

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

<sup>T/C</sup>**LIBRAX**<sup>MD</sup>

Chlorhydrate de chlordiazépoxyde, 5 mg

Bromure de clidinium, 2,5 mg

Capsules, voie orale

USP

Agent anxiolytique-anticholinergique

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

Date d'approbation initiale :  
31 décembre 1961

Date de révision :  
14 décembre 2021

Numéro de contrôle de la présentation : 253166

## RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE

1 Indications, 1.2 Personnes âgées	2021-12
2 Contre-indications	2021-12
3 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »	2021-12
4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	2021-12
7 Mises en garde et précautions	2021-12
7 Mises en garde et précautions, 7.1.4 Personnes âgées	2021-12

## TABLEAU DES MATIÈRES

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

<b>RÉCENTES MODIFICATIONS IMPORTANTES DE L'ÉTIQUETTE.....</b>	<b>2</b>
<b>TABLEAU DES MATIÈRES.....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Enfants .....	4
1.2 Personnes âgées .....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS .....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES ».....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Dose recommandée et modification posologique .....	6
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE .....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.....</b>	<b>8</b>
7.1 Populations particulières .....	13
7.1.1 Femmes enceintes .....	13
7.1.2 Allaitement.....	14
7.1.3 Enfants .....	14
7.1.4 Personnes âgées .....	14
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>15</b>

8.1	Aperçu des effets indésirables.....	15
8.5	Effets indésirables observés après la mise en marché .....	16
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES .....</b>	<b>16</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves .....	16
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses.....	16
9.3	Interactions médicament-comportement .....	16
9.4	Interactions médicament-médicament .....	17
9.5	Interactions médicament-aliment .....	17
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	17
9.7	Interactions médicament-tests de laboratoire.....	17
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>17</b>
10.1	Mode d'action.....	17
10.2	Pharmacodynamie .....	18
10.3	Pharmacocinétique .....	18
<b>11</b>	<b>ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT .....</b>	<b>19</b>
<b>12</b>	<b>INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION .....</b>	<b>19</b>
	<b>PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>20</b>
<b>13</b>	<b>INFORMATION PHARMACEUTIQUES.....</b>	<b>20</b>
<b>14</b>	<b>ESSAIS CLINIQUES.....</b>	<b>20</b>
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE.....</b>	<b>21</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>21</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT.....</b>	<b>23</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

LIBRAX (chlorhydrate de chlordiazépoxyde et bromure de clidinium) est indiqué pour les troubles suivants, lorsqu'ils sont accompagnés d'anxiété et de tension excessives :

- comme traitement d'appoint de l'ulcère gastro-duodéal;
- comme traitement du syndrome du côlon irritable (côlon irritable, colite spasmodique, colite muqueuse);
- comme traitement de l'entérocolite aiguë.

#### 1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'utilisation dans la population pédiatrique.

#### 1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (> 65 ans) : Les données tirées de l'expérience portent à penser que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité.

L'utilisation prolongée de LIBRAX doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée (voir les sections [4.1 Considérations posologiques](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

LIBRAX est contre-indiqué dans les cas suivants :

- hypersensibilité au chlordiazépoxyde, au clidinium ou à un ingrédient de la préparation, y compris à un ingrédient non médicinal, ou à un composant du contenant. Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES POSOLOGIQUES, CONCENTRATIONS, COMPOSITION ET EMBALLAGE](#);
- instabilité cardiovasculaire;
- antécédents de surconsommation de médicaments ou de pharmacodépendance (le chlordiazépoxyde 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 (le clidinium peut entraîner une aggravation 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);
- insuffisance respiratoire sévère;
- troubles psychotiques.

### 3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »

#### Mises en garde et précautions importantes

##### **Toxicomanie, abus et mésusage**

L'emploi de benzodiazépines, y compris de LIBRAX, est associé à un risque d'abus, de mésusage, de toxicomanie, de dépendance physique et de réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner une surdose ou la mort, surtout lorsque les benzodiazépines sont prises avec d'autres médicaments, notamment des opioïdes, de l'alcool ou des drogues illicites.

- Évaluer le risque de chaque patient avant de prescrire LIBRAX.
- Surveiller régulièrement tous les patients afin de déceler l'apparition de ces comportements ou troubles.
- LIBRAX doit être entreposé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou le mésusage.

##### **Sevrage**

Les benzodiazépines comme LIBRAX peuvent produire des symptômes de sevrage sévères ou mettant la vie en danger.

- Éviter d'arrêter soudainement l'administration de LIBRAX ou d'en réduire rapidement la dose.
- Mettre fin au traitement par LIBRAX en diminuant graduellement la posologie sous surveillance étroite.

(voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#))

##### **Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes**

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

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui il n'y a pas d'autres options de traitement.
- S'en tenir aux doses et aux durées minimales nécessaires.
- Suivre les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

## 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

### 4.1 Considérations posologiques

- LIBRAX doit toujours être prescrit à la plus faible dose efficace possible pendant la plus courte période possible.
- La posologie doit être adaptée à chaque patient.
- L'emploi prolongé de doses de chlordiazépoxide supérieures aux doses thérapeutiques habituelles peut entraîner une dépendance psychologique ou physique.

#### Arrêt du traitement

- LIBRAX peut causer des signes et des symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond après un arrêt soudain du traitement ou une réduction rapide de la dose (*voir les sections [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Sevrage](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)*). Il faut éviter l'arrêt soudain du traitement et, même si celui-ci n'a été que de courte durée, il faut y mettre fin en diminuant graduellement la posologie sous surveillance étroite.
- La diminution graduelle de la dose doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des antécédents de crises convulsives.
- Si un patient éprouve des signes et des symptômes de sevrage, envisager soit de reporter la diminution graduelle de la dose, soit d'augmenter la dose de benzodiazépine jusqu'à son palier précédent avant de la réduire de façon graduelle.

#### Patients âgés et/ou affaiblis

- 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 du médicament chez ces patients.
- Les patients âgés en particulier pourraient être plus sensibles aux benzodiazépines (*voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)*).
- L'utilisation à long terme de LIBRAX doit être évitée chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée.

### 4.2 Dose recommandée et modification posologique

#### Dose recommandée

**Adultes** : 1 ou 2 capsules, 1 à 4 fois par jour, de 30 à 60 minutes avant les repas ou la prise de nourriture; la dose est ensuite ajustée au besoin et selon la tolérance du patient.

Dose maximale : jusqu'à 8 capsules par jour (40 mg de chlorhydrate de chlordiazépoxide et 20 mg de bromure de clidinium).

**Enfants (< 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.

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Au début du traitement, pas plus de 1 capsule 2 fois par jour; la dose est ensuite ajustée au besoin et selon la tolérance du patient. La posologie doit être limitée à la plus faible quantité efficace possible de manière à prévenir l'apparition d'une ataxie, l'hypersédation ou la confusion.

#### 4.4 Administration

On recommande d'administrer la dose de LIBRAX 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.

#### 4.5 Dose oubliée

Si le patient oublie une dose, lui donner la consigne de prendre la dose dès qu'il y pense. Si c'est presque l'heure de la prochaine dose, informer le patient de sauter la dose oubliée et de continuer selon l'horaire habituel.

### 5 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

Utiliser des mesures de soutien générales. Le traitement recommandé du surdosage comprend les interventions suivantes :

- vomissements provoqués;
- administration par voie sous-cutanée de 5 mg de pilocarpine, répétée au besoin, jusqu'à ce que la bouche soit humide;
- administration de perfusions de bitartrate de norépinéphrine ou de métaraminol afin de rétablir la tension artérielle;
- administration de caféine et de benzoate de sodium pour traiter la dépression du système nerveux central (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;
- surveillance de la respiration, du pouls et de la tension artérielle, et recours à la respiration artificielle, au besoin, en cas de dépression respiratoire;
- administration de liquides par voie intraveineuse;
- traitement des symptômes, au besoin;
- la dialyse est peu utile.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez 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
Orale	Capsule chlorhydrate de chlordiazépoxide, 5 mg bromure de clidinium, 2,5 mg	Amidon, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, encre noire pour impression, FD&C vert, gélatine, lactose monohydraté, talc

Chaque capsule verte n° 4, portant la mention imprimée LIBRAX, contient 5 mg de chlorhydrate de chlordiazépoxide et 2,5 mg de bromure de clidinium. Offert en flacons de 100 capsules.

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

### Généralités

**Température corporelle :** 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.

**Utilisation concomitante d'opioïdes :** L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris de LIBRAX, et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et la mort. En raison de ces risques, réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui il n'y a pas d'autres options de traitement (*voir les sections [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#) et [9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)*).

Des études observationnelles ont démontré que l'usage concomitant d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité liée aux médicaments comparativement au seul usage des opioïdes. Compte tenu des propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque similaire lorsque d'autres dépresseurs du SNC sont utilisés en concomitance avec des benzodiazépines.

Si l'on décide de prescrire LIBRAX en concomitance avec des opioïdes, s'en tenir aux plus faibles doses efficaces possibles et aux durées minimales d'emploi concomitant. Chez les patients recevant déjà un analgésique opioïde, prescrire une dose initiale de LIBRAX inférieure à celle indiquée et l'augmenter selon la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient qui prend déjà LIBRAX, prescrire une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et l'augmenter selon la réponse clinique. Suivre le patient de près afin de déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation (*voir la section [5 SURDOSAGE](#)*).

Informez les patients et les proches aidants du risque de dépression respiratoire et de sédation associé à l'utilisation de LIBRAX avec des opioïdes.

Aviser les patients de ne pas conduire de véhicules et de ne pas faire fonctionner de machinerie lourde avant que les effets de l'utilisation concomitante d'opioïdes aient été déterminés.

### **Cardiovasculaire**

L'hypertension peut être aggravée par le bromure de clidinium. Les risques et les bienfaits doivent être soupesés lorsque LIBRAX est prescrit à des patients atteints d'hypertension.

### **Dépendance/tolérance**

L'utilisation de benzodiazépines telles que LIBRAX est associée à un risque d'abus, de mésusage, de toxicomanie, de dépendance physique (y compris de tolérance) et de réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner une surdose ou la mort, surtout lorsque les benzodiazépines sont prises avec d'autres médicaments, notamment des opioïdes, de l'alcool ou des drogues illicites.

Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée de l'utilisation, mais est également présent en cas d'utilisation de courte durée aux doses thérapeutiques recommandées. Le risque de dépendance est accru chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de troubles d'utilisation de substance (y compris l'alcool).

- Discuter des risques du traitement par LIBRAX avec le patient, en envisageant d'autres options de traitement (notamment des options non médicamenteuses).
- Pour chaque patient, évaluer minutieusement le risque d'abus, de mésusage et de toxicomanie, en tenant compte de la maladie et de l'emploi concomitant de médicaments, avant de prescrire LIBRAX. Chez les personnes prédisposées à un trouble d'utilisation de substance, LIBRAX ne doit être administré, avec une extrême prudence et sous étroite supervision, que s'il est jugé nécessaire sur le plan médical.
- LIBRAX doit toujours être prescrit à la plus faible dose efficace possible pendant la plus courte période possible.
- Tous les patients recevant des benzodiazépines doivent faire l'objet d'une surveillance visant à déceler les signes et symptômes de mésusage et d'abus. Si un trouble d'utilisation de substance est soupçonné, évaluer le patient et le diriger vers un centre de traitement de ce type de trouble, au besoin.

**Sevrage :** Les benzodiazépines telles que LIBRAX peuvent causer des signes et des symptômes de sevrage, pouvant être de légers à sévères et même mettre la vie en danger, après un arrêt soudain ou une réduction rapide de la dose. Le remplacement d'une benzodiazépine à longue durée d'action par une benzodiazépine à courte durée d'action, la baisse des taux de médicament dans le sang ou l'administration d'un antagoniste sont d'autres facteurs qui peuvent déclencher des signes et des symptômes de sevrage. Ces derniers sont plus susceptibles de survenir à de fortes doses et/ou en cas d'utilisation prolongée, mais le risque est présent avec un traitement de courte durée aux doses thérapeutiques recommandées.

Les signes et symptômes de sevrage peuvent apparaître de quelques heures à quelques semaines après l'arrêt de l'utilisation du médicament et peuvent même se produire avec des doses réduites.

Certains symptômes peuvent persister des mois durant. Comme les symptômes ressemblent souvent à ceux pour lesquels le patient est traité, ils peuvent être difficiles à distinguer d'une rechute de la maladie du patient.

Les signes et symptômes de sevrage sévères ou potentiellement mortels comprennent les suivants : catatonie, delirium tremens, dépression, effets dissociatifs (p. ex., hallucinations), manie, psychose, crises convulsives (y compris l'état de mal épileptique), idées et comportements suicidaires.

D'autres signes et symptômes de sevrage sont possibles : crampes abdominales, atteinte cognitive, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême ou crises de panique, céphalées, hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, insomnie, irritabilité, douleur ou raideur musculaires, paresthésie, agitation, sudation, tension, tremblements et vomissements. Il existe aussi un risque d'anxiété de rebond ou d'insomnie de rebond, un syndrome transitoire où les symptômes ayant mené au traitement par une benzodiazépine réapparaissent sous une forme plus intense, lorsque le traitement est arrêté.

- Il faut éviter l'arrêt soudain du traitement et, même si celui-ci n'a été que de courte durée, il faut y mettre fin en diminuant graduellement la posologie sous surveillance étroite.
- La posologie doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être accordée aux patients ayant des antécédents de crises convulsives.
- Si un patient éprouve des signes et des symptômes de sevrage, envisager soit de reporter la diminution graduelle de la dose, soit d'augmenter la dose de benzodiazépine jusqu'à son palier précédent avant de la réduire de façon graduelle.
- Informer les patients du risque associé à l'arrêt soudain du traitement, à une réduction rapide de la dose ou à une substitution de médicaments.
- Insister sur l'importance que le patient consulte son professionnel de la santé pour mettre fin au traitement sans danger.
- Les patients qui ont des symptômes de sevrage doivent obtenir des soins médicaux sur-le-champ.

(voir les sections [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Toxicomanie, abus et mésusage](#) et [4.1 Considérations posologiques](#))

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Les patients recevant LIBRAX doivent être avertis d'éviter les activités dangereuses qui requièrent une vigilance de tous les instants, une pleine capacité de jugement et une parfaite coordination physique, comme faire fonctionner des machines ou conduire un véhicule.

### **Endocrinien/métabolisme**

Il faut soupeser les risques et les bienfaits quand LIBRAX est prescrit à un patient atteint d'hyperthyroïdie, caractérisée par une tachycardie que peut amplifier le bromure de clidinium.

## **Chutes et fractures**

Des chutes et des fractures ont été signalées chez des patients traités par des benzodiazