

RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE

^{T/C}**LIBRAX^{MD}**

Chlorhydrate de chlordiazépoxide et bromure de clidinium, USP
5 mg / 2.5 mg

Anxiolytique-Anticholinergique

Bausch Health, Canada Inc.
2150, boul. St-Elzéar Ouest
Laval (Québec)
H7L 4A8

Date de révision:
11 juin 2019

Numéro de la présentation : 227411

RENSEIGNEMENTS D'ORDONNANCE

^{T/C}**LIBRAX^{MD}**

Chlorhydrate de chlordiazépoxyde et bromure de clidinium, USP
5 mg / 2.5 mg

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Chlordiazépoxyde

Les benzodiazépines, telles que le chlordiazépoxyde, sont des dépresseurs du système nerveux central qui produisent, selon la dose administrée, tous les degrés de dépression, que ce soit une sédation légère, une hypnose ou un coma.

Clidinium

Les anticholinergiques, tels que le clidinium, inhibent l'activité muscarinique de l'acétylcholine sur les structures innervées par les nerfs cholinergiques postganglionnaires, ainsi que sur les muscles lisses qui répondent à l'action de l'acétylcholine mais sont dépourvus d'innervation cholinergique. Ces sites récepteurs postganglionnaires sont présents dans les cellules effectrices autonomes du muscle lisse, du muscle cardiaque, des nœuds sino-auriculaire et auriculo-ventriculaire et des glandes exocrines. Selon la dose administrée, les anticholinergiques diminuent la motilité et l'activité sécrétoire de l'appareil digestif.

Absorption

Le chlordiazépoxyde est bien absorbé par le tube digestif en 1 à 2 heures.

Le clidinium est faiblement absorbé, et de façon très irrégulière, par le tube digestif.

Liaison aux protéines

Le chlordiazépoxyde se lie fortement aux protéines (96 %).

Biotransformation

Le chlordiazépoxyde et le clidinium sont métabolisés dans le foie.

Demi-vie

La demi-vie du chlordiazépoxyde varie entre 5 et 30 heures.

Rapidité d'action

L'action du clidinium se manifeste environ 1 heure après son ingestion et dure environ 3 heures.

Élimination

Le chlordiazépoxyde est excrété dans l'urine et le clidinium est excrété dans l'urine et les selles.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Librax^{MD} (chlorhydrate de chlordiazépoxide et bromure de clidinium) est indiqué comme traitement d'appoint de l'ulcère gastro-duodéal et comme traitement du syndrome du côlon irritable (côlon irritable, colite spasmodique, colite muqueuse) et de l'entérocolite aiguë, accompagnés d'anxiété et de tension excessives.

CONTRE-INDICATIONS

Librax^{MD} (chlorhydrate de chlordiazépoxide et bromure de clidinium) est contre-indiqué dans les cas suivants :

- instabilité cardiovasculaire;
- antécédents de surconsommation de médicaments ou de pharmacodépendance (le chlordiazépoxide peut prédisposer à l'accoutumance et à la dépendance);
- glaucome à angle fermé ou prédisposition au glaucome (le clidinium pourrait avoir un effet mydriatique entraînant une élévation de la pression intra-oculaire, ce qui pourrait déclencher une attaque aiguë de glaucome à angle fermé);
- dysfonctionnement hépatique (en raison du ralentissement du métabolisme);
- hernie hiatale accompagnée d'une œsophagite par reflux (aggravation possible avec le clidinium);
- atonie intestinale chez la personne âgée ou affaiblie (obstruction possible en raison de l'effet anticholinergique / antispasmodique du clidinium);
- obstruction intestinale (exacerbation possible avec le clidinium); myasthénie grave (aggravation possible en raison de l'inhibition de l'action de l'acétylcholine);
- hypertrophie de la prostate ou rétention urinaire (accélération ou aggravation possible de la rétention urinaire en raison des effets anticholinergiques);
- colite ulcéreuse (le clidinium peut supprimer la motilité intestinale et causer une paralysie de l'iléus; il peut également accélérer ou aggraver les complications graves du syndrome colectasique);
- sensibilité au chlordiazépoxide et au clidinium, ou aux deux.

MISES EN GARDE

Il existe un risque d'augmentation rapide de la température corporelle lorsque le clidinium est administré à des patients se trouvant dans un milieu où la température ambiante est élevée, en raison de la suppression de l'activité des glandes sudoripares.

