

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **BUSPAR** *

(chlorhydrate de buspirone, USP)

Comprimés à 10 mg

Anxiolytique

Bristol-Myers Squibb Canada
Montréal, Canada

* MC de Mead Johnson & Company, utilisée
sous licence par Bristol-Myers Squibb Canada

N°. de contrôle: 094863

Date de préparation:
le 11 octobre 1989

Date de révision
le 29 octobre 2004
(Revisé le 14 Septembre 2007)

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr **BUSPAR***

(chlorhydrate de buspirone, USP)

Comprimés à 10 mg

CLASSIFICATION THÉRAPEUTIQUE

Anxiolytique

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La buspirone est un psychotrope doté de propriétés anxiolytiques spécifiques, appartenant à la classe des composés chimiques appelés azaspirodécanediones. Cette classe n'est pas apparentée aux benzodiazépines, aux barbituriques ou à d'autres psychotropes connus, ni sur le plan pharmacologique ni sur le plan chimique.

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 d'effets anticonvulsivants et myorelaxants 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 possède une affinité pour les récepteurs dopaminergiques D₂ du cerveau, où elle agit comme antagoniste et comme agoniste, ainsi que pour les récepteurs 5-HT_{1A}, où elle agit comme agoniste. La buspirone ne bloque pas le recaptage neuronal des monoamines et, en administration prolongée, elle n'entraîne pas de modification de la densité des récepteurs chez les modèles étudiés. Toutefois, le mécanisme d'action de la buspirone chez l'humain reste encore à élucider.

Chez l'humain, la buspirone est rapidement absorbée et subit un métabolisme de premier passage important. De 40 à 90 minutes après l'administration par voie orale d'une dose unique de 20 mg, on a observé de faibles pics plasmatiques du médicament inchangé, de l'ordre de 1 à 6 ng/mL. D'après un certain nombre d'études effectuées chez des volontaires en bonne santé, la demi-vie moyenne de la buspirone est de 2 à 3 heures, pouvant se prolonger jusqu'à 11 heures environ, avec des variations considérables d'une personne à l'autre. Des études sur des doses répétées semblent indiquer que les concentrations plasmatiques atteignent habituellement un état d'équilibre en quelques jours. La buspirone est surtout métabolisée par oxydation, qui a lieu *in vitro* par médiation du cytochrome P450 3A4 (CYP3A4) (voir PRÉCAUTIONS, Interactions importantes). Il y a production de plusieurs dérivés hydroxylés et de deux métabolites actifs sur le plan pharmacologique, soit la 6-hydroxybuspirone (6-OHB) et la 1-pyrimidinylpipérazine (1-PP). Dans un modèle animal où on a évalué le potentiel anxiolytique, on a noté que la 6-OHB exerçait la même action que la buspirone. Chez les sujets en santé ayant reçu la buspirone par voie orale, les concentrations plasmatiques de 6-OHB ont été environ 40 fois plus élevées que celles de la buspirone, ce qui permet de penser que ce métabolite pourrait être le principal responsable des effets anxiolytiques cliniques. Dans les modèles animaux qui prédisent le potentiel anxiolytique, l'activité de la 1-PP est d'au plus 25 % inférieure, environ, à celle de la buspirone. On a noté que les concentrations plasmatiques maximales de la 1-PP étaient plus élevées que celles du composé mère et que sa demi-vie représentait environ le double de celle de la buspirone inchangée. Une étude sur une dose unique de buspirone marquée au ¹⁴C a montré que de 29 à 63 % de la dose était excrétée dans l'urine dans les 24 heures, surtout sous la forme de métabolites, et que de 18 à 38% de la dose était excrétée dans les fèces. Chez l'humain, environ 95 % de la buspirone se trouve liée aux protéines plasmatiques. *In vitro*, à des concentrations cliniques pertinentes, la buspirone ne déplace pas

d'autres médicaments liés fortement aux protéines plasmatiques, comme la phénytoïne, le propranolol et la warfarine, toutefois, selon des études de liaison effectuées *in vitro*, elle déplace la digoxine.

Les effets des aliments sur la biodisponibilité des comprimés BuSpar ont été étudiés chez huit sujets ayant reçu une dose de 20 mg, avec ou sans aliments. L'ASC et la C_{max} de la buspirone à l'état inchangé ont augmenté de 84 % et de 116 %, respectivement. La quantité totale de buspirone immunoréactive n'a pas changé, ce qui laisse supposer que les aliments peuvent diminuer l'ampleur de la clearance présystémique de la buspirone.

Administrée à des rats pendant 5 jours, la buspirone n'a exercé aucun effet sur l'activité des enzymes microsomiques du foie. Chez l'humain, l'effet de la buspirone sur le métabolisme des médicaments ou sur le sort d'un médicament pris en concomitance n'a pas été étudié. La clearance de la buspirone chez les patients présentant une insuffisance hépatique ou rénale est réduite. On n'a observé aucune modification importante dans la pharmacocinétique de la buspirone, compte tenu de l'âge et du sexe.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

BuSpar (chlorhydrate de buspirone) est indiqué pour le traitement symptomatique de courte durée de l'anxiété excessive chez les patients souffrant d'anxiété généralisée.

L'efficacité de BuSpar lors d'un usage prolongé, à savoir pendant plus de 4 semaines, n'a pas été évaluée lors d'essais cliniques contrôlés.

Huit essais cliniques contrôlés, croisés, comportant trois volets et de courte durée, portant sur la buspirone, le diazépam et un placebo sont considérés comme essentiels à l'évaluation des propriétés anxiolytiques de cet agent. Quatre de ces essais ont mis en évidence une différence significative entre la buspirone et le placebo. Dans les quatre autres études, on n'a noté aucune différence significative entre la buspirone et le placebo; par contre, dans deux de ces études, on a observé une amélioration beaucoup plus marquée chez les patients traités par le diazépam, comparativement à ceux recevant un placebo. Toutefois, les effets secondaires de la buspirone et du diazépam ont été différents au cours de ces études.

CONTRE-INDICATIONS

BuSpar (chlorhydrate de buspirone) est contre-indiqué en cas d'hypersensibilité au chlorhydrate de buspirone ou à l'un de ses ingrédients inactifs.

BuSpar est également contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique ou rénale grave.

MISES EN GARDE

Inhibiteurs de la MAO

Une élévation de la tension artérielle a été signalée chez des patients traités à la fois par BuSpar (chlorhydrate de buspirone) et un inhibiteur de la monoamine-oxydase (MAO). Il est donc recommandé d'éviter l'utilisation concomitante de la buspirone et d'un inhibiteur de la MAO.

Symptômes extrapyramidaux

Puisque la buspirone peut se lier aux récepteurs dopaminergiques centraux, l'éventualité de dérèglements neurologiques aigus ou chroniques à médiation dopaminergique (par exemple, dystonie, pseudoparkinsonisme, acathisie et dyskinésie tardive) doit être prise en considération (voir

PRÉCAUTIONS).

Troubles convulsifs

L'usage de BuSpar (chlorhydrate de buspirone) n'est pas recommandé chez les patients ayant des antécédents de troubles convulsifs.

Utilisation de la buspirone chez les patients traités antérieurement par des benzodiazépines

Le patient qui a déjà fait usage de benzodiazépines pourrait moins réagir à la buspirone que celui qui n'a jamais pris ces médicaments. Deux essais cliniques ont jusqu'à présent révélé que la substitution par la buspirone n'a pas atténué les symptômes de sevrage ni empêché leur manifestation à la suite de l'interruption, brusque ou graduelle, d'un traitement prolongé par différentes benzodiazépines. Par conséquent, si on considère souhaitable la substitution d'une benzodiazépine par la buspirone, il faut d'abord effectuer un sevrage graduel de la benzodiazépine. Il est souhaitable de prévoir une fenêtre thérapeutique entre l'arrêt de l'administration de la benzodiazépine et le début de l'administration de la buspirone, de façon à être en mesure de distinguer les réactions de sevrage associées à la benzodiazépine des manifestations d'une anxiété non soulagée pouvant être attribuables à l'échec du traitement par la buspirone chez ces patients. Chez les patients dont l'état dicte un traitement ininterrompu, sans qu'une fenêtre thérapeutique soit envisageable, on peut faire chevaucher pendant quelques semaines l'abandon graduel de l'administration de la benzodiazépine et le traitement par la buspirone. Il ne faut cependant pas utiliser la buspirone pour désintoxiquer les patients pharmacodépendants des benzodiazépines.

Les symptômes de rebond ou de sevrage dus aux benzodiazépines peuvent se présenter durant un certain temps, en partie selon le type de médicament et la demi-vie d'élimination. Seuls ou regroupés, ces symptômes comprennent irritabilité, anxiété, agitation, insomnie, tremblements, crampes abdominales et musculaires, vomissements, sueurs, symptômes apparentés à la grippe non accompagnés de fièvre et convulsions occasionnelles. Ils commandent un traitement symptomatique.

Administration durant la grossesse, le travail, l'accouchement ou l'allaitement

L'innocuité de la buspirone durant la grossesse et l'allaitement n'a pas été établie. Elle ne devrait donc pas être administrée aux femmes en âge de procréer ou à celles qui allaitent, sauf si, de l'avis du médecin, les avantages éventuels pour la mère l'emportent sur les risques possibles pour le fœtus. La buspirone et ses métabolites sont excrétés dans le lait chez la rate. La proportion excrétée dans le lait chez l'humain n'a pas encore été mesurée. L'effet de la buspirone sur le travail et l'accouchement est inconnu.

PRÉCAUTIONS

Effets sur les fonctions cognitives et psychomotrices

Au cours d'études contrôlées menées chez des volontaires en bonne santé, la buspirone administrée en doses uniques atteignant jusqu'à 20 mg a eu, dans la plupart des tests, peu d'effets sur les fonctions cognitives et psychomotrices, bien que la performance dans les tâches de vigilance ait été altérée proportionnellement à la dose. L'effet de doses uniques plus élevées de buspirone n'a pas été étudié en regard des fonctions psychomotrices.

L'administration de 10 mg de buspirone, 3 fois par jour, pendant 7 jours, à des sujets en bonne santé a provoqué une sédation subjective d'importance, mais aucun effet marqué sur les fonctions psychomotrices (aucune tâche de vigilance n'a été évaluée). On a aussi noté des étourdissements passagers, particulièrement lorsque les sujets étaient en position debout et lorsqu'ils marchaient.

Jusqu'à ce qu'on effectue des études plus approfondies à ce sujet sur la buspirone, on devrait conseiller aux patients de ne pas conduire un véhicule automobile ni de s'engager dans des activités qui exigent vigilance, jugement et coordination physique à moins qu'ils n'aient assez d'expérience avec la buspirone pour savoir qu'ils ne subiront pas d'effets défavorables.

Interactions importantes

Alcool

Au cours d'études en laboratoire menées chez des volontaires en bonne santé, la buspirone, administrée à des doses atteignant jusqu'à 20 mg, n'a pas accentué les effets de quantités relativement faibles d'alcool sur les fonctions psychomotrices. Toutefois, on a noté un amoindrissement de la satisfaction ou une dysphorie lors de l'association d'alcool et d'une dose unique de 20 mg de buspirone. En l'absence de données pertinentes relatives à l'utilisation concomitante de doses plus élevées de buspirone et d'alcool, il serait important d'indiquer aux patients de ne pas boire d'alcool au cours du traitement par la buspirone.

Aliments

Les aliments peuvent diminuer l'ampleur de la clearance présystémique de la buspirone.

Inhibiteurs de la monoamine oxydase

L'utilisation concomitante d'un inhibiteur de la MAO et de la buspirone a été reliée à une élévation de la tension artérielle. L'association de ces médicaments n'est donc pas recommandée (voir MISES EN GARDE).

Amitriptyline

Dans une étude menée chez des volontaires en bonne santé, on n'a noté aucune interaction entre la buspirone et l'amitriptyline.

Halopéridol

Dans une autre étude menée chez des sujets en bonne santé, l'administration concomitante de buspirone et d'halopéridol a provoqué une augmentation de la concentration sérique d'halopéridol. La signification clinique de ce phénomène n'a pas été éclaircie.

Trazodone

Une étude semblerait indiquer que l'utilisation concomitante de la trazodone et de la buspirone aurait élevé de 3 à 6 fois les concentrations d'ALT chez quelques patients. Une autre étude visant à démontrer ces résultats n'a révélé aucun effet interactif sur les transaminases hépatiques.

L'administration concomitante de la buspirone avec d'autres médicaments agissant sur le SNC devrait être envisagée avec prudence (voir PRÉCAUTIONS).

Liaison aux protéines

La buspirone ne déloge pas les agents fortement liés aux protéines sériques comme la phénytoïne, le propranolol et la warfarine. Toutefois, on a signalé, dans de rares cas, un temps de Quick prolongé

lorsque la buspirone a été ajoutée à un traitement par la warfarine. *In vitro*, la buspirone peut déloger les agents moins liés aux protéines comme la digoxine. La signification clinique de ce phénomène demeure inconnue.

Les concentrations thérapeutiques d'aspirine, de désipramine, de diazépam, de flurazépam, d'ibuprofène, de propranolol, de thioridazine et de tolbutamide n'ont eu qu'un effet limité sur l'ampleur de la liaison de la buspirone aux protéines plasmatiques.

ISRS

En général, on n'a signalé aucun problème important d'innocuité lors de l'administration concomitante de la buspirone et d'un inhibiteur spécifique du recaptage de la sérotonine. On a rarement signalé la manifestation de convulsions chez les patients recevant cette association de médicaments.

Diazépam

Après l'ajout de la buspirone au traitement par le diazépam, on n'a observé aucune différence statistiquement significative des paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre (C_{max} , ASC et C_{min}) pour le diazépam, mais on a noté des augmentations d'environ 15 % pour le nordiazépam. On a également observé des effets cliniques indésirables légers (étourdissements, céphalées et nausées).

Interactions possibles avec des médicaments qui inhibent le cytochrome P450 3A4 (CYP3A4)

On a montré que la buspirone est métabolisée *in vitro* par le CYP3A4, ce qui est conforme à l'interaction observée entre la buspirone et l'érythromycine, l'itraconazole ou la néfazodone, des médicaments qui inhibent cette isozyme. Par conséquent, lorsqu'on administre la buspirone en même temps qu'un inhibiteur puissant du CYP3A4, on recommande d'administrer une faible dose de buspirone. Les adaptations posologiques ultérieures de l'un ou l'autre de ces médicaments devraient être fondées sur la réponse clinique.

Néfazodone

L'administration concomitante de buspirone (2,5 ou 5 mg, 2 fois par jour) et de néfazodone (250 mg, 2 fois par jour) à des volontaires en bonne santé a entraîné des augmentations marquées des concentrations plasmatiques de buspirone (élévations jusqu'à 20 fois de la C_{max} et jusqu'à 50 fois de l'ASC) et des réductions statistiquement significatives (environ 50 %) des concentrations plasmatiques du métabolite de la buspirone, la 1-pyrimidinylpipérazine. Lors de l'administration de doses de 5 mg de buspirone, 2 fois par jour, on a observé de faibles élévations de l'ASC pour la néfazodone (23 %) et ses métabolites, l'hydroxynéfazodone (HO-NEF) (17 %) et la méta-chlorophénylpipérazine (mCPP) (9 %). On a noté de faibles élévations de la C_{max} pour la néfazodone (8 %) et son métabolite HO-NEF (11 %).

Le dossier des effets indésirables des sujets recevant la buspirone à 2,5 mg, 2 fois par jour, et la néfazodone à 250 mg, 2 fois par jour, a été similaire à celui des sujets recevant l'un de ces médicaments en monothérapie. Les sujets ayant reçu la buspirone à 5 mg, 2 fois par jour, et la néfazodone à 250 mg, 2 fois par jour, ont manifesté des effets indésirables tels que sensation de tête légère, asthénie, étourdissements et somnolence. On recommande que la dose de buspirone soit réduite lorsqu'elle est administrée en même temps que la néfazodone. Les adaptations posologiques ultérieures de l'un ou l'autre de ces médicaments devraient être fondées sur la réponse clinique.

Érythromycine

L'administration concomitante de buspirone (10 mg, en une seule dose) et d'érythromycine (1,5 g par jour, pendant 4 jours) à des volontaires en bonne santé a entraîné des élévations des concentrations plasmatiques de buspirone (C_{\max} et ASC, 5 et 6 fois plus élevées, respectivement). Ces interactions pharmacocinétiques ont été accompagnées d'une incidence accrue d'épisodes indésirables attribuables à la buspirone. Si la buspirone et l'érythromycine doivent être administrées en association, on recommande d'utiliser une faible dose de buspirone (par exemple, 2,5 mg, 2 fois par jour). Les adaptations posologiques ultérieures de l'un ou l'autre de ces médicaments devraient être fondées sur la réponse clinique.

Itraconazole

L'administration concomitante de buspirone (10 mg, en une seule dose) et d'itraconazole (200 mg par jour, pendant 4 jours) à des volontaires en bonne santé a entraîné des élévations des concentrations plasmatiques de buspirone (C_{\max} et ASC, 13 et 19 fois plus élevées, respectivement). Ces interactions pharmacocinétiques ont été accompagnées d'une incidence accrue d'épisodes indésirables attribuables à la buspirone. Si la buspirone et l'itraconazole doivent être administrés en association, on recommande d'utiliser une faible dose de buspirone (par exemple, 2,5 mg, une fois par jour). Les adaptations posologiques ultérieures de l'un ou l'autre de ces médicaments devraient être fondées sur la réponse clinique.

Diltiazem

Lors d'une étude menée chez neuf volontaires en bonne santé, l'administration de buspirone (10 mg, en une seule dose) et de diltiazem (60 mg, 3 fois par jour) a entraîné des élévations des concentrations plasmatiques de buspirone. L'ASC et la C_{\max} de la buspirone ont augmenté de 5,3 fois et de 4 fois, respectivement. Lors de l'administration concomitante de la buspirone et du diltiazem, il est possible que les effets et la toxicité de la buspirone soient accrus. Les adaptations posologiques ultérieures de l'un ou l'autre de ces médicaments devraient être fondées sur la réponse clinique.

Vérapamil

Lors d'une étude menée chez neuf volontaires en bonne santé, l'administration de buspirone (10 mg, en une seule dose) et de vérapamil (80 mg, 3 fois par jour) a entraîné des élévations des concentrations plasmatiques de buspirone. L'ASC et la C_{\max} de la buspirone ont augmenté de 3,4 fois. Lors de l'administration concomitante de la buspirone et du vérapamil, il est possible que les effets et la toxicité de la buspirone soient accrus. Les adaptations posologiques ultérieures de l'un ou l'autre de ces médicaments devraient être fondées sur la réponse clinique.

Rifampicine

Lors d'une étude menée chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de BuSpar (30 mg, en une seule dose) et de rifampicine (600 mg par jour, pendant 5 jours) a entraîné une diminution des concentrations plasmatiques (diminution de 83,7 % de la C_{\max} et de 89,6 % de l'ASC) et des effets pharmacodynamiques de la buspirone.

Jus de pamplemousse

Lors d'une étude menée chez des volontaires en bonne santé, l'administration concomitante de BuSpar (10 mg, en une seule dose) et de jus de pamplemousse à concentration double (200 mL, à concentration

double, 3 fois par jour, pendant 2 jours) a entraîné une élévation des concentrations plasmatiques de buspirone (élévation de la C_{max} de 4,3 fois et de l'ASC, de 9,2 fois). On devrait conseiller aux patients recevant la buspirone de ne pas consommer de grandes quantités de jus de pamplemousse.

Autres inhibiteurs et inducteurs du CYP3A4

Les substances qui inhibent le CYP3A4, telles que le kétoconazole ou le ritonavir, peuvent inhiber le métabolisme de la buspirone et élever les concentrations plasmatiques de la buspirone, tandis que les substances qui activent le CYP3A4, comme la dexaméthasone ou certains anticonvulsivants (phénytoïne, phénobarbital, carbamazépine), peuvent augmenter la vitesse du métabolisme de la buspirone. Par conséquent, lorsqu'on administre un puissant inhibiteur du CYP3A4, on recommande d'utiliser avec prudence une faible dose de buspirone. Lorsqu'on administre en même temps que la buspirone un puissant inducteur du CYP3A4, il peut s'avérer nécessaire d'adapter la posologie de la buspirone pour maintenir l'effet anxiolytique de cette dernière.

Cimétidine

On a observé que l'administration concomitante de buspirone et de cimétidine augmente de 40 % la C_{max} et double le T_{max} de la buspirone, mais exerce un effet minime sur l'ASC de la buspirone.

Épreuves de laboratoire

À ce jour, la buspirone n'a modifié aucun résultat des épreuves de laboratoire courantes.

Pharmacodépendance

Les études préliminaires menées chez l'humain et chez l'animal permettent de présumer que l'administration de la buspirone ne s'accompagne pas, dans une large mesure, d'un risque de dépendance physique ou psychologique; seule l'expérience clinique à long terme fournira des résultats concluants à ce sujet. D'ici là, les médecins devraient soigneusement étudier le dossier des patients en regard d'antécédents d'abus de médicaments et, s'il y a lieu, surveiller étroitement l'apparition de tout signe d'emploi impropre ou abusif de la buspirone.

Insuffisance hépatique ou rénale

La buspirone étant métabolisée par le foie et excrétée par les reins, on doit l'utiliser avec prudence chez les patients ayant des antécédents d'insuffisance hépatique ou rénale. Elle est contre-indiquée chez les patients souffrant d'une insuffisance hépatique ou rénale grave.

Enfants

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

Personnes âgées

La buspirone n'a pas systématiquement fait l'objet d'études chez les personnes âgées. Même si quelques études cliniques et pharmacocinétiques laissent supposer que la buspirone agit de la même façon chez les personnes âgées que chez celles des autres groupes d'âge, il existe peu de données à ce sujet à des doses quotidiennes dépassant 30 mg. Il est donc recommandé de limiter, chez les personnes âgées, la dose quotidienne de buspirone à 30 mg pendant quatre semaines, au plus.

Effets neuro-endocriniens

Des doses uniques de 30 mg ou plus de buspirone ont entraîné une élévation marquée des concentrations de prolactine plasmatique et de l'hormone de croissance chez des volontaires en bonne santé. À des doses inférieures, aucun de ces effets n'a été observé. De telles augmentations n'ont pas été notées dans une autre étude lors de laquelle on a administré la buspirone en doses fractionnées (10 mg, trois fois par jour) pendant 28 jours.

Toxicité à long terme

La buspirone peut se lier aux récepteurs centraux de la sérotonine et de la dopamine. Le phénomène a engendré des préoccupations quant à l'éventualité de dérèglements neurologiques aigus ou chroniques d'origine dopaminergique (par exemple, dystonie, pseudoparkinsonisme, acathisie et dyskinésie tardive). L'expérience clinique tirée d'études contrôlées n'a pas révélé d'activité marquée apparentée à celle des neuroleptiques; toutefois, un syndrome d'agitation a été observé chez un petit nombre de patients peu après le début du traitement par la buspirone. On peut tenter d'expliquer ce syndrome de plusieurs façons, notamment par une augmentation de l'activité noradrénergique centrale attribuable à la buspirone ou à des effets dopaminergiques (c'est-à-dire, acathisie). Quoiqu'il en soit, toute explication demeure encore partielle à ce point-ci. Puisqu'on ne connaît pas complètement son mécanisme d'action, la toxicité à long terme de la buspirone sur le SNC ou sur d'autres systèmes ou appareils ne peut être anticipée.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

Effets courants

Les réactions indésirables de la buspirone, si elles se manifestent, surviennent en général au début du traitement et disparaissent habituellement avec le temps ou lorsque la dose est réduite.

Lorsqu'on a comparé des patients recevant la buspirone à ceux recevant un placebo, seules les réactions indésirables suivantes se sont manifestées à une fréquence plus marquée ($p < 0,10$) chez le groupe prenant la buspirone : étourdissements, céphalées, nervosité, sensation de tête légère, nausées, excitation, transpiration, moiteur.

Réactions liées à l'abandon du traitement

Lors d'études cliniques contrôlées portant sur l'efficacité de la buspirone, environ 10 % des 2 200 patients souffrant d'anxiété ont dû abandonner le traitement à cause d'un effet indésirable. Les réactions le plus couramment associées à l'arrêt du traitement incluent : les troubles touchant le SNC (3,4 %), surtout des étourdissements, l'insomnie, la nervosité, la somnolence et la sensation de tête légère; les troubles gastro-intestinaux (1,2 %), surtout des nausées; et les troubles divers (1,1 %), surtout des céphalées et la fatigue.

Incidence lors des études cliniques

Les effets indésirables signalés chez environ 3 000 sujets ayant participé aux études effectuées avant la mise en marché sont mentionnés ci-dessous par appareil ou système. Les effets indésirables considérés comme fréquents sont ceux qui se manifestent chez au moins 1 patient sur 100. Les effets indésirables considérés comme peu fréquents sont ceux qui se manifestent chez moins de 1 patient sur 100, mais chez plus de 1 patient sur 1 000, et ceux qui sont rares se manifestent chez moins de 1 patient sur 1 000. En raison de l'absence de témoins appropriés dans certaines des études, il est impossible d'établir un lien de

cause à effet avec BuSpar (chlorhydrate de buspirone).

Système nerveux central

Fréquents : étourdissements, céphalées, somnolence, sensation de tête légère, insomnie, fatigue, nervosité, diminution de la capacité de concentration et troubles de la pensée, excitation, dépression, confusion, cauchemars et rêves d'apparence réelle, colère et hostilité.

Peu fréquents : dépersonnalisation, intolérance au bruit, euphorie et exaltation, dissociation, peur, perte d'intérêt, dysphorie, hallucinations, convulsions, idées suicidaires.

Rares : difficulté d'élocution, claustrophobie, intolérance au froid, stupeur, psychose.

Système neurologique

Fréquents : paresthésie, faiblesse, incoordination, tremblements, engourdissements.

Peu fréquents : crampes et spasmes musculaires, raideur musculaire, mouvements involontaires, acathisie, ralentissement du temps de réaction.

Rares : fourmillement dans les membres, raideur de la nuque, rigidité de la mâchoire.

Système nerveux autonome

Fréquents : xérostomie, transpiration ou moiteur, vue brouillée, constipation.

Peu fréquents : mictions fréquentes, rétention urinaire, brûlures mictionnelles, bouffées vasomotrices.

Appareil cardiovasculaire

Fréquents : tachycardie et palpitations, douleurs thoraciques.

Peu fréquents : syncope, hypotension, hypertension.

Rares : insuffisance cardiaque, accident vasculaire cérébral, infarctus du myocarde, cardiomyopathie, bradycardie, modifications de l'ÉCG.

Tractus gastro-intestinal

Fréquents : nausées, douleurs gastro-intestinales, diarrhée, vomissements.

Peu fréquents : flatulence, augmentation de l'appétit, anorexie, hypersalivation, saignement rectal, côlon irritable.

Rares : langue brûlante.

Appareil respiratoire

Fréquents : congestion nasale.

Peu fréquents : essoufflement, congestion thoracique, hyperventilation.

Rares : épistaxis.

Système endocrinien

Peu fréquents : diminution ou augmentation de la libido, gain ou perte de poids, irrégularité menstruelle ou métrorragie.

Rares : retard de l'éjaculation, impuissance, galactorrhée, aménorrhée, dérèglement thyroïdien.

Allergies ou toxicités

Fréquents : éruption cutanée, mal de gorge.

Peu fréquents : œdème et œdème du visage, prurit, frissons et fièvre.

Rares : photophobie, érythème, symptômes apparentés à la grippe.

Anomalies des épreuves de laboratoire

Peu fréquents : augmentation des enzymes hépatiques.

Rares : éosinophilie, leucopénie, thrombocytopénie.

Autres

Fréquents : acouphènes, douleurs musculaires, céphalées.

Peu fréquents : rougeurs et démangeaisons aux yeux, altération du goût ou de l'odorat, sensation de bruit sourd dans la tête, malaises, tendance aux contusions, sécheresse de la peau, arthralgie, ampoules, alopecie.

Rares : acné, amincissement des ongles, irritation des yeux, anomalie de l'oreille interne, pression oculaire, nycturie, énurésie, hoquet, extinction de la voix, abus d'alcool.

EXPÉRIENCE APRÈS LA COMMERCIALISATION

Bien que les circonstances et la durée du traitement varient énormément et que l'on ne puisse pas toujours établir un lien de cause à effet, on a signalé les réactions indésirables suivantes dans de rares cas (moins de 1 sur 10 000) :

Organisme entier : réactions allergiques dont l'urticaire, les ecchymoses et l'angio-œdème.

Système nerveux central, réactions neurologiques : symptômes extrapyramidaux, y compris la dyskinésie (aiguë et tardive), les réactions dystoniques et la rigidité pallidale; la dépersonnalisation; la labilité émotionnelle; les hallucinations; la psychose; l'ataxie, les convulsions, les troubles passagers de la mémoire, le syndrome sérotoninergique, étourdissements, parkinsonisme, acathésie, syndrome des jambes sans repos, agitation.

