur les fonctions psychomotrices n'a pas été étudié.

L'administration de 10 mg de buspirone trois fois par jour pendant sept jours à des volontaires en bonne santé a produit une sédation subjective importante, mais aucun effet significatif sur la fonction psychomotrice (aucune tâche de vigilance n'a été utilisée dans cette étude). Cela a également provoqué des étourdissements passagers, en particulier en position debout et en marchant.

Jusqu'à ce qu'on dispose d'une plus longue expérience avec la buspirone, il faut avertir les patients de ne pas conduire une voiture ou de pratiquer des activités nécessitant de la vigilance, un jugement et une coordination physique, jusqu'à ce qu'ils soient raisonnablement certains que la buspirone ne leur nuit pas.

Système endocrinien et métabolisme

Des doses uniques de 30 mg ou plus de buspirone ont entraîné une augmentation significative des concentrations plasmatiques de prolactine et d'hormones de croissance chez des volontaires normaux. Aucun effet n'a été observé à des doses plus faibles. Dans une autre étude, aucune augmentation de ce type n'a été observée après l'administration de buspirone en doses fractionnées (10 mg trois fois par jour) pendant 28 jours.

Chutes et fractures

Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des utilisateurs de benzodiazépine en raison d'effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque est accru chez les patients prenant des sédatifs concomitants (y compris des boissons alcoolisées) et les patients âgés ou affaiblis.

Fonction hépatique/biliaire/pancréatique/rénale

Étant donné qu'elle est métabolisée par le foie, la buspirone doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique. Elle est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS, 4.2 Posologie recommandée et modification posologique, Insuffisance rénale et hépatique](#)).

Fonction neurologique

Troubles convulsifs : La buspirone n'est pas recommandée chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs.

Toxicité à long terme : La buspirone peut se lier aux récepteurs sérotoninergiques et dopaminergiques centraux. Une question a été soulevée quant à la possibilité qu'elle provoque des modifications aiguës et chroniques de la fonction neurologique à médiation dopaminergique (p. ex. dystonie, pseudo-parkinsonisme, acathisie et dyskinésie tardive). L'expérience clinique tirée d'essais contrôlés n'a pas révélé d'activité significative apparentée à celle des neuroleptiques; toutefois, un syndrome d'agitation a été observé chez un petit nombre de patients peu après l'instauration du traitement par la buspirone. Le syndrome peut être expliqué de plusieurs façons. Par exemple, la buspirone peut augmenter l'activité noradrénergique centrale; sinon, l'effet peut être attribuable aux effets dopaminergiques (c.-à-d. représenter l'acathisie). Il est évident que la question ne peut pas être entièrement résolue à ce stade. Étant donné que son mode d'action n'est pas entièrement élucidé, il est impossible de prévoir sa toxicité à long terme dans le SNC ou dans d'autres systèmes organiques

Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique : La toxicité sérotoninergique, aussi appelée syndrome sérotoninergique, est une affection pouvant mettre la vie en danger qui a été signalée avec l'utilisation de la buspirone, en particulier lors de l'administration concomitante avec d'autres médicaments sérotoninergiques (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

La toxicité sérotoninergique se caractérise par une excitation neuromusculaire, une stimulation du système nerveux autonome (p. ex. tachycardie, bouffées vasomotrices) et une altération de l'état mental (p. ex. anxiété, agitation, hypomanie). Conformément aux critères de Hunter, une toxicité sérotoninergique est probable lorsque, pendant la prise d'au moins un agent sérotoninergique, on observe l'une des manifestations suivantes :

- Clonus spontané
- Clonus provoqué ou clonus oculaire avec agitation ou diaphorèse
- Tremblements et hyperréflexie
- Hypertonie, température corporelle > 38 °C, clonus oculaire ou clonus provoqué

Si le traitement concomitant par MINT-BUSPIRONE et d'autres agents sérotoninergiques est justifié sur le plan clinique, il est conseillé d'observer le patient de près, particulièrement au moment d'amorcer le traitement et d'augmenter la dose (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)). Si on soupçonne une toxicité sérotoninergique, il faut envisager l'arrêt du traitement par les agents sérotoninergiques.

Fonction rénale

Étant donné qu'elle est excrétée par les reins, la buspirone doit être utilisée avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance rénale. Elle est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#), [4.2 Posologie recommandée et modification posologique](#), [Insuffisance rénale et hépatique](#)).

Santé de la reproduction : potentiel des femmes et des hommes

Fertilité : Les données des études précliniques ne semblent pas indiquer que la buspirone serait associée à un risque accru de diminution de la fertilité (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement](#)).

Risque tératogène : Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur la buspirone n'a été menée chez la femme enceinte. Cependant, d'après les études menées chez l'animal, il n'existe aucune donnée probante indiquant que la buspirone a un effet tératogène ou embryotoxique (voir [7.1.1 Femmes enceintes](#), [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie de la reproduction et du développement](#)).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Femmes enceintes

L'innocuité de la buspirone pendant la grossesse n'a pas été établie. Elle ne doit donc pas être utilisée chez les femmes en âge de procréer sauf si, de l'avis du médecin, les avantages potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques pour le fœtus.

L'effet de la buspirone sur le travail et l'accouchement est inconnu.

7.1.2 Femmes qui allaitent

L'innocuité de la buspirone pendant l'allaitement n'a pas été établie. Elle ne doit donc pas être utilisée chez les mères qui allaitent sauf si, de l'avis du médecin, les avantages potentiels pour la patiente l'emportent sur les risques pour le bébé. La buspirone et ses métabolites sont excrétés dans le lait des rates. Le taux d'excrétion dans le lait maternel n'a pas encore été établi. La prudence est de mise, car de nombreux médicaments peuvent être excrétés dans le lait maternel.

7.1.3 Pédiatrie

Pédiatrie (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

7.1.4 Gériatrie

La buspirone n'a pas été systématiquement évaluée chez les patients âgés. Bien que des données d'études pharmacocinétiques et cliniques limitées semblent indiquer que la buspirone ne se comporte pas différemment chez les personnes âgées, on sait très peu de choses sur les effets de la buspirone dans ce groupe d'âge à des doses supérieures à 30 mg/jour.

Par conséquent, il est recommandé d'utiliser la buspirone chez les personnes âgées à des doses ne dépassant pas 30 mg/jour pendant une durée maximale de 4 semaines.

L'utilisation à long terme de MINT-BUSPIRONE doit être évitée chez les patients âgés ou affaiblis qui peuvent être plus sensibles aux benzodiazépines. Il existe un risque accru de déficit cognitif, de délire, de chutes, de fractures, d'hospitalisations et d'accidents de la route chez ces utilisateurs. Une surveillance accrue est recommandée dans cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets secondaires de la buspirone, s'ils se manifestent, sont généralement observés au début du traitement médicamenteux et disparaissent habituellement avec l'utilisation du médicament et/ou une diminution de la dose.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables observés peuvent ne pas refléter les taux obtenus en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques

s'avèrent utiles pour la détermination de ses effets indésirables et l'approximation des taux de ces derniers en situation réelle.

Effets indésirables fréquents : Lorsque les patients recevant de la buspirone ont été comparés à ceux recevant un placebo, des étourdissements, des céphalées, de la nervosité, une sensation de « tête légère », des nausées, de l'excitation et de la transpiration ou une moiteur ont été les seuls effets secondaires se produisant à une fréquence nettement plus élevée ($p < 0,10$) dans le groupe traité par la buspirone que dans le groupe placebo.

Effets indésirables associés à l'abandon du traitement : Pendant les essais cliniques contrôlés sur l'efficacité, environ 10 % des 2 200 patients anxieux ont abandonné le traitement en raison d'un événement indésirable. Les événements les plus fréquents associés à l'abandon du traitement comprenaient les troubles du système nerveux central (3,4 %), principalement les étourdissements, l'insomnie, la nervosité, la somnolence et la sensation de « tête légère »; les troubles gastro-intestinaux (1,2 %), principalement les nausées; et les troubles divers (1,1 %), principalement les céphalées et la fatigue.