On devrait soupeser les risques et les avantages du traitement dans les cas suivants :

- glaucome à angle ouvert (le clidinium pourrait avoir un effet mydriatique entraînant une légère élévation de la pression intra-oculaire; le traitement contre le glaucome peut nécessiter un ajustement);
- hypertension (aggravation possible avec le clidinium);
- hyperthyroïdie (caractérisée par une tachycardie, pouvant être aggravée avec le clidinium);
- syndrome dépressif (aggravation possible de la dépression avec le chlordiazépoxyde);
- psychoses (survenue possible de réactions paradoxales avec le chlordiazépoxyde)
- maladie respiratoire obstructive chronique et grave (épaississement des sécrétions et gêne de l'expectoration possibles en raison des effets anticholinergiques; aggravation possible de l'insuffisance ventilatoire avec le chlordiazépoxyde);
- dysfonctionnement rénal (augmentation possible du risque d'effets secondaires en raison de la diminution de l'excrétion);
- xérostomie (réduction accrue possible du flux salivaire limité à la suite de l'emploi prolongé du clidinium);

PRÉCAUTIONS

Il est recommandé d'administrer le médicament avec prudence chez les patients affaiblis puisqu'ils peuvent présenter une sensibilité accrue au médicament.

Les patients présentant une sensibilité à d'autres benzodiazépines ou à tout alcaloïde de la belladone peuvent également présenter une sensibilité à LIBRAX^{MD}.

Grossesse / Reproduction

L'emploi de LIBRAX^{MD} (une association anticholinergique et sédatif) durant la grossesse n'est généralement par recommandé.

Chlordiazépoxyde

Le chlordiazépoxyde traverse la barrière placentaire. On a fait état d'une augmentation du risque de malformations congénitales lorsqu'il est administré durant le premier trimestre de la grossesse. L'emploi prolongé du chlordiazépoxyde durant la grossesse peut entraîner une dépendance physique se traduisant par un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. L'emploi de chlordiazépoxyde immédiatement avant l'accouchement ou pendant celui-ci peut provoquer une flaccidité chez le nouveau-né.

Clidinium

On n'a pas mené d'études adéquates de l'emploi du clidinium chez l'humain. Toutefois, les résultats d'études de reproduction menées chez le rat n'ont pas montré l'existence d'effets indésirables chez le fœtus à la suite de l'administration de clidinium.

Allaitement

Le chlordiazépoxyde ou ses métabolites peuvent être excrétés dans le lait maternel; l'emploi du médicament chez les femmes qui allaitent cause parfois une sédation chez l'enfant. Le clidinium est en mesure d'inhiber la lactation.

Emploi chez les enfants

On ne dispose d'aucune information sur le lien existant entre l'âge et l'effet du chlordiazépoxyde et du clidinium chez les enfants. Toutefois, on sait que les nourrissons et les jeunes enfants sont particulièrement sensibles aux effets toxiques des médicaments atropiniques, tels que le clidinium, et aux effets exercés sur le système nerveux central par les benzodiazépines, telles que le chlordiazépoxyde.

Emploi chez les patients âgés

L'administration de doses habituelles de chlordiazépoxyde et de clidinium peut entraîner chez les patients âgés de l'excitation, de l'agitation, de la somnolence et de la confusion.

Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets secondaires anticholinergiques du clidinium, tels que la constipation, la sécheresse de la bouche et la rétention urinaire (en particulier chez les hommes). On devrait mettre fin au traitement si ces effets secondaires surviennent, continuent ou sont graves.

On recommande également d'administrer le clidinium avec prudence aux patients âgés, en raison du risque de déclenchement d'un glaucome non diagnostiqué.

L'emploi prolongé du clidinium peut provoquer une altération grave de la mémoire, en particulier chez les patients âgés présentant déjà des troubles de mémoire, puisque le médicament inhibe l'action de l'acétylcholine, une substance participant à de nombreuses fonctions du cerveau, notamment à la fonction mnésique.

Cavité buccale

L'emploi prolongé du clidinium peut diminuer ou inhiber le flux salivaire, contribuant ainsi à l'apparition de caries, de maladies parodontales, de la candidose buccale et d'un inconfort.

RÉACTIONS INDÉSIRABLES

On a signalé les réactions indésirables suivantes à la suite de l'emploi de LIBRAX^{MD} (chlorhydrate de chlordiazépoxyde et bromure de clidinium) :

- Hématopoïèse : agranulocytose; granulopénie; leucopénie;
- SNC : dépression (pouls lent, essoufflement ou difficulté respiratoire);
- Tube digestif : diminution du péristaltisme – paralysie de l'iléus possible (constipation);
- Autres : éruptions cutanées ou urticaire; élévation de la pression intra-oculaire (douleur oculaire); ictère; réactions paradoxales (troubles du sommeil, excitation inhabituelle, nervosité ou irritabilité); sensation de ballonnement; diminution de la sudation; étourdissements; somnolence; sécheresse de la bouche; céphalée; vision brouillée; diminution de la libido; nausées; fatigue ou faiblesse inhabituelles; crampes musculaires; coliques; tremblements; crise d'épilepsie.

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Symptômes

Confusion; difficulté à la miction; somnolence intense; sécheresse importante de la bouche, du nez ou de la gorge; pouls rapide; sécheresse, rougeur ou réchauffement de la peau inhabituels.

Traitement

Le traitement recommandé du surdosage comprend entre autres :

- un lavage gastrique ou émétique au moyen d'une solution d'acide tannique à 4 %;
- l'administration par voie sous-cutanée de 5 mg de pilocarpine, répétée au besoin, jusqu'à ce que la bouche soit humide;
- l'administration de perfusions de bitartrate de norépinéphrine ou de métaraminol afin de rétablir la tension artérielle;
- l'administration de caféine et de benzoate de sodium pour traiter la dépression du SNC;

- dans les cas d'excitation, les barbituriques ne doivent pas être employés puisqu'ils peuvent aggraver l'excitation ou prolonger la dépression du SNC, ou les deux;
- la respiration artificielle, si besoin, dans les cas de dépression respiratoire;
- le traitement des symptômes, si besoin est.

POSOLOGIE ET MODE D'EMPLOI

Information générale sur la posologie

- La posologie du médicament doit être adaptée à chaque patient étant donné que la réponse au médicament varie selon la gravité de la maladie.
- L'administration des doses habituelles peut entraîner de l'excitation, de l'agitation, de la somnolence ou de la confusion chez les patients âgés ou affaiblis ; il est parfois nécessaire de diminuer la dose de médicament chez ces patients.
- On recommande d'administrer la dose de LIBRAX^{MD} de 30 à 60 minutes avant les repas pour maximiser son absorption et, dans les cas où le médicament est employé pour diminuer la sécrétion d'acide gastrique, pour que son effet coïncide mieux avec celui de tout antiacide pris après le repas.
- L'administration de doses de chlordiazépoxyde supérieures aux doses thérapeutiques habituelles peut entraîner une dépendance psychologique ou physique.
- À la suite de l'emploi prolongé du chlordiazépoxyde, il convient de diminuer progressivement la dose de médicament afin d'empêcher l'apparition de symptômes de sevrage.

Dose orale habituelle (Adultes) : 1 ou 2 capsules une à quatre fois par jour, trente à soixante minutes avant les repas ou la prise de nourriture; la dose est ensuite ajustée au besoin et selon la tolérance du patient.

Dose maximale habituelle (Adultes) : 8 capsules par jour (40 mg de chlorhydrate de chlordiazépoxyde et 20 mg de bromure de clidinium)

Dose orale habituelle (Enfants) : La posologie n'a pas été établie.

Dose orale habituelle (Patients âgés) : Au début du traitement, pas plus d'une capsule deux fois par jour; la dose est ensuite ajustée au besoin et selon la tolérance du patient.

RENSEIGNEMENTS D'ORDRE PHARMACEUTIQUE

Substances médicamenteuses :

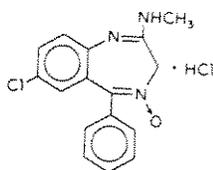
1. Chlorhydrate de chlordiazépoxyde, USP

1) chlorhydrate de 3*H*-benzodiazépine 1-4 amine-2 chloro-*N*-méthyl-7 phényl-5 oxyde-4;

2) chlorhydrate de chloro-7 méthylamino-2 phényl-5 3*H*-benzodiazépine 1-4 oxyde-4

Formule chimique : $C_{16}H_{14}ClN_3O \cdot HCl$

Formule développée :



Poids moléculaire : 336,22 g/mol

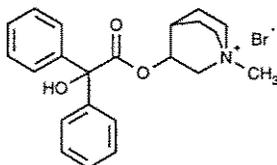
2. Bromure de clidinium, USP

(1) bromure d'azoniabicyclo[2.2.2]octane, [(hydroxy-diphénylacétyl)oxy]-3 méthyl-1;

(2) bromure de 3-benziloyloxy-1-méthylquinuclidinium

Formule chimique : $C_{22}H_{26}BrN_3O_3$

Formule développée :



Poids moléculaire : 432,36 g/mol

COMPOSITION

Chaque capsule LIBRAX^{MD} (chlorhydrate de chlordiazépoxyde et bromure de clidinium) contient :

- du chlorhydrate de chlordiazépoxyde, USP,
- du bromure de clidinium, USP,
- du lactose,
- de l'amidon de maïs.