Autres : syncope, vision canalaire, rétention urinaire et galactorrhée chez la femme.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE**Symptômes**

Au cours d'études cliniques pharmacologiques, des volontaires en bonne santé, de sexe masculin, ont reçu des doses de BuSpar (chlorhydrate de buspirone) atteignant jusqu'à 400 mg par jour. À l'approche de cette dose, voici les symptômes qui se sont manifestés, par ordre décroissant de fréquence : somnolence, ataxie, nausées et vomissements, étourdissements, sensation de moiteur, difficulté à réfléchir, sensation d'exaltation, impatience, douleurs gastriques, céphalées, démangeaisons, myosis, hypotension, tremblements, incoordination, insomnie et hallucinations. Les étourdissements, les nausées et les vomissements ont été les effets les plus fréquents chez des psychotiques en phase aiguë ayant participé à l'étude d'un éventail posologique atteignant 2 400 mg par jour. L'un de ces patients a présenté des symptômes extrapyramidaux à une dose de 600 mg par jour.

Traitement

Il n'existe aucun antidote particulier pour la buspirone. On doit donc administrer un traitement symptomatique et de soutien. Tout surdosage soupçonné dicte l'hospitalisation du patient et un lavage gastrique dans les plus brefs délais. Comme dans tous les cas de surdosage, il faut surveiller la respiration, le pouls et la tension artérielle; si le surdosage est intentionnel, il faut d'emblée soupçonner l'ingestion de plus de un agent, comme dans tous les cas de surdosage. Chez six patients anuriques, l'hémodialyse n'a pas modifié la pharmacocinétique de la buspirone ni diminué sa clearance. L'hémodialyse élimine partiellement le métabolite de la buspirone.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

La posologie de BuSpar (chlorhydrate de buspirone) doit être adaptée selon la tolérance et la réponse du patient.

La posologie initiale recommandée est de 5 mg, deux ou trois fois par jour; elle peut, selon les besoins du patient, être majorée par paliers de 5 mg, tous les deux ou trois jours, jusqu'à 45 mg par jour, en prises fractionnées. La dose thérapeutique habituelle est de 20 à 30 mg par jour, en deux ou trois prises.

Personnes âgées

Les quelques données pharmacocinétiques et cliniques n'ont montré aucune différence entre les effets de la buspirone chez les patients âgés et les volontaires adultes en bonne santé. Toutefois, jusqu'à l'obtention de données plus exhaustives chez les personnes âgées, il est recommandé de ne pas dépasser 30 mg par jour, pendant un maximum de quatre semaines.

REMARQUE : L'administration de la buspirone dans les cas d'insuffisance hépatique ou rénale exige une surveillance étroite ainsi qu'une adaptation posologique appropriée.

PRÉSENTATION

BuSpar (chlorhydrate de buspirone) à 10 mg est présenté sous forme de comprimés blancs, rectangulaires, biconvexes, en forme d'oreiller, portant d'un côté une rainure interrompue, « 10 » et BL, et de l'autre, BuSpar en relief.

Les comprimés BuSpar à 10 mg sont présentés en flacons de 100 comprimés.

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

I. INGRÉDIENT ACTIF

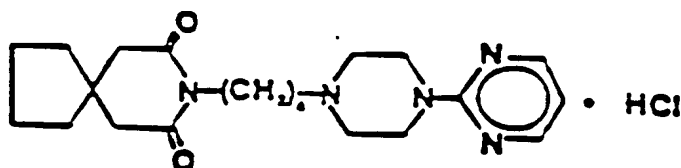
Nom déposé : BuSpar

Nom propre : Chlorhydrate de buspirone

Nom chimique : Chlorhydrate de 8-(4-[4-(2-pyrimidinyl)-1-pipérazinyl]butyl)-8-azaspiro
[4.5]-décane-7,9 dione

Formule empirique : $C_{21}H_{31}N_5O_2HCl$

Formule développée :



Poids moléculaire : 422,0

Description : Le chlorhydrate de buspirone est une poudre cristalline blanche très hydrosoluble.

II. COMPOSITION

Outre l'ingrédient actif (chlorhydrate de buspirone), un comprimé renferme les ingrédients suivants : lactose anhydre, carboxyméthylsodique amylicé, cellulose microcristalline, dioxyde de silicium colloïdal et stéarate de magnésium.

III. ENTREPOSAGE

Conserver à la température ambiante . Protéger de la lumière.

PHARMACOLOGIE

La buspirone est un agent aux propriétés chimiques inédites. Son dossier pharmacologique se distingue de celui des psychotropes présentement sur le marché, même si plusieurs de ses propriétés pharmacologiques sont les mêmes que celles des benzodiazépines et des neuroleptiques.

La buspirone, tout comme les benzodiazépines, est active lors des tests de situations conflictuelles de Geller et Vogel au cours desquels elle atténue les comportements supprimés par la punition. Durant ces tests, des doses aussi faibles que 0,5 mg/kg, administrées par voie orale à des rats et par voie sous-cutanée à des singes cynomolgus, se sont révélées actives. Toutefois, le Ro 15-1788, l'antagoniste des benzodiazépines, n'a eu aucun effet sur l'augmentation de la réponse comportementale provoquée par la buspirone alors qu'il contrait la réponse déclenchée par les benzodiazépines. À des doses légèrement plus élevées, la buspirone a inhibé le comportement agressif induit par un choc électrique à la patte chez la souris, et a eu un effet apaisant chez le singe rhésus agressif : il s'agit là de deux effets caractéristiques des benzodiazépines. Par contre, la buspirone ne s'est pas révélée être un antagoniste dans le cas de convulsions induites par électrochocs ou par agents chimiques (pentylène-tétrazol, bicuculline, strychnine, picrotoxine); elle est dotée en outre d'un effet sédatif minimal et exerce une action myorelaxante minimale.

À l'instar des neuroleptiques, la buspirone a diminué les comportements d'évitement conditionnés, et ce, à une dose minimale efficace d'environ 1 mg/kg. À des doses légèrement plus élevées, la buspirone a offert une protection contre la toxicité induite par les amphétamines chez les souris groupées et elle a agi comme antagoniste dans le cas de vomissements provoqués par l'apomorphine chez le chien. La buspirone administrée par voie intraveineuse (1,25 µg/kg) a augmenté la rapidité de l'influx des neurones dopaminergiques dans la zona compacta du locus niger et dans la calotte ventrale. Dans ces conditions, la buspirone a été aussi puissante que l'halopéridol. Administrée par ionophorèse, la buspirone a eu peu d'effets comme tel, mais elle a bloqué l'effet inhibiteur de la dopamine ou du GABA sur les cellules dopaminergiques. Les neuroleptiques classiques agissent seulement au niveau des réponses à la dopamine. La buspirone a provoqué en plus une augmentation, reliée à la dose, des concentrations plasmatiques de prolactine chez le rat (la dose efficace minimale étant d'environ 0,5 mg/kg). Elle a aussi bloqué l'effet inhibiteur de la dopamine sur la sécrétion de prolactine.

Contrairement aux neuroleptiques, la buspirone n'a pas provoqué de catalepsie à des doses allant jusqu'à 200 mg/kg et n'a pas accru la densité des sites de liaison du ³H-spiropéridol en administration prolongée.

Des études neurochimiques, effectuées *in vitro*, ont révélé qu'il n'y a essentiellement pas d'interaction entre la buspirone au niveau du complexe récepteur des benzodiazépines et du GABA. En effet, la buspirone n'a démontré d'affinité ni pour les sites de liaison de la ³H-benzodiazépine (CI₅₀ > 100 µM), ni pour ceux du GABA.

En outre, en présence du GABA ou d'agonistes du GABA, l'affinité des récepteurs pour les benzodiazépines a augmenté; la buspirone n'a donc eu aucun effet marqué sur la densité ou l'affinité des récepteurs à des concentrations allant de 0,1 à 100 µM. La liaison à un radioligand ionophore de forte affinité pour les chlorures est aussi demeurée inchangée. Toutefois, la buspirone a favorisé, *in vitro*, la liaison du ³H-diazépam dans le cortex et le cervelet, contrairement à ce qui est normalement observé avec presque toutes les benzodiazépines.

La buspirone, à l'instar des neuroleptiques, a inhibé la liaison du ³H-spiéronone et celle de la ³H-n-propyl-apomorphine (CI₅₀ d'environ 150 nM). De plus, une augmentation marquée des concentrations d'acide homovanillique striatal et d'adénylate-cyclase stimulée par la dopamine a montré que la buspirone stimule le taux de synthèse et de renouvellement de la dopamine à des doses de 5 et 10 mg/kg. Toutefois, la buspirone a faiblement inhibé l'adénylate-cyclase stimulée par la dopamine.

D'après des expériences effectuées *in vitro*, la buspirone a eu peu ou pas d'affinité pour les récepteurs corticaux de la 5-HT₁ et de la 5-HT₂, même si elle s'est liée aux récepteurs hippocampiques de la 5-HT₁ (CI₅₀ d'environ 95 nM). Plus récemment, la buspirone a été reconnue comme un agoniste des récepteurs de la 5-HT_{1A}. Il résulte de cette interaction une atténuation de la neurotransmission sérotoninergique attribuable à une diminution de la synthèse et de la sécrétion de la sérotonine.

La buspirone a été inactive à tous les autres sites récepteurs étudiés incluant les récepteurs adrénergiques α₁, α₂ et β, les récepteurs de l'adénosine A₁ et A₂, les récepteurs cholinergiques muscariniques, les récepteurs H₁ et H₂ de l'histamine, les récepteurs opiacés et ceux de la glycine et du glutamate. La buspirone n'a pas inhibé le recaptage neuronal de la dopamine, de la norépinéphrine et de la 5-HT. L'administration prolongée de la buspirone n'a pas modifié la densité des récepteurs aux sites de liaison α₁, α₂, β ou 5-HT₂.

D'après des expériences effectuées chez les animaux, le potentiel d'abus et de dépendance semble minimal avec la buspirone. Des singes entraînés à une auto-administration de cocaïne n'ont pas fait de même avec la buspirone. Chez la souris, elle n'a pas inhibé les convulsions induites par le retrait du phénobarbital administré de façon prolongée, elle n'a pas causé non plus de perte de poids après la cessation brusque

d'une administration répétée du médicament. Au contraire de l'oxazépam ou du pentobarbital, la buspirone n'exerce pas de stimulus discriminatif.

La buspirone subit un métabolisme important et moins de 1 % de la dose orale est excrétée inchangée. Les principaux métabolites de la buspirone sont la 5-hydroxybuspirone, fondamentalement inactive du point de vue pharmacologique, et ses dérivés oxydés, et la 1-pyrimidinylpipérazine (1-PP), résultat d'une désalkylation oxydative. La 1-PP est un métabolite actif; elle possède une activité anticonflictuelle et, contrairement à la buspirone, elle est très active au niveau des récepteurs α_2 adrénergiques centraux (CI_{50} d'environ 25 nM), mais est pratiquement inactive au niveau des autres sites de liaison.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Espèce	Sexe	Voie d'administration	DL ₅₀ (intervalle de confiance de 95 %) mg/kg
Rat (adulte)	M	Orale	265 (174 - 404)
Rat (adulte)	M et F	Orale	196 (152 - 252)
Rat (nouveau-né)	M et F	Orale	415 (332 - 520)
Souris	M	Orale	655 (529 - 811)
Chien	M et F	Orale	586 (371 - 925)
Singe	M et F	Orale	356 (302 - 420)
Rat (adulte)	M et F	Intrapéritonéale	136 (122 - 152)
Souris	M	Intrapéritonéale	164 (145 - 185)
Souris	M	Intraveineuse	73,3 (66,6 - 80,6)
Singe	M et F	Intraveineuse	54,3 (47,6 - 61,9)
Chien	F	Perfusion intraveineuse	125,3 (dose létale la plus faible, 80 mg/kg/h, perfusée à 30,8 mL/h)

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

Lors du test de perfusion intraveineuse chez le chien, une dose de 10 mg/kg/h (59 mg/kg en tout) a provoqué une hausse de la tension artérielle, de même qu'un léger prolongement du segment ST à l'ÉCG. Des taux de perfusion de 40 et de 80 mg/kg/h ont engendré une augmentation de la fréquence cardiaque et de l'amplitude de l'onde T. Les animaux ayant reçu les plus fortes doses sont morts à la suite de convulsions.

Toxicité subaiguë

Chien

Une étude de deux semaines, visant à approfondir l'effet de la buspirone à diverses doses, a été menée chez trois groupes de chiens formés chacun d'un mâle et d'une femelle ayant reçu des doses de 73, de 110 et de 146 mg/kg de médicament par voie orale, immédiatement après le repas. Au 5^e jour, les deux chiens ayant reçu la plus forte dose sont morts, à la suite de convulsions. Le mâle ayant reçu la dose intermédiaire est mort le 11^e jour, probablement en raison d'une dilatation aiguë de l'estomac. À l'autopsie de ces trois chiens, on a noté une rubéfaction de la tunique muqueuse de l'estomac.

Rat

Au cours d'une étude de trois mois, des groupes composés de 15 mâles et de 15 femelles ont reçu des doses de 0, de 50, de 100 et de 200 mg/kg/jour de buspirone incorporée à leur régime alimentaire. Chez tous les groupes traités, on a observé une réduction du gain pondéral de même que des diminutions légères, mais significatives, du nombre d'érythrocytes et de la concentration sérique en protéines. Chez les animaux ayant reçu les doses intermédiaire et élevée, on a noté une diminution marquée des concentrations sériques en glucose.

Singe

Au cours d'une étude de trois mois, des groupes composés de deux mâles et de deux femelles ont reçu par gavage des doses de 0, de 37,5, de 75 et de 150 mg/kg de buspirone 3 heures après le repas. On a observé l'hypoactivité, des tremblements et la salivation chez tous les groupes traités. L'hypoactivité semblait s'accroître avec le temps. On a également signalé de la catatonie chez les singes ayant reçu la dose intermédiaire; de l'ataxie, chez les singes ayant reçu la dose élevée; et un manque de coordination généralisé qui se traduisait par une agitation continue et une incapacité de marcher ou de saisir des objets normalement chez les animaux de ces deux groupes.

Toxicité chronique

Rat

Au cours d'une étude de deux ans, on a incorporé de la buspirone à l'alimentation de quatre groupes de rats composés chacun de 70 mâles et de 70 femelles, à des doses de 0, de 48, de 80 et de 160 mg/kg/jour. La consommation alimentaire et le gain pondéral ont été réduits chez tous les animaux traités et ce, en fonction de la dose reçue. On a noté une respiration rapide, des tremblements et de la tachycardie chez tous les animaux traités; de l'hypersensibilité chez les animaux ayant reçu les doses intermédiaire et élevée; et une apparence décharnée et recourbée, de même qu'un écoulement nasal rouge ou mucoïde chez les animaux ayant reçu la dose élevée. Les résultats de l'autopsie ont révélé une incidence d'histiocytose pulmonaire reliée à la dose reçue et une certaine réduction du poids des organes.

Souris

Une étude d'une durée de 78 semaines a été menée chez des groupes de souris composés de 65 mâles et de 65 femelles ayant reçu des doses de 0, de 50, de 100 et de 200 mg/kg/jour de buspirone incorporée à leur régime alimentaire.

Chez tous les animaux traités, la consommation d'aliments n'a pas changé, mais le gain pondéral a diminué. Les résultats de l'autopsie ont révélé une incidence accrue de dépôts amyloïdes dans les tissus des animaux ayant reçu la dose élevée, particulièrement dans les tissus rénaux, gastro-intestinaux et testiculaires des mâles. Une incidence élevée d'atrophie testiculaire focale a également été observée chez les mâles ayant reçu la dose élevée.

Singe

Une étude d'une durée de un an a été menée en deux parties chez des singes rhésus : dans un premier temps, quatre groupes de quatre mâles et de quatre femelles ont reçu la buspirone par voie orale à raison de 0, de 35, de 62 et de 110 mg/kg/jour pendant 23 jours. Puis, dans un deuxième temps, les doses ont été réduites à 25 mg/kg, une fois par jour, à 25 mg/kg, deux fois par jour et à 50 mg/kg, deux fois par jour, respectivement, et ce, pour le reste de l'étude.

Un mâle ayant reçu la dose intermédiaire, de même que quatre mâles et deux femelles ayant reçu la dose élevée sont morts assez tôt pendant l'étude (deux autres sont morts à la fin de l'étude). Une perte de poids, faible à marquée, a été observée chez certains des singes morts en cours d'étude. Avant la réduction de la dose, la sédation était modérée à la faible dose, et marquée, aux doses intermédiaire et élevée. Par la suite, des tremblements intentionnels ont été observés chez tous les animaux traités, de même qu'une sédation de faible à marquée qui variait en fonction de la dose reçue. Chez les singes ayant reçu les doses intermédiaire et élevée, on a observé l'absence de réaction aux stimuli, ainsi qu'une anorexie partielle à totale. Les singes ayant reçu la dose élevée de buspirone ont rongé les barreaux de leur cage ou se sont mordus les poignets.

Chez certains singes ayant reçu la dose intermédiaire ou élevée, les concentrations d'hémoglobine, d'hématocrite et de phosphatase alcaline étaient inférieures à celles des témoins; chez les animaux ayant reçu la dose élevée de buspirone, les concentrations sériques d'ALT et d'AST étaient légèrement plus élevées que celles des témoins, tandis que les taux de cholestérol sérique étaient inférieurs à ceux des témoins.

Les résultats de l'autopsie ont révélé des modifications du poids des organes, surtout chez les animaux ayant reçu la dose élevée. Des irritations gastro-intestinales marquées ont également été observées lors de l'examen macroscopique chez les sept singes morts au cours de l'étude. Avant leur mort, quatre d'entre eux avaient eu des diarrhées sanglantes. Un singe mâle est mort à la fin de l'étude, présentant des signes évidents de péricardite et de pleurésie. Dans cette étude, aucune modification histopathologique distincte ou constante n'a pu être reliée à l'usage de la buspirone.

Cancérogénicité

Une étude de deux ans portant sur la toxicité et le pouvoir carcinogène de la buspirone a été menée chez des rats (pour de plus amples détails, voir Toxicité chronique). Aucun lien de cause à effet n'a pu être établi entre l'usage du médicament et le taux de mortalité, l'incidence de masses palpables dans les tissus, la découverte de pathologies lors de l'examen macroscopique, le poids des organes ou les néoplasmes détectés à l'examen microscopique.

Reproduction et tératologie

Les effets éventuels de la buspirone sur la fertilité et la reproduction des rats ont été évalués en accouplant des rates traitées avec des rats non traités et vice-versa. Les rats ont reçu 9, 18 ou 36 mg/kg/jour de buspirone pendant 14 jours avant l'accouplement, et jusqu'à 21 jours après la mise bas. La seule différence observée a été le poids des ratons à la naissance et au sevrage, qui était statistiquement plus

faible chez ceux nés d'un père ou d'une mère traités à des doses de 9, de 18 ou de 36 mg/kg/jour. Ce résultat s'explique par l'effet spécialement marqué du médicament sur le poids des ratons provenant de portées plus nombreuses. Une réduction du taux de survie a également été observée chez les ratons nés de femelles ayant reçu la dose la plus élevée. La lactation était diminuée chez les femelles ayant reçu 36 mg/kg/jour de buspirone; le taux de survie des ratons était aussi diminué quand les deux géniteurs avaient été traités par la buspirone.

Aucune anomalie du squelette ou des viscères ni aucun autre résultat n'a révélé d'effets tératogènes ou embryotoxiques chez des rats ou des lapins traités pendant l'embryogenèse à des doses de 9, de 18 ou de 36 mg/kg/jour. L'administration de 36 mg/kg/jour ou moins de buspirone à des rates pendant le dernier tiers de la gestation et pendant les trois semaines suivant la mise bas n'a entraîné aucun effet néfaste sur le développement fœtal, le poids à la naissance et la croissance ou la survie par la suite.

BIBLIOGRAPHIE

A) PRÉCLINIQUE

1. Caccia, S., Conti, I., Vigano, G., Garattini, S., 1-(2-Pyrimidinyl)-piperazine as active metabolite of buspirone in man and rat, *Pharmacology*, 1986;33:46-51.
2. Dourish, C.T., Hutson, P.H., Curzon, G., Putative anxiolytics 8-OH-DPAT, buspirone and TVXQ7821 are agonists at 5-HT_{1A} autoreceptors in the raphe nuclei, *Trends Pharmacol Sci*, 1986; 7:212-214.
3. Eison, A.S., Temple, D.L., Buspirone: review of its pharmacology and current perspectives on its mechanism of action, *Am J Med*, 1986; 80(suppl. 3B):1-9.
4. Garattini, S., Caccia, S., Mennini, T., Notes on buspirone's mechanisms of action, *J Clin Psychiat*, 1982; 43:19-22.
5. Goa, K.L., Ward, A., Buspirone: A preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an anxiolytic, *Drugs*, 1986; 32:114-129.
6. Meltzer, H.Y., Simonovic, M., Fang, V.S., Gudelsky, G.A., Effect of buspirone on rat plasma prolactin levels and striatal dopamine turnover, *Psychopharmacology*, 1982;78:49-53.
7. Skolnick, P., Paul, S.M., Weissman, B.A., Preclinical pharmacology of buspirone hydrochloride, *Pharmacotherapy*, 1984; 4:308-314.
8. Riblet, L.A., Eison, A.S., Eison, M.S., Taylor, D.P., Temple, D.L., VanderMaelen, C.P., Neuropharmacology of buspirone, *Psychopathology*, 1984; 17(suppl. 3):69-78.
9. Roth, R.H., Bunney, B.S., Buspirone: Examination of effects on dopamine autoreceptors and neuronal activity, Rapport présenté à la Division pharmaceutique Mead Johnson, novembre 1981, données en dossier chez le fabricant.

B) CLINIQUE

1. Bond, A., The psychological effects of buspirone, *Br J Clin Pract (suppl. d'un symp.)* 1985; 38:83-90.
2. Cohn, J.B., Wilcox, C.S., Low-sedation potential of buspirone compared with alprazolam and lorazepam in the treatment of anxious patients: A double-blind study, *J Clin Psychiat*, 1986; 47(8): 409-412.
3. Cohn, J.B., Wilcox, C.S., Meltzer, H.Y., Neuroendocrine effects of buspirone in patients with generalized anxiety disorder, *Amer J Med*, 1986; 80(suppl. 3B):36-40.
4. Cole, J.O., Orzack, M.M., Beake, B., Bird, M., Bar Tel, Y., Assessment of the abuse liability of buspirone in recreational sedative users, *J Clin Psychiat*, 1982; 43:12 (sect. 2) 69-75.

5. Dommissie, C.S., DeVane, C.L., Buspirone: A new type of anxiolytic, *Drug Intell Clin Pharm*, 1985; 19:624-628.
6. Erwin, C.W., Linnoila, M., Hartwell, J., Erwin, A., Guthrie, S., Effects of buspirone and diazepam, alone and in combination with alcohol, on skilled performance and evoked potentials, *J Clin Psychopharmacol*, 1986; 6(4):199-209.
7. Gammans, R.E., Bullen, W.W., Briner, L., LaBudde, J.A., The effects of buspirone binding of digoxin, dilantin propranolol, and warfarin to human plasma, *Fed Proc*, 1985; 44:1123.
8. Gammans, R.L., Mayol, R.F., Mackenthun, A.V., Soyka, L.F., The relationship between buspirone bioavailability and dose in healthy subjects, *Biopharm Drug Dispos*, 1985; 6(2):139-145.
9. Gammans, R.E., Mayol, R.F., LaBudde, J.A., Metabolism and disposition of buspirone, *Am J Med*, 1986; 80(suppl. 3B):41-51.
10. Gammans, R.E., Westrick, M.L., Shea, J.P., Mayol, R.F., LaBudde, J.A., Pharmacokinetics of Buspirone in Elderly Subjects, *J Clin Pharmacol*, 1989; 29(1):72-78.
11. Gammans, R.E., Stringfellow, J.C., Hvizdos, A.J., Seidehamel, R.J., Cohn, J.B., Wilcox, C.S., Fabre, L.F., Pecknold, J.C., Smith, W.T. et Rickels, K., Use of Buspirone in Patients with Generalized Anxiety Disorder Coexisting Depressive Symptoms. A Meta-Analysis of Eight Randomized, Controlled Studies, *Neuropsychobiology*, 1992; 25:193-201.
12. Goldberg, H.L., Finnerty, R., Comparison of buspirone in two separate studies, *J Clin Psychiat*, 1982; 43:12(sect. 2): 87-91.
13. Griffith, J.D., Jasinski, D.R., Casten, G.P., McKinney, G.R., Investigation of the abuse liability of buspirone in alcohol-dependent patients, *Am J Med*, 1986; 80 (suppl. 3B):30-35.
14. Jacobson, A.F., Dominguez, R.A., Goldstein, B.J., Steinbook, R.M., Comparison of buspirone and diazepam in generalized anxiety disorder, *Pharmacotherapy*, 1985; 5(5):290-296.
15. Kivisto, K.T., Lamberg, T.S., Kantola, T. et Neuvonen, P.J., Plasma buspirone concentrations are greatly increased by erythromycin and itraconazole, *Clin Pharmacol Ther*, 1997;62:348-354.
16. Lamberg, T.S., Kivisto, K.T. et Neuvonen, P.J., Effects of verapamil and diltiazem on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of buspirone, *Clin Pharmacol Ther*, 1998;64:640-645.
17. Lamberg, T.S., Kivisto, K.T. et Neuvonen, P.J., Concentrations and effects of buspirone are considerably reduced by rifampicin, *Br J Clin Pharmacol*, 1998;45:381-385.
18. Lader, M., Olajide, D., A comparison of buspirone and placebo in relieving benzodiazepine withdrawal symptoms, *J Clin Psychopharmacol*, 1987; 7(1):11-15.
19. Lilja, J.J., Kivisto, K.T. et Backman, J.T. et coll., Grapefruit juice substantially increases plasma concentrations of Buspirone, *Clin Pharmacol Ther*, 1998;64:655-660.

20. Mattila, M., Seppala, T., Mattila, M.J., Combined effects of buspirone and diazepam on objective and subjective tests of performance in healthy volunteers, *Clin Pharmacol Ther*, 1986; 40:620-626.
21. Meltzer, H.Y., Fleming, R., Robertson, A., The effect of buspirone on prolactin and growth hormone secretion in man, *Arch Gen Psychiat*, 1983; 40:1099-1102.
22. Moskowitz, H., Smiley, A., Effects of chronically administered buspirone and diazepam on driving-related skills performance, *J Clin Psychiat*, 1982; 43:12 (sect. 2) 45-55.
23. Napoliello, M.J., An interim multicentre report on 677 anxious geriatric out-patients treated with buspirone, *Br J Clin Pract*, 1986; 40(2):71-73.
24. Newton, R.E., Marynycz, J.D., Alderdice, M.T., Napoliello, M.J., Review of the side-effect profile of buspirone, *Am J Med*, 1986; 80 (suppl. 3B):17-21.
25. Olajide, D., Lader, M., A comparison of buspirone, diazepam and placebo in patients with chronic anxiety states, *J Clin Psychopharmacol*, 1987; 7:148-152.
26. Pecknold, C.J., Familamiri, P., Chang, H., Wilson, R., Alarcia, J., McClure, J., Buspirone: Anxiolytic?, *Prog Neuro-Psychopharmacol & Biol Psychiatr*, 1985; 9(5/6):639-642.
27. Perry, P.J., Assessment of addiction liability of benzodiazepines and buspirone, *Drug Intell Clin Pharm*, 1985; 19(9): 657-659.
28. Rickels, K., Weisman, K., Norstad, N., Singer, M., Stoltz, D., Brown, A., Danton, J., Buspirone and diazepam in anxiety: A controlled study, *J Clin Psychiat*, 1982; 43:12 (sect. 2):81-86.
29. Schweizer, E., Rickels, K., Failure of buspirone to manage benzodiazepine withdrawal, *Am J Psychiat*, 1986;143(12):1590-1592.
30. Seppala, T., Aranko, K., Mattila, M.J., Shrotriya, R.C., Effects of alcohol on buspirone and lorazepam actions, *Clin Pharmacol Ther*, 1982; 32:201-207.
31. Wheatley, D., Buspirone: Multicenter efficacy study, *J Clin Psychiat*, 1982; 43:12 (sect. 2):92-94.
32. Buspirone: A non-benzodiazepine for anxiety, *The Medical Letter on Drugs and Therapeutics*, 1986; 28(728):117-118.
33. Buspirone - a Radical Advance in the Treatment of Anxiety? *The Lancet*; (avril) 1988.