Fréquence lors des essais cliniques : Les effets indésirables signalés chez environ 3 000 sujets ayant participé aux essais menés avant la commercialisation sont énumérés ci-dessous, par appareil ou système organique. Les événements indésirables fréquents sont définis comme étant ceux qui se produisent chez au moins 1 patient sur 100. Les événements indésirables peu fréquents sont ceux qui se produisent chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 1 000, tandis que les événements rares sont ceux qui se produisent chez moins de 1 patient sur 1 000. En l'absence de contrôles appropriés dans certaines études, il est impossible de déterminer un lien de causalité avec la buspirone.

Système, appareil ou organe	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Peu fréquents	Éosinophilie, leucopénie, thrombopénie
Troubles cardiaques	Fréquents	Tachycardie/palpitations, douleur thoracique
	Peu fréquents	Syncope
	Rares	Insuffisance cardiaque congestive, infarctus du myocarde, cardiomyopathie, bradycardie
Troubles de l'oreille	Fréquents	Acouphènes
	Peu fréquents	Intolérance au bruit
	Rares	Anomalie de l'oreille interne
Troubles oculaires	Fréquents	Vision trouble
	Peu fréquents	Rougeurs/démangeaisons oculaires
	Rares	Douleur oculaire, pression sur les yeux, photophobie
Troubles gastro-intestinaux	Fréquents	Bouche sèche, constipation, nausées, troubles digestifs, diarrhée,
	Peu fréquents	Flatulence, hypersalivation, saignement rectal, côlon irritable
	Rares	Sensation de brûlure de la langue, hoquet
Troubles généraux et réactions	Fréquents	Fatigue, faiblesse

Système, appareil ou organe	Fréquence	Effets indésirables
au point d'administration	Peu fréquents	Sensation de brûlure, malaise, ralentissement du temps de réaction, œdème/œdème facial, frissons/fièvre
	Rares	Intolérance au froid, symptômes pseudogrippaux
Examens diagnostiques	Fréquents	Prise de poids, perte de poids
	Peu fréquents	Augmentation des taux d'enzymes hépatiques
	Rares	Éosinophilie, leucopénie, thrombopénie, changement à l'ECG
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Fréquents	Prise de poids, perte de poids
	Peu fréquents	Appétit augmenté et anorexie
	Rares	Anomalie thyroïdienne
Troubles musculosquelettiques et du tissu conjonctif	Fréquents	Douleurs musculaires
	Peu fréquents	Arthralgie, crampes et spasmes musculaires, rigidité/raideur musculaire
	Rares	Raideur du cou, rigidité de la mâchoire
Troubles rénaux et urinaires	Peu fréquents	Mictions fréquentes, rétention urinaire et brûlures urinaires
	Rares	Nycturie, énurésie
Troubles de l'appareil reproducteur et des seins	Fréquents	Diminution ou augmentation de la libido, irrégularité menstruelle ou saignements intermenstruels
	Rares	Retard d'éjaculation, impuissance, galactorrhée, aménorrhée
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Fréquents	Congestion nasale, mal de gorge
	Peu fréquents	Essoufflement, congestion
	Rares	Épistaxis, perte de la voix
Troubles de la peau et des tissus sous-cutanés	Fréquents	Transpiration/moiteur, éruption cutanée
	Peu fréquents	Tendance aux ecchymoses (bleus), sécheresse cutanée, ampoules, perte de cheveux, prurit
	Rares	Acné, amincissement des ongles, érythème
Troubles vasculaires	Peu fréquents	Bouffées vasomotrices, hypotension, hypertension
	Rares	Accident vasculaire cérébral

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Bien que les conditions et la durée du traitement varient considérablement et qu'il soit parfois impossible d'établir une relation de cause à effet entre la buspirone et les effets indésirables, les

rapports d'événements indésirables spontanés ont inclus de rares occurrences (moins de 1 patient sur 10 000) des événements indésirables suivants :

Organisme entier : réactions allergiques, dont urticaire, ecchymose, œdème de Quincke.

SNC/troubles neurologiques : symptômes extrapyramidaux, y compris dyskinésies (aiguës et retardées), réactions dystoniques et phénomène de la roue dentée; dépersonnalisation; labilité émotionnelle; hallucinations; psychose, ataxies et crises convulsives; difficulté transitoire de rappel; syndrome sérotoninergique.

Lésions, intoxications et complications liées aux interventions : Des cas de chutes et de fractures ont été signalés chez des utilisateurs de benzodiazépine en raison d'effets indésirables tels que la sédation, les étourdissements et l'ataxie. Le risque est accru chez les patients prenant des sédatifs concomitants (y compris des boissons alcoolisées) et les patients âgés ou affaiblis.

Dépendance/sevrage : L'apparition d'une dépendance physique et d'un sevrage après l'arrêt du traitement a été observée avec des benzodiazépines, comme MINT-BUSPIRONE. Des symptômes graves et menaçant le pronostic vital ont été signalés (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Toxicomanie, abus et mésusage](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)).

Divers : syncope; rétrécissement concentrique du champ visuel; rétention urinaire; galactorrhée chez les femmes.

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante de MINT-BUSPIRONE et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et le décès.

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques ne sont pas possibles.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum requis.
- Assurer le suivi des patients pour déceler les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation

(voir [7 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS »](#), [Généralités, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool

Dans les études de laboratoire menées chez des volontaires en bonne santé, la buspirone à des doses allant jusqu'à 20 mg n'a pas potentialisé la déficience psychomotrice produite par des doses relativement modestes d'alcool. Toutefois, on a observé une diminution de la satisfaction ou une dysphorie lors de l'association d'alcool et d'une dose unique de 20 mg de buspirone. Étant donné qu'aucune donnée n'est disponible sur l'utilisation concomitante de doses plus élevées de buspirone et

d'alcool, il est prudent de conseiller aux patients d'éviter l'alcool pendant un traitement par la buspirone.

9.4 Interactions médicament-médicament

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Amitriptyline	EC	↔ buspirone ↔ amitriptyline	Dans une étude menée chez des volontaires normaux, aucune interaction entre la buspirone et l'amitriptyline n'a été observée.
Médicaments agissant sur le SNC	T		L'utilisation concomitante de la buspirone avec d'autres médicaments agissant sur le SNC doit se faire avec prudence (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique).
Diazépam	EC	↔ diazépam ↑ nordiazépam	Après l'ajout de buspirone à un schéma posologique à base de diazépam, on n'a observé aucune différence statistiquement significative pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre (C_{max} , ASC et concentration minimale [C_{min}]) du diazépam, mais des augmentations d'environ 15 % ont été observées dans le cas du nordiazépam, et des effets cliniques indésirables mineurs (étourdissements, céphalées et nausées) ont été notés.
Halopéridol	EC	↑ halopéridol	Dans une autre étude menée chez des volontaires normaux, l'administration concomitante de buspirone et d'halopéridol a entraîné une augmentation des concentrations sériques d'halopéridol. La portée clinique de ce résultat n'est pas clairement établie.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Inhibiteurs de la monoamine-oxydase	C	↑ toxicité/ syndrome sérotoninergique ↑ tension artérielle	On a signalé que l'utilisation concomitante d'inhibiteurs de la monoamine-oxydase et de buspirone était associée à un risque accru de toxicité/syndrome sérotoninergique et à une hausse de la tension artérielle. Par conséquent, il est recommandé de ne pas utiliser la buspirone dans les 14 jours suivant l'administration d'un IMAO (voir 2 CONTRE-INDICATIONS).
Liaison aux protéines	T	↑ temps de Quick	La buspirone ne déloge pas les médicaments qui ont une forte affinité pour les protéines sériques, comme la phénytoïne, le propranolol et la warfarine. Toutefois, des rapports font état d'un temps de Quick prolongé lorsque la buspirone était ajoutée au schéma posologique d'un patient traité par la warfarine. <i>In vitro</i>, la buspirone peut déloger des médicaments moins fermement liés aux protéines, comme la digoxine. On ne connaît pas la portée clinique de cette propriété. Les taux thérapeutiques d'aspirine, de désipramine, de diazépam, de flurazépam, d'ibuprofène, de propranolol, de thioridazine et de tolbutamide n'ont eu que peu d'effet sur l'intensité de la liaison de la buspirone aux protéines plasmatiques.

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Agents sérotoninergiques	ÉDC	↑ toxicité/syndrome sérotoninergique	On a signalé la survenue d'une toxicité ou d'un syndrome sérotoninergique pouvant mettre la vie en danger avec l'administration d'inhibiteurs du recaptage de la sérotonine et de la noradrénaline (IRSN), d'inhibiteurs sélectifs du recaptage de la sérotonine (ISRS) et d'autres agents sérotoninergiques, dont la buspirone en monothérapie, mais particulièrement employée en concomitance avec d'autres agents sérotoninergiques (y compris les triptans) (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Fonction neurologique, Toxicité sérotoninergique/syndrome sérotoninergique). De rares convulsions ont été signalées chez des patients recevant une telle association.
Trazodone	C	↑ transaminase glutamique pyruvique sérique	Un rapport porte à croire que l'utilisation concomitante de trazodone et de buspirone pourrait avoir multiplié par 3 à 6 le taux de transaminase glutamique pyruvique sérique (ALT) chez quelques patients. Dans une étude similaire tentant de reproduire ce résultat, aucun effet interactif sur les transaminases hépatiques n'a été décelé.
Médicaments qui inhibent le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)	T	↑ buspirone	On a observé <i>in vitro</i> que la buspirone est métabolisée par le CYP3A4. Les substances qui inhibent le CYP3A4, comme le kétoconazole ou le ritonavir, peuvent inhiber le métabolisme de la buspirone et augmenter les concentrations plasmatiques de buspirone. Cela concorde avec l'interaction observée entre la buspirone et l'érythromycine, l'itraconazole ou la néfazodone, des médicaments qui inhibent cette isoenzyme. Par conséquent, on

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Cimétidine	EC	↑ buspirone	recommande d'avoir recours à une faible dose de buspirone lorsque cette dernière est administrée avec un puissant inhibiteur du CYP3A4. Les ajustements posologiques subséquents de l'un ou l'autre des médicaments doivent être basés sur la réponse clinique. L'administration concomitante de buspirone et de cimétidine a augmenté la C_{max} (40 %) et le temps pour atteindre la C_{max} (T_{max}; multiplié par 2) de la buspirone, mais a eu un effet minime sur l'ASC de la buspirone.
Diltiazem	EC	↑ Buspirone	Dans une étude menée auprès de neuf volontaires en bonne santé, l'administration de buspirone (10 mg en dose unique) avec du diltiazem (60 mg 3 f.p.j.) a augmenté les concentrations plasmatiques de la buspirone. L'ASC et la C_{max} de la buspirone ont été multipliées par 5,3 et par 4, respectivement. Il est possible que les effets et la toxicité de la buspirone augmentent lorsque la buspirone est administrée avec le diltiazem. Les ajustements posologiques subséquents de l'un ou l'autre des médicaments doivent être basés sur la réponse clinique.
Érythromycine	CT	↑ Buspirone	L'administration concomitante de buspirone (10 mg en dose unique) et d'érythromycine (1,5 g/jour pendant 4 jours) à des volontaires en bonne santé a augmenté les concentrations plasmatiques de buspirone (C_{max} 5 fois plus élevée et ASC 6 fois plus élevée). Ces interactions pharmacocinétiques s'accompagnaient d'une incidence accrue d'événements indésirables attribuables à la buspirone. Si la buspirone et l'érythromycine doivent

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Itraconazole	EC	↑ Buspirone	être utilisées en association, une faible dose de buspirone (p. ex. 2,5 mg 2 f.p.j.) est recommandée. Les ajustements posologiques subséquents de l'un ou l'autre des médicaments doivent être basés sur la réponse clinique. L'administration concomitante de buspirone (10 mg en dose unique) et d'itraconazole (200 mg/jour pendant 4 jours) à des volontaires en bonne santé a augmenté les concentrations plasmatiques de buspirone (C_{max} 13 fois plus élevée et ASC 19 fois plus élevée). Ces interactions pharmacocinétiques s'accompagnaient d'une incidence accrue d'événements indésirables attribuables à la buspirone. Si la buspirone et l'itraconazole doivent être utilisés en association, une faible dose de buspirone (p. ex. 2,5 mg par jour) est recommandée. Les ajustements posologiques subséquents de l'un ou l'autre des médicaments doivent être basés sur la réponse clinique.
Néfazodone	EC	↑ Buspirone ↓ 1-pyrimidinylpiperazine	L'administration concomitante de buspirone (2,5 ou 5 mg, 2 f.p.j.) et de néfazodone (250 mg, 2 f.p.j.) à des volontaires en bonne santé a entraîné des augmentations marquées des concentrations plasmatiques de buspirone (C_{max} jusqu'à 20 fois plus élevée et ASC jusqu'à 50 fois plus élevée) et des diminutions statistiquement significatives (d'environ 50 %) des concentrations plasmatiques du métabolite de la buspirone, la 1-pyrimidinylpipérazine. De légères augmentations de l'ASC de la néfazodone (23 %) et de ses métabolites, l'hydroxynéfazodone (HO- NEF) (17 %) et la méta-

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
Rifampicine	EC	↓ buspirone	chlorophénylpipérazine (m-CPP) (9 %), ont été observées avec des doses de buspirone à 5 mg 2 f.p.j. On a observé de légères augmentations de la C_{max} de la néfazodone (8 %) et de son métabolite, l'HO-NEF (11 %). Le profil des effets secondaires chez les sujets recevant de la buspirone à 2,5 mg 2 f.p.j. et de la néfazodone à 250 mg 2 f.p.j. était semblable à celui observé chez les sujets recevant l'un ou l'autre de ces médicaments en monothérapie. Les sujets recevant de la buspirone à 5 mg 2 f.p.j. et de la néfazodone à 250 mg 2 f.p.j. ont présenté des effets secondaires tels que la sensation de « tête légère », l'asthénie, les étourdissements et la somnolence. Il est recommandé de réduire la dose de buspirone lorsqu'elle est administrée avec de la néfazodone. Les ajustements posologiques subséquents de l'un ou l'autre des médicaments doivent être basés sur la réponse clinique. Dans une étude menée auprès de volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de buspirone (30 mg en dose unique) et de rifampicine (600 mg/jour pendant 5 jours) a diminué les concentrations plasmatiques (diminution de 83,7 % de la C_{max} et de 89,6 % de l'ASC) et les effets pharmacodynamiques de la buspirone.
Vérapamil	EC	↑ buspirone	Dans une étude menée auprès de neuf volontaires en bonne santé, l'administration de buspirone (10 mg en dose unique) avec du vérapamil (80 mg 3 f.p.j.) a augmenté les concentrations plasmatiques de la buspirone. L'ASC et la C_{max} de la

Nom propre/dénomination commune	Source de données probantes	Effet	Commentaire clinique
			buspirone ont été multipliées par 3,4. Il est possible que les effets et la toxicité de la buspirone augmentent lorsque la buspirone est administrée avec le vérapamil. Les ajustements posologiques subséquents de l'un ou l'autre des médicaments doivent être basés sur la réponse clinique.
Médicaments qui induisent le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)	T	↓ buspirone	Les substances qui induisent le CYP3A4, comme la dexaméthasone ou certains anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), peuvent augmenter le taux de métabolisme de la buspirone. Lorsqu'elle est utilisée en association avec un puissant inducteur du CYP3A4, il peut donc être nécessaire d'ajuster la posologie de la buspirone pour maintenir l'effet anxiolytique de cette dernière.

Légende : ÉDC = étude de cas; EC = essai clinique; T = Théorique

9.5 Interactions médicament-aliment

Les aliments peuvent diminuer la clairance présystémique de la buspirone (voir [10.3 Pharmacocinétique](#), Populations particulières et états pathologiques, Effet sur les aliments).

Jus de pamplemousse : Dans une étude menée auprès de volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de buspirone (10 mg en dose unique) et de jus de pamplemousse à double concentration (200 ml à double concentration 3 f.p.j. pendant 2 jours) a augmenté les concentrations plasmatiques de la buspirone (C_{max} multipliée par 4,3 et ASC multipliée par 9,2). Il faut conseiller aux patients recevant de la buspirone d'éviter de consommer de grandes quantités de jus de pamplemousse

9.6 Interactions médicament-herbe médicinale

Aucune interaction avec des produits à base d'herbes médicinales n'a été établie.

9.7 Interactions médicament-épreuve de laboratoire

Il n'existe à ce jour aucun rapport quant à l'interférence de la buspirone avec les épreuves cliniques de laboratoire couramment employées.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

La buspirone est un médicament psychotrope aux propriétés anxiolytiques qui, sur le plan chimique, appartient à la classe de composés appelés « azaspirodécanediones », qui ne s'apparentent pas, chimiquement ou pharmacologiquement, aux benzodiazépines, aux barbituriques ou à d'autres agents psychotropes connus.

La buspirone a quelques propriétés en commun avec les benzodiazépines et les neuroleptiques, tout en présentant une activité pharmacologique différente. Chez l'animal, la buspirone atténue les comportements supprimés par la punition et exerce un effet apaisant, mais elle est dénuée de propriétés anticonvulsivantes et myorelaxantes et ne se lie pas au complexe des récepteurs des benzodiazépines et du GABA. La buspirone influence toute une gamme de phénomènes comportementaux et biochimiques à médiation dopaminergique; elle est, cependant, exempte d'activité cataleptique. La buspirone a démontré une affinité pour les récepteurs D₂ dopaminergiques du cerveau, où elle agit comme antagoniste et agoniste, ainsi que pour les récepteurs 5-HT_{1A}, où elle agit comme agoniste. La buspirone ne bloque pas le recaptage des monoamines au niveau des neurones et, en cas d'administration prolongée, n'entraîne pas de modification de la densité des récepteurs dans les modèles étudiés. Toutefois, le mode d'action de la buspirone chez l'humain n'est pas encore élucidé.

10.2 Pharmacodynamie

Même si elle a quelques propriétés en commun avec les benzodiazépines et les neuroleptiques, la buspirone a un profil pharmacologique distinct.

La buspirone, comme les benzodiazépines, est active dans les tests de conflit de Geller et Vogel dans lesquels elle atténue les comportements supprimés par la punition. Au cours de ces tests, des doses aussi faibles que 0,5 mg/kg, administrées par voie sous-cutanée ou orale, étaient actives chez les macaques de Buffon et les rats, respectivement. Toutefois, Ro 15-1788, l'antagoniste des benzodiazépines, n'a eu aucun effet sur la réponse comportementale accrue provoquée par la buspirone, alors qu'il contrecarrait celle provoquée par les benzodiazépines. À des doses légèrement plus élevées, la buspirone a inhibé le comportement agonistique induit par des décharges électriques aux pattes chez les souris et a exercé un effet apaisant chez les signes rhésus agressifs. Les deux effets sont caractéristiques des benzodiazépines. À l'inverse, la buspirone n'a pas contrecarré les convulsions induites par électrochocs ou par agents chimiques (pentylènetétrazol, bicuculline, strychnine, picrotoxine), a présenté une activité sédatrice minimale et a exercé une activité myorelaxante minimale.

La buspirone, comme les neuroleptiques, a diminué le comportement d'évitement conditionné, la dose efficace minimale étant d'environ 1 mg/kg. À des doses légèrement plus élevées, la buspirone a offert une protection contre la toxicité induite par les amphétamines pour l'ensemble des groupes de souris et a antagonisé les vomissements induits par l'apomorphine chez les chiens. La buspirone administrée par voie intraveineuse (1,25 µg/kg) a augmenté le taux d'activation des neurones dopaminergiques, à la fois dans la zone compacte de la substance noire et dans l'aire tegmentale ventrale. Dans ces conditions, la buspirone a eu une activité équivalente à celle de l'halopéridol. Lorsqu'elle était appliquée par voie iontophorétique, la buspirone a eu peu d'effet à elle seule, mais elle a bloqué l'inhibition induite par la dopamine (DA) ou le GABA des cellules dopaminergiques. Les antipsychotiques classiques ont un effet uniquement sur les réponses provoquées par la DA. La buspirone a également provoqué une augmentation liée à la dose des taux plasmatiques de prolactine chez les rats (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 buspirone n'a pas induit de catalepsie à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg et n'a pas augmenté la densité des sites de liaison du 3H-spiropéridol lors d'une administration prolongée.

Des études neurochimiques ont révélé que la buspirone était essentiellement dénuée d'interactions *in vitro* au niveau du complexe des récepteurs de la benzodiazépine/du GABA. Plus précisément, la buspirone n'a pas eu d'affinité pour les sites de liaison de la 3H-benzodiazépine (concentration inhibitrice chez 50 % des sujets [CI₅₀] > 100 µM) ou pour les sites de liaison du GABA.

Par ailleurs, même si l'affinité des récepteurs a augmenté pour les benzodiazépines en présence de GABA ou d'agonistes du GABA, la buspirone n'a eu aucun effet significatif sur l'affinité ou la densité des récepteurs à des concentrations allant de 0,1 à 100 µM. De plus, la liaison d'un radioligand à forte affinité pour le chlorure ionophore n'a pas été touchée. Toutefois, dans des conditions *in vitro*, la buspirone a amélioré la liaison du 3H-diazépam dans le cortex et le cervelet; ce résultat est à l'opposé de celui observé avec la plupart des benzodiazépines, mais pas toutes.

La buspirone, comme les neuroleptiques, a inhibé la liaison entre la 3H-spiropéride et la 3H-n-propylapomorphine (CI₅₀ d'environ 150 nM). En outre, le médicament a augmenté la vitesse de synthèse et de renouvellement de la DA, comme l'indique une augmentation significative des concentrations des métabolites HVA et DOPAC dans le corps strié. Ces derniers effets ont été causés par des doses de 5 et 10 mg/kg de buspirone. Toutefois, la buspirone était un faible inhibiteur de l'adénylate cyclase stimulé par la dopamine.

La buspirone a montré une faible affinité ou aucune affinité *in vitro* pour les récepteurs 5-HT₁ et 5-HT₂ corticaux, bien qu'elle se soit liée aux récepteurs 5-HT₁ de l'hippocampe (CI₅₀ d'environ 95 nM). Plus récemment, on a identifié la buspirone comme un agoniste des récepteurs 5-HT_{1A}. Cette interaction entraîne une neurotransmission sérotoninergique atténuée causée par une diminution de la synthèse et de la libération de la sérotonine.

La buspirone a été inactive sur tous les autres sites récepteurs étudiés, notamment les récepteurs α₁, α₂ et β-adrénériques, les récepteurs de l'adénosine α₁ et α₂, les récepteurs muscariniques cholinergiques, les récepteurs de l'histamine H₁ et H₂, les récepteurs opioïdes, les récepteurs de la glycine et les récepteurs du glutamate. La buspirone n'a pas inhibé le recaptage neuronal de la DA, de la noradrénaline (NA) et du 5-HT. L'administration prolongée de buspirone n'a pas modifié la densité des récepteurs aux sites de liaison α₁, α₂, β ou 5-HT₂.

D'après des expériences menées sur les animaux, le risque d'abus et de dépendance à la buspirone semble minime (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie spéciale, Risque de dépendance](#)).

10.3 Pharmacocinétique

Absorption

La buspirone est rapidement absorbée chez l'humain et subit un métabolisme de premier passage important. De faibles concentrations plasmatiques maximales du médicament inchangé de 1 à 6 ng/ml ont été observées 40 à 90 minutes après l'administration par voie orale d'une dose unique de 20 mg. Dans un certain nombre d'études menées chez des volontaires en bonne santé, la demi-vie moyenne de la buspirone variait entre 2 et 3 heures, jusqu'à environ 11 heures, avec une variation considérable des valeurs individuelles. Des études à doses multiples semblent indiquer que les concentrations plasmatiques à l'état d'équilibre étaient généralement atteintes en quelques jours.

Distribution :

Chez l'humain, environ 95 % de la buspirone sont liés aux protéines plasmatiques. D'autres médicaments fortement liés aux protéines plasmatiques (p. ex. phénytoïne, propranolol et warfarine) ne sont pas délogés par la buspirone *in vitro* à des concentrations cliniquement pertinentes. Toutefois, des études *in vitro* sur la liaison montrent que la buspirone déloge la digoxine.

Métabolisme :

La buspirone est métabolisée principalement par oxydation – dont la médiation par l'isoforme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4) a été observée *in vitro* (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)) –, produisant plusieurs dérivés hydroxylés ainsi qu'un métabolite pharmacologiquement actif, la 1-

pyrimidinylpipérazine (1-PP). Dans les modèles animaux ayant une valeur prédictive d'un potentiel anxiolytique, la 1-PP représente environ 25 % ou moins de l'activité de la buspirone. On a observé des concentrations plasmatiques maximales de 1-PP plus élevées que celles de son médicament mère, et sa demi-vie s'est révélée environ le double de celle de la buspirone inchangée.

La buspirone est largement métabolisée, et moins de 1 % de la dose orale est excrétée sous forme inchangée. Les principaux métabolites de la buspirone sont la 5-hydroxybuspirone (essentiellement inactive sur le plan pharmacologique) et ses dérivés oxydés, ainsi que la 1-(2-pyriminyl)-pipérazine (1-PP) obtenue par désalkylation oxydative. La 1-PP est un métabolite actif; elle présente une activité anticonflit, et à l'opposé de la buspirone, est très efficace au niveau des récepteurs α_2 -adrénergiques centraux (IC_{50} d'environ 25 nM), mais presque inactive au niveau des autres sites de liaison.

Élimination

Dans une étude à dose unique utilisant de la buspirone marquée au ^{14}C , 29 à 63 % de la dose a été excrétée dans l'urine dans les 24 heures, principalement sous forme de métabolites, alors que l'excrétion fécale représentait 18 à 38 % de la dose.

Populations particulières et états pathologiques

- **Sexe** : Aucune différence significative n'a été observée pour ce qui est de la pharmacocinétique de la buspirone en fonction de l'âge et/ou du sexe.
- **Insuffisance hépatique/rénale** : La buspirone n'a eu aucun effet sur l'activité des enzymes microsomales hépatiques lorsqu'elle a été administrée à des rats pendant cinq jours. Chez l'humain, l'effet de la buspirone sur le métabolisme des médicaments ou l'élimination d'un médicament concomitant n'a pas été étudié. La clairance de la buspirone est réduite chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ainsi que chez les patients atteints d'insuffisance rénale.
- **Effet sur les aliments** : Les effets de la nourriture sur la biodisponibilité de la buspirone ont été étudiés chez huit sujets, qui ont reçu une dose de 20 mg avec ou sans nourriture. L'aire sous la courbe (ASC) et la concentration maximale (C_{max}) de la buspirone inchangée ont augmenté de 84 % et de 116 %, respectivement. La quantité totale de substances immunoréactives de buspirone n'a pas changé. Cela pourrait indiquer que la nourriture peut diminuer la clairance présystémique de la buspirone.

11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT

Conservation : Les comprimés MINT-BUSPIRONE doivent être conservés à température ambiante (entre 15 et 30 °C) dans des contenants hermétiques résistant à la lumière.

Mise au rebut : MINT-BUSPIRONE ne doit jamais être jeté dans les ordures ménagères. On recommande d'avoir recours au programme de récupération offert par les pharmacies pour la mise au rebut du médicament.

12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

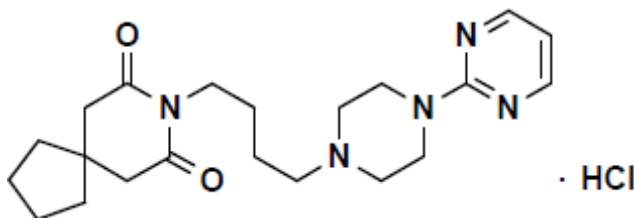
MINT-BUSPIRONE doit être conservé dans un endroit sûr, comme un endroit fermé à clé et hors de la vue et de la portée des enfants.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 INFORMATION PHARMACEUTIQUE

Substance pharmaceutique

Nom propre :	Chlorhydrate de buspirone
Nom chimique :	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 et masse moléculaires :	$C_{21}H_{31}N_5O_2HCl$ et 421,96 g/mol
Formule de structure :	



Propriétés physicochimiques :	Le chlorhydrate de buspirone est une poudre cristalline qui est extrêmement soluble dans l'eau et soluble dans le méthanol. Il est légèrement soluble dans l'éthanol et dans l'acétonitrile, pratiquement insoluble dans les hexanes d'acétate d'éthyle.
-------------------------------	--

14 ESSAIS CLINIQUES

14.1 Essais cliniques par indication

Huit essais cliniques contrôlés à court terme et croisés en trois phases portant sur la buspirone, le diazépam et un placebo sont considérés comme essentiels pour l'évaluation de la buspirone en tant qu'agent anxiolytique. Quatre des huit essais cliniques ont révélé une différence significative entre la buspirone et le placebo. Dans les quatre autres essais, il n'y avait pas de différence significative entre la buspirone et le placebo, mais on a observé une amélioration nettement plus importante avec le diazépam par rapport au placebo. Les profils d'effets indésirables de la buspirone et du diazépam dans ces essais cliniques étaient toutefois différents.

14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Les comprimés MINT-BUSPIRONE (chlorhydrate de buspirone) à 10 mg ont satisfait les critères pour une dispense de démonstration de bioéquivalence fondée sur le système de classification biopharmaceutiques par rapport à la concentration respective des comprimés d'Apo-Buspirone (chlorhydrate de buspirone) (Apotex Inc.).

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë :

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (intervalle de confiance à 95 %), mg/kg
Rat (adulte)	Mâles	Orale	265 (174-404)
Rat (adulte)	Mâles/femelles	Orale	196 (152-252)
Rat (nouveau-né)	Mâles/femelles	Orale	415 (332-520)
Souris	Mâles	Orale	655 (529-811)
Chien	Mâles/femelles	Orale	586 (371-925)
Singe	Mâles/femelles	Orale	356 (302-420)
Rat (adulte)	Mâles/femelles	Intrapéritonéale	136 (122-152)
Souris	Mâles	Intrapéritonéale	164 (145-185)
Souris	Mâles	Intraveineuse	7,3 (6,6-80,6)
Singe	Mâles/femelles	Intraveineuse	54,3 (47,6 à 61,9)
Chien	Femelles	Perfusion intraveineuse	125,3 (dose létale la plus faible – perfusée à 80 mg/kg/h – 30,8 ml/h)

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

Dans le test de perfusion intraveineuse chez le chien, un débit de 10 mg/kg/h pour un total de 59 mg/kg, a entraîné une augmentation de la tension artérielle et une légère élévation du segment ST à l'ECG. À 40 et 80 mg/kg/h, une augmentation de la fréquence cardiaque et de l'amplitude de l'onde T a également été observée. Les animaux ayant reçu des doses plus élevées sont morts à la suite de convulsions.

Toxicité subaiguë

- **Chien :** Dans une étude de détermination de la dose de deux semaines, un mâle et une femelle par groupe ont reçu 73, 110 ou 146 mg/kg de buspirone par voie orale immédiatement après avoir été nourris. Les deux chiens ayant reçu la dose élevée sont

morts le jour 5, après la survenue de convulsions. Le mâle ayant reçu la dose moyenne est mort le jour 11, probablement en raison d'une dilatation gastrique aiguë. Une rougeur de la muqueuse gastrique a été observée à la nécropsie chez les trois chiens morts.

- **Rat** : Dans une étude de trois mois, on a administré de la buspirone à des posologies de 0, 50, 100 et 200 mg/kg/jour à des groupes de 15 mâles et de 15 femelles dans leur régime alimentaire. Une diminution de la prise de poids a été observée dans tous les groupes de rats traités, ainsi que des diminutions légères, mais significatives, des taux d'érythrocytes et de protéines sériques. Une diminution significative des taux sériques de glucose a été observée dans les groupes ayant reçu des 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 avoir été nourris. On a observé une hypoactivité, des tremblements et une salivation dans tous les groupes traités. L'hypoactivité a eu tendance à augmenter avec le temps. D'autres observations incluaient la catatonie dans le groupe ayant reçu des doses moyennes, l'ataxie dans le groupe ayant reçu des doses élevées, et une incoordination générale, dans laquelle le singe serait en mouvement presque constant et incapable de marcher ou de saisir des objets normalement, dans les groupes ayant reçu des doses moyennes et élevées.

Toxicité chronique

- **Rat** : Dans le cadre d'une étude de 2 ans, la buspirone a été administrée dans le régime alimentaire à des groupes de 70 mâles et 70 femelles à des doses de 0, 48, 80 et 160 mg/kg/jour. La consommation alimentaire et la prise de poids ont été réduites de manière proportionnelle à la dose chez les animaux traités. Une respiration rapide, des tremblements et une tachycardie ont été observés dans tous les groupes traités, une hypersensibilité dans les groupes ayant reçu des doses moyennes et élevées, et une apparence amaigrie et une posture courbée ainsi qu'un écoulement nasal mucoïde ou rouge dans le groupe ayant reçu des doses élevées. Les résultats de la nécropsie incluaient une incidence de l'histiocytose pulmonaire liée à la dose et une diminution du poids des organes
- **Souris** : Une étude de 78 semaines a été menée avec des groupes de 65 souris mâles et 65 souris femelles qui ont reçu de la buspirone à raison de 0, 50, 100 et 200 mg/kg/jour dans leur régime alimentaire.

Il n'y a pas eu d'effet sur l'ingestion d'aliments, mais une diminution de la prise de poids a été observée dans tous les groupes traités. Les résultats de la nécropsie incluaient une incidence accrue des dépôts amyloïdes dans certains tissus chez des animaux ayant reçu des doses élevées, en particulier dans les tissus rénaux, gastro-intestinaux et testiculaires des mâles. Une incidence accrue de cas d'atrophie testiculaire focale a également été observée chez les mâles ayant reçu des doses élevées.
- **Singe** : On a administré à des groupes de 4 singes rhésus mâles et 4 singes rhésus femelles 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 le reste de l'étude d'un an.

Au total, 1 mâle ayant reçu une dose moyenne et 4 mâles et 2 femelles du groupe ayant reçu des doses élevées sont morts relativement tôt au cours de l'étude (2 autres singes sont morts à la fin de l'étude). Une perte de poids légère à marquée a été observée chez quelques-uns des singes morts. Avant la réduction de la dose, la sédation était modérée à la dose faible et elle était marquée aux doses moyennes et élevées. Pour le reste de l'étude, une sédation légère à marquée liée à la dose ainsi que des tremblements intentionnels ont été observés dans tous les groupes traités. Les singes ayant reçu des doses moyennes et élevées ont également présenté un manque de réactivité aux stimuli et une anorexie partielle à totale. Une mastication sur la cage ou sur le poignet a été observée chez les singes ayant reçu des doses élevées.

Certains singes ayant reçu des doses moyennes et élevées présentaient des taux d'hémoglobine, d'hématocrite et de phosphatase alcaline inférieurs à ceux des témoins, alors que dans le groupe ayant reçu des doses élevées, les taux de SGOT et d'ALT étaient légèrement plus élevés, et les taux de cholestérol sérique plus bas que ceux des témoins.

À la nécropsie, quelques modifications du poids des organes ont été observées, en particulier dans le groupe ayant reçu des doses élevées. On a trouvé des signes macroscopiques d'irritation gastro-intestinale chez les 7 singes qui sont morts au cours de l'étude. Une diarrhée sanglante a été observée avant la mort chez 4 des animaux. Un singe mâle est mort à la fin de l'étude; on a relevé sur lui des signes macroscopiques de péricardite et de pleurite. On n'a observé aucune modification histopathologique distincte ou cohérente liée au médicament dans cette étude.

Carcinogénicité :

Une étude combinée de 2 ans sur le pouvoir carcinogène et la toxicité a été menée chez des rats (voir Toxicité chronique pour plus de détails). On n'a relevé aucun signe d'effet attribuable au médicament sur la mortalité, l'incidence des masses tissulaires palpables, les résultats pathologiques macroscopiques, le poids des organes ou les néoplasmes détectés au microscope.

Toxicologie pour la reproduction et le développement :

L'effet potentiel de la buspirone sur la fertilité et les performances reproductives du rat a été évalué par l'accouplement de rates traitées avec des rats non traités et inversement. On a administré à des groupes de rats 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 des poids des ratons statistiquement plus faibles à la naissance et pendant le sevrage pour la progéniture des rats mâles et femelles recevant 9, 18 ou 36 mg/kg/jour de buspirone. Cela était dû à un effet plus prononcé sur le poids des ratons dans les portées comptant un plus grand nombre de petits. On a observé une réduction de l'indice de survie chez les petits des rates ayant reçu la dose la plus élevée. 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.

Il n'y a pas eu d'anomalies squelettiques ou viscérales ni d'autres résultats indiquant un effet tératogène ou embryotoxique chez les rats ou les lapins traités pendant l'embryogenèse à des doses de 9, 18 ou 36 mg/jour. L'administration de buspirone à 36 mg/kg/jour ou moins à la rate gravide pendant le dernier trimestre de gestation et pendant les 3 semaines suivant la mise bas n'a révélé aucun signe d'effet indésirable sur le développement fœtal, les poids à la naissance, la croissance postnatale ou la survie.

Toxicologie particulière :

Risque de dépendance : Le médicament n'a pas été auto-administré chez des singes dressés pour s'administrer eux-mêmes de la cocaïne. Il n'a pas bloqué les convulsions précipitées chez les souris par l'arrêt de la prise du phénobarbital à long terme et n'a pas entraîné de perte de poids lorsqu'il a été interrompu brusquement après une administration répétée. En outre, la buspirone n'avait pas de propriétés de stimulus discriminatif en commun avec l'oxazépam ou le pentobarbital.

17 MONOGRAPHIES DE PRODUIT DE SOUTIEN

APO-BUSPIRONE Comprimés, 10 mg, numéro de contrôle 259719, monographie de produit, APOTEX INC., (03 JUN 2022).

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

Pr **MINT-BUSPIRONE**

Comprimés de chlorhydrate de buspirone USP

Veuillez lire attentivement ces renseignements avant de commencer à prendre **MINT-BUSPIRONE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Le présent dépliant est un résumé et ne donne pas tous les renseignements pertinents au sujet de ce médicament. Parlez à votre professionnel de la santé de votre affection médicale et de votre traitement, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements au sujet de **MINT-BUSPIRONE**.

Mises en garde importantes

Toxicomanie, abus et mésusage : Même si vous prenez MINT-BUSPIRONE exactement comme il vous a été prescrit, vous courez un risque d'abus, de mésusage, de toxicomanie, de dépendance physique et de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner une surdose ou la mort, surtout si vous prenez MINT-BUSPIRONE avec :

- des opioïdes;
- de l'alcool;
- des drogues illicites.

Votre médecin doit faire ce qui suit :

- Il doit vous informer des risques associés au traitement par MINT-BUSPIRONE ainsi que des autres options thérapeutiques (y compris les traitements non médicamenteux).
- Il doit évaluer votre risque de présenter ces comportements avant de vous prescrire MINT-BUSPIRONE.
- Il doit vous surveiller pendant que vous prenez MINT-BUSPIRONE pour détecter les signes et les symptômes de mésusage ou d'abus. Si vous ressentez un désir impérieux de prendre MINT-BUSPIRONE, ou si vous ne l'utilisez pas comme on vous l'a prescrit, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Conservez MINT-BUSPIRONE en lieu sûr pour éviter le vol et le mésusage.

Sevrage : Si vous arrêtez subitement de prendre MINT-BUSPIRONE, si vous diminuez votre dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pouvez présenter des symptômes de sevrage graves ou mettant la vie en danger (voir [Autres mises en garde à connaître](#)).

- Communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter de prendre MINT-BUSPIRONE, d'en diminuer la dose ou de passer à un autre médicament.

MINT-BUSPIRONE en concomitance avec des opioïdes : La prise de MINT-BUSPIRONE avec des opioïdes peut causer les effets suivants :

- Somnolence grave
- Diminution de la vigilance
- Problèmes respiratoires
- Coma
- Décès

Pourquoi MINT-BUSPIRONE est-il utilisé?

MINT-BUSPIRONE est utilisé pour le soulagement à court terme des symptômes d'anxiété chez les adultes atteints d'anxiété généralisée. N'utilisez pas MINT-BUSPIRONE à long terme.

Si vous êtes âgé de 65 ans ou plus, consultez votre médecin avant de commencer à prendre MINT-BUSPIRONE. MINT-BUSPIRONE pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous et vous pourriez être plus susceptible de présenter des effets secondaires.

Comment MINT-BUSPIRONE agit-il?

MINT-BUSPIRONE appartient à un groupe de médicaments appelés anxiolytiques. Ces médicaments modifient les taux de substances chimiques présentes dans votre cerveau, ce qui peut vous aider à vous sentir moins anxieux.

Quels sont les ingrédients de MINT-BUSPIRONE?

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de buspirone

Ingrédients non médicinaux : Lactose anhydre, cellulose microcristalline, glycolate d'amidon sodique de type A, dioxyde de silice colloïdal, et stéarate de magnésium.

MINT-BUSPIRONE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés de 10 mg

N'utilisez pas MINT-BUSPIRONE si :

- vous êtes allergique au chlorhydrate de buspirone ou à l'un des ingrédients contenus dans MINT-BUSPIRONE;
- vous souffrez d'un trouble hépatique ou rénal grave;
- vous prenez, ou avez pris au cours des 14 derniers jours, un médicament inhibiteur de la monoamine-oxydase (IMAO) (comme le bleu de méthylène et le linézolide).

Afin d'éviter de présenter des effets secondaires et de vous assurer d'utiliser ce médicament de façon adéquate, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre MINT-BUSPIRONE.

Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez pris des benzodiazépines;
- vous avez ou avez eu des problèmes de foie ou de rein;
- vous êtes enceinte ou vous tentez de le devenir;
- vous allaitez;
- vous êtes âgé de 65 ans ou plus;
- vous êtes allergique au lactose;
- vous avez déjà eu un problème concernant :
 - l'utilisation de substances, y compris les médicaments prescrits ou les drogues illicites; ou
 - la consommation d'alcool;
- vous avez déjà eu des crises convulsives ou des convulsions (tremblements violents et incontrôlables du corps avec ou sans perte de conscience).

Autres mises en garde à connaître :

Symptômes extrapyramidaux : MINT-BUSPIRONE peut causer des symptômes extrapyramidaux. Les symptômes comprennent les suivants : tremblements, troubles de l'élocution, spasmes musculaires au niveau du cou, des épaules ou du corps, agitation et muscles rigides.

Toxicité sérotoninergique (aussi appelée syndrome sérotoninergique) : MINT-BUSPIRONE peut provoquer une toxicité sérotoninergique, un trouble rare, mais pouvant menacer la vie. Le médicament peut causer des changements dans le fonctionnement de votre cerveau, de vos muscles et de votre appareil digestif. Si vous prenez MINT-BUSPIRONE et certains antidépresseurs ou médicaments contre les migraines en concomitance, vous pourriez présenter une toxicité sérotoninergique.

Les symptômes de toxicité sérotoninergique comprennent les suivants :

- fièvre, transpiration, frissons, diarrhée, nausées, vomissements;
- spasmes, secousses, convulsions ou raideurs musculaires, réflexes hyperactifs, perte de coordination;
- palpitations, fluctuations de la tension artérielle;
- confusion, agitation, hallucinations, changements d'humeur, inconscience et coma.

Conduite automobile et utilisation de machines : MINT-BUSPIRONE peut entraîner des étourdissements. Ne conduisez pas ou n'effectuez pas des tâches exigeant une attention particulière, avant de savoir comment vous réagissez à MINT-BUSPIRONE.

Sevrage : Si vous arrêtez subitement de prendre votre traitement, si vous diminuez votre dose trop rapidement ou si vous passez à un autre médicament, vous pouvez présenter des symptômes de sevrage dont l'intensité peut varier de légère à grave ou qui peuvent mettre la vie en danger. Certains symptômes de sevrage peuvent durer des mois après l'arrêt de MINT-BUSPIRONE.

Votre risque de présenter des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez MINT-BUSPIRONE pendant une longue période ou à des doses élevées. Cependant, les symptômes peuvent aussi se manifester si vous prenez MINT-BUSPIRONE comme on vous l'a prescrit pendant une courte période ou si vous réduisez lentement la dose.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à ceux de l'affection pour laquelle vous êtes traité. Après l'arrêt de votre traitement, il peut être difficile de déterminer si vous présentez des symptômes de sevrage ou s'il s'agit d'une rechute (réapparition de l'affection).

Avisez **immédiatement** votre médecin si vous présentez tout symptôme de sevrage après le passage à un autre traitement ou l'arrêt de votre traitement.

Les symptômes graves de sevrage comprennent les suivants :

- Sensation de ne pas pouvoir bouger ou répondre (catatonie)
- Confusion grave, tremblements, battements cardiaques irréguliers et transpiration excessive (*delirium tremens*)
- Sentiment de dépression
- Sentiment de déconnexion de la réalité (dissociation)
- Perceptions visuelles ou auditives imaginaires (hallucinations)
- Pensées et comportement hyperactifs (manie)
- Croyance en des choses qui ne sont pas réelles (psychose)
- Convulsions (crises convulsives), y compris certaines qui ne s'arrêtent pas
- Pensées ou gestes suicidaires

Pour connaître les autres symptômes de sevrage, voir le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** (ci-dessous).

Pour réduire votre risque de présenter des symptômes de sevrage :

- communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter de prendre BUSPIRONE, d'en diminuer la dose ou de passer à un autre médicament;

- suivez toujours les instructions de votre médecin sur la façon de réduire votre dose avec prudence et en toute sécurité;
- avisez immédiatement votre médecin si vous présentez des symptômes inhabituels après le passage à un autre traitement ou l'arrêt de votre traitement.

MINT-BUSPIRONE en concomitance avec des opioïdes : La prise de MINT-BUSPIRONE avec des opioïdes peut causer une somnolence grave et des problèmes respiratoires.

Avisez votre médecin si :

- vous prenez des opioïdes;
- on vous a prescrit un opioïde après que vous ayez commencé à prendre MINT-BUSPIRONE.

Vous NE devez PAS conduire un véhicule, faire fonctionner des machines lourdes, ni effectuer des tâches qui requièrent une certaine vigilance avant de savoir quel effet a sur vous la prise d'un opioïde et de MINT-BUSPIRONE.

Chutes et fractures : Les benzodiazépines comme MINT-BUSPIRONE peuvent provoquer de la somnolence, des étourdissements et des pertes d'équilibre. Vous avez donc un plus grand risque de chute pouvant entraîner des fractures ou d'autres blessures liées à une chute, si :

- vous prenez d'autres sédatifs;
- vous consommez de l'alcool;
- vous êtes une personne âgée;
- vous avez une affection qui cause de la faiblesse ou une fragilité.

Informez votre professionnel de la santé de tous les produits de santé que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels et les produits de médecine douce.

Les produits suivants peuvent interagir avec MINT-BUSPIRONE

Interaction médicamenteuses graves

La prise de MINT-BUSPIRONE en association avec des opioïdes peut entraîner les effets suivants :

- Somnolence grave
- Difficulté à respirer
- Coma
- Décès
- Médicaments utilisés pour traiter des problèmes de santé mentale, comme l'halopéridol, le diazépam, et la néfazodone
- Nourriture
- Médicaments utilisés pour traiter la dépression comme les agents sérotoninergiques, les inhibiteurs de la monoamine-oxydase et la trazodone
- Médicaments utilisés pour traiter l'hypertension, comme le propranolol, le diltiazem et le vérapamil
- Médicament utilisé pour prévenir les caillots sanguins, appelé warfarine
- Médicament utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque, appelé digoxine

- Médicaments utilisés pour traiter les infections, comme l'érythromycine, la rifampicine, le kétoconazole et l'itraconazole
- Médicament utilisé pour traiter l'infection par le VIH, appelé ritonavir
- Médicament utilisé pour traiter l'inflammation, appelé dexaméthasone
- Médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie, comme la phénytoïne, le phénobarbital et la carbamazépine
- Médicament utilisé pour traiter les ulcères, appelé cimétidine
- Pamplemousse ou jus de pamplemousse
- Alcool. Ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez ce médicament

Comment prendre MINT-BUSPIRONE :

- Prenez MINT-BUSPIRONE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. En cas de doute, consultez votre professionnel de la santé.

Posologie habituelle :

- La dose initiale chez les adultes est de 5 mg deux ou trois fois par jour.
- En fonction de votre réponse et de votre tolérabilité, votre professionnel de la santé pourrait augmenter votre dose.
- La dose habituelle chez les adultes est de 20 à 30 mg par jour, en deux ou trois doses fractionnées. Si vous avez des problèmes de foie ou de rein, votre médecin pourrait vous prescrire une dose plus faible.
- La dose quotidienne maximale chez les adultes est de 45 mg. N'augmentez pas la dose de MINT-BUSPIRONE qui vous a été prescrite à moins que votre professionnel de la santé ne vous le demande.
- Votre médecin diminuera lentement votre dose et vous dira quand arrêter de prendre le médicament. Suivez toujours les instructions de votre médecin sur la façon de réduire votre dose avec prudence et en toute sécurité, pour éviter de présenter des symptômes de sevrage.

Surdose :

Les signes d'une surdose comprennent :

- somnolence,
- difficulté à maintenir son équilibre et à parler,
- nausées et vomissements,
- étourdissements,
- sentiment de moiteur,
- difficulté à penser,
- sensation de plaisir ou excitation,
- maux d'estomac ou indigestion,
- céphalées,
- démangeaisons,
- rétrécissement de la pupille,
- tension artérielle basse,
- tremblements,
- incoordination,

- troubles du sommeil (insomnie),
- voir ou croire à des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations)

Si vous pensez avoir pris une dose trop élevée de MINT-BUSPIRONE (ou que la personne dont vous prenez soin en a pris une dose trop élevée), communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre une dose, prenez la prochaine dose à l'heure habituelle. Ne doublez pas la dose pour rattraper la dose oubliée.

Quels sont les effets secondaires possibles de MINT-BUSPIRONE?

Les effets secondaires possibles de MINT-BUSPIRONE ne sont pas tous mentionnés ci-dessous. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne figurent pas dans cette liste, informez-en votre professionnel de la santé.

Parmi les effets secondaires possibles, notons les suivants :

- Chutes et fractures
- Transpiration et moiteur
- Sécheresse buccale
- Constipation
- Diarrhée
- Vomissements
- Étourdissements
- Céphalées
- Nervosité
- Sensation de tête légère
- Nausées
- Douleurs, crampes ou spasmes musculaires
- Besoin fréquent d'uriner la nuit (nycturie) ou incontinence nocturne (énurésie)
- Tintement, bourdonnement, claquement ou sifflement dans les oreilles (acouphènes)
- Éruption cutanée ou démangeaisons
- Problèmes oculaires comme une douleur oculaire, une pression sur les yeux, une vision trouble, des yeux rouges ou des démangeaisons oculaires
- Menstruations irrégulières, absence d'une ou de plusieurs menstruations
- Baisse ou augmentation du désir sexuel
- Retard d'éjaculation ou impuissance
- Raideur du cou ou rigidité de la mâchoire

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
TRÈS FRÉQUENT			
Douleur thoracique		✓	
Tachycardie (battements cardiaques anormalement rapides) : étourdissements, sensation de tête légère, essoufflement, battements cardiaques accélérés		✓	
FRÉQUENT			
Syncope (évanouissement) : perte temporaire de conscience en raison d'une chute soudaine de la tension artérielle		✓	
Éosinophilie (augmentation du nombre de certains globules blancs) : douleur abdominale, éruption cutanée, perte de poids, respiration sifflante		✓	
Rectorragie : selles noires et goudroneuses, sang dans les selles		✓	
Hypotension (faible tension artérielle) : étourdissements, évanouissement, sensation de tête légère, vision trouble, nausées, vomissements, fatigue (peuvent survenir lorsque vous passez de la position couchée ou assise à la position debout)		✓	
Hypertension (tension artérielle élevée) : essoufflement, fatigue, étourdissements ou évanouissement, douleur ou pression thoracique, enflure des chevilles et des jambes, couleur bleuâtre des lèvres et de la peau, pouls rapide ou palpitations cardiaques		✓	
Arthralgie : douleur articulaire		✓	
Problèmes de peau : tendance aux ecchymoses (bleus), une affection cutanée douloureuse où le liquide		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
remplit un espace entre les couches de la peau (cloques)			
RARE			
Insuffisance cardiaque congestive (le cœur ne pompe pas le sang aussi bien qu'il le devrait) : essoufflement, fatigue et faiblesse, enflure des chevilles, des jambes et des pieds, toux, rétention liquidienne, manque d'appétit, nausées, rythme cardiaque rapide ou irrégulier, capacité réduite à faire de l'exercice			✓
Infarctus du myocarde (crise cardiaque) : pression ou serrement douloureux entre les omoplates ou à la poitrine, la mâchoire, le bras gauche ou le haut de l'abdomen; essoufflement; étourdissements; fatigue; sensation de tête légère; peau moite; transpiration; indigestion; anxiété; sensation d'évanouissement; et possibilité d'un rythme cardiaque irrégulier			✓
Cardiomyopathie (signes de maladie du muscle cardiaque) : essoufflement ou enflure des jambes			✓
Bradycardie (battements cardiaques anormalement lents)			✓
Troubles de la glande thyroïde : courbatures, fatigue, baisse de la tension artérielle, sensation de tête légère, perte de poils, décoloration de la peau, perte de poids inexplicée		✓	
Accident vasculaire cérébral : faiblesse ou engourdissement soudain du bras, de la jambe ou du visage, surtout si c'est seulement d'un côté du corps; confusion soudaine, difficulté à parler ou à			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
comprendre les autres; difficulté soudaine à marcher ou perte d'équilibre ou de coordination; sentiment soudain d'étourdissement ou maux de tête soudains et intenses, sans cause connue			
Toxicité sérotoninergique : une réaction qui peut causer des sentiments d'agitation ou d'instabilité psychomotrice, des bouffées vasomotrices, des contractions musculaires, des mouvements involontaires des yeux, une forte transpiration, une température corporelle élevée (> 38 °C) ou une rigidité musculaire		✓	
Réaction allergique : difficulté à avaler ou à respirer; respiration sifflante; chute de la tension artérielle; nausées et vomissements; urticaire ou éruption cutanée; et enflure du visage, des lèvres, de la langue ou de la gorge		✓	
Leucopénie (diminution du nombre de globules blancs) : infections, fatigue, fièvre, courbatures, douleurs et symptômes pseudo-grippaux		✓	
Thrombopénie (faible taux de plaquettes sanguines) : ecchymoses ou saignements qui durent plus longtemps que d'habitude si vous vous blessez, fatigue et faiblesse		✓	
FRÉQUENCE INCONNUE			
Surdose : somnolence extrême, confusion, troubles de l'élocution, réflexes lents, respiration superficielle et lente, coma, perte d'équilibre et de coordination,		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
roulement incontrôlé des yeux et tension artérielle basse			
Dépression respiratoire : respiration lente, superficielle ou faible			✓
Sevrage : Les symptômes graves comprennent les suivants : Catatonie : sensation de ne pas pouvoir bouger ou répondre Delirium tremens : confusion grave, tremblements, battements cardiaques irréguliers et transpiration excessive Sentiment de dépression Dissociation : sentiment de déconnexion de la réalité Hallucinations : perceptions visuelles ou auditives imaginaires Manie : pensées et comportement hyperactifs Psychose : croyance en des choses qui ne sont pas réelles Convulsions : (crises convulsives, dont certaines qui ne s'arrêtent pas) : perte de conscience accompagnée de tremblements incontrôlables Pensées ou gestes suicidaires Les autres symptômes comprennent les suivants : crampes d'estomac; trouble de la mémoire ou de la concentration; diarrhée; malaise ou agitation; anxiété grave ou crises de panique; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou au contact		✓	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
physique; tremblements; vomissements; difficulté à dormir; irritabilité; douleur ou raideur musculaires; sensation de brûlure ou de picotement dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration.			

Si vous présentez un symptôme ou un effet secondaire inconfortable qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient suffisamment gênant pour compromettre vos activités quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer à Santé Canada les effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation de produits de santé :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur; ou
- en téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

REMARQUE : Communiquez avec votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur la prise en charge des effets secondaires. Le programme Canada Vigilance ne fournit pas d'avis médical.

Conservation :

Conserver à une température ambiante comprise entre 15 et 30 °C, dans un contenant hermétique résistant à la lumière. Les médicaments ne doivent pas être jetés dans les eaux d'égout ou avec les ordures ménagères. Votre professionnel de la santé jettera tous les médicaments qui ne sont plus utilisés. Ces mesures contribuent à protéger l'environnement.

Gardez ce médicament hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de MINT-BUSPIRONE :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Lisez la monographie de produit intégrale, rédigée à l'intention des professionnels de la

santé. Celle-ci renferme également les renseignements sur le médicament destinés aux patients. Vous pouvez l'obtenir en consultant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>). Vous pouvez obtenir les renseignements sur le médicament destinés aux patients en consultant ou le site Web du fabricant (www.mintpharmaceuticals.com)

Le présent feuillet a été préparé par Mint Pharmaceuticals Inc. Mississauga, Ontario, L5T 2M3.

Dernière révision : 26 APR 2023