RECOMMANDATIONS CONCERNANT LA CONSERVATION

Les capsules LIBRAX^{MD} doivent être conservées dans un flacon bien fermé et à la température ambiante contrôlée (15-30° C).

PRÉSENTATION

Une capsule n° 4, imprimée LIBRAX à l'encre noire sur le corps et l'embout vert opaque, contient 5 mg de chlorhydrate de chlordiazépoxyde, USP, et 2,5 mg de bromure de clidinium, USP. Le médicament est offert en flacons de 100 capsules.

PHARMACOLOGIE

Chlorhydrate de chlordiazépoxyde

Les résultats des essais pharmacologiques ont démontré que le chlorhydrate de chlordiazépoxyde est un dépresseur du système nerveux central et un myorelaxant puissant.

La dose produisant des symptômes neurologiques précis chez diverses espèces animales varie entre 10 et 40 mg/kg par voie orale; on observe, au cours de tests plus sensibles, que l'administration par voie orale d'une dose variant entre 1 et 3 mg/kg a des effets sur le comportement et l'agressivité. L'administration de doses par voie orale a permis d'apaiser des singes hostiles en éliminant la peur et l'agressivité, mais sans causer de sédation. Cet effet d'apaisement a plus tard été démontré chez des rats devenus méchants en raison de lésions de la région septale du cerveau.

Les résultats d'études du métabolisme du médicament menées chez l'animal et l'humain ont indiqué que le chlorhydrate de chlordiazépoxyde est absorbé rapidement par le tube digestif. Il est déméthylé en un métabolite appelé Ro 5-0883, désaminé en un « lactame », le Ro 5-2092, et

finalement converti en « lactame ouvert », inerte sur le plan pharmacologique et excrété dans l'urine comme tel ou sous forme de conjugués alcalins labiles. L'administration répétée de 20 mg de chlordiazépoxyde 2 f.p.j. pendant 14 jours à des sujets adultes a produit des concentrations sériques d'environ 2 µg/mL de chlordiazépoxyde, 1 µg/mL du métabolite déméthylé Ro 5-0883 et 1 µg/mL du « lactame » Ro 5-2092. Chez l'homme, la demi-vie plasmatique du chlorhydrate de chlordiazépoxyde est de 22 à 24 heures et elle est de 10 à 14 heures chez le chien.

Bromure de clidinium

Le bromure de clidinium est un composé d'ammonium quaternaire ayant une activité anticholinergique et antispasmodique. Le bromure de clidinium inhibe la motilité gastro-intestinale et la sécrétion d'acide gastrique. En tant qu'agent anticholinergique, son effet ressemble à celui exercé par le sulfate d'atropine sur les spasmes induits par l'acétylcholine dans des lambeaux intestinaux isolés en laboratoire. Chez la souris, il a été prouvé que le médicament administré par voie orale se révèle un antisialagogue efficace pour prévenir la salivation induite par la pilocarpine. La motilité intestinale spontanée est réduite chez le rat et le chien à la suite de l'administration par voie orale d'une dose variant entre 0,1 et 0,25 mg/kg.

L'administration du médicament par voie intraveineuse exerce, chez le chien anesthésié, des effets gangliopégiques puissants sur les récepteurs cholinergiques (nerf vague). L'administration par voie orale d'une dose de 2,5 mg/kg à des chiens s'est traduite par des signes de sécheresse nasale et de dilatation de la pupille légère. Chez des singes et des lapins, une dose de 5 mg/kg, administrée 3 fois par jour pendant 5 jours, n'a amené aucune modification de nature sécrétoire ou visuelle apparente.

TOXICOLOGIE

Chlorhydrate de chlordiazépoxyde

La DL₅₀ de doses uniques de chlorhydrate de chlordiazépoxyde administrées par voie orale est de 720±51 mg/kg, comme on l'a déterminé après avoir observé des souris pendant 5 jours après l'administration du médicament.

Les résultats d'études de toxicité chronique menées chez des rats, des chiens, des singes et des poulets ont montré que le chlorhydrate de chlordiazépoxyde ne possède pas de propriétés organotoxiques spécifiques.

Bromure de clidinium

La DL₅₀ de doses uniques de bromure de clidinium administrées par voie orale est de 860±57 mg/kg, comme on l'a déterminé après avoir observé des souris pendant 5 jours après l'administration du médicament.

Reproduction et tératologie

Chlorhydrate de chlordiazépoxyde

Les résultats d'études de reproduction menées chez des rats, au cours desquelles on a administré par voie orale des doses de 10, 20 et 80 mg/kg/jour de chlorhydrate de chlordiazépoxyde, n'ont fait état d'aucune anomalie congénitale ni d'effet sur la lactation ou sur la croissance des petits.

Toutefois, on a observé, à la suite de l'administration par voie orale d'une dose de 100 mg/kg/jour, une diminution marquée du taux de fécondité et de la viabilité et du poids corporel des petits, des effets pouvant être attribués à la sédation provoquée chez les mères.

Bromure de clidinium

Les résultats d'études menées chez des rats ayant reçu des doses de 2,5 et de 10 mg/kg/jour de bromure de clidinium n'ont montré aucun effet important sur la fertilité, la gestation, la viabilité des petits, la lactation ni d'anomalies fœtales.

Association de chlorhydrate de chlordiazépoxyde et de bromure de clidinium

Au cours d'une étude de reproduction menée chez des rats, on a administré par voie orale une dose quotidienne de 2,5 mg/kg de chlorhydrate de chlordiazépoxyde en concomitance avec une dose de 1,25 mg/kg de bromure de clidinium ou une dose quotidienne de 25 mg/kg de chlorhydrate de chlordiazépoxyde en concomitance avec une dose de 12,5 mg/kg de bromure de clidinium, dans le cadre de deux accouplements successifs. On n'a noté aucune différence importante entre les groupes témoins et les groupes traités, à l'exception d'une faible diminution du nombre d'animaux survivant durant la lactation dans le groupe ayant reçu la dose la plus élevée lors du premier accouplement et d'une légère baisse du nombre de femelles gravides et du pourcentage de petits survivant jusqu'au sevrage lors du second accouplement.

RÉFÉRENCES

1. Browne T.R. and Penry J.K. Benzodiazepines in the Treatment of Epilepsy. A Review. *Epilepsia* 1973, 14: 277-310
2. Childress S.J. and Gluckman M.I. 1,4-Benzodiazepines. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1964; 53, 6: 577-590
3. Goodman and Gilman's *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. 1990; 8th Edition, Pergamon Press:1668
4. MacDonald A., Michaelis A.F., and Senkowski B.Z. Chlordiazepoxide Hydrochloride. *APDS*, 2:39-51
5. Morillo A., Revzin A.M. and Knauss T. Physiological Mechanisms of Action of Chlordiazepoxide in Cats. *Psychopharmacologia* 1962; 3: 386-394
6. Randall L.O., Scheckel C.L. and Banziger R.F. Pharmacology of the Metabolites of Chlordiazepoxide and Diazepam. *Current Therapeutic Research*. 1965; 7, 9: 590-600
7. Rickels K., Baumm C., Raab E., Taylor W. and Moore E. A Psychopharmacological Evaluation of Chlordiazepoxide, LA-1 and Placebo, Carried out with Anxious, Neurotic Medical Clinic Patients. *Medical Times* 1965; 93, No.3: 238-245
8. Rose J.T. Phenoxypropazine and Chlordiazepoxide in Depression. *Clinical Notes*; 1964, 8: 899-900
9. Rudy B.C. and Senkowski B.Z. Clidinium Bromide. *APDS*, 2: 145-161
10. Schaller W., Zabransky F. and Kuehn A. Effects of Benzodiazepines on Central Nervous System of Cat. *Arch Int Pharmacodyn* 1964; 149, 3-4: 467-483
11. Shader R.I., Greenblatt D.J., Salzman C..
12. Kochansky G.E. and Harmatz J.S. Benzodiazepines: Safety and Toxicity. *NEJM* 1975; 288: 23-26
13. Tobin J.M. and Lewis N.D.C. New Psychotherapeutic Agent, Chlordiazepoxide. *JAMA* 1960, 5: 1242-1249
14. *USP DI Drug Information for the Health Care Professional*. 1993; 1: 811-812

15. Zbinden G., Bagdon R.E., Keith E.F., Phillips
16. R.D. and Randall L.O. Experimental and Clinical Toxicology of Chlordiazepoxide (Librium). Toxicology and Applied Pharmacology 1961; 3: 619-637
17. Zbinden G. and Randall L.O. Pharmacology of Benzodiazepines: Laboratory and Clinical Correlations. Advances in Pharmacology; 1967,5: 213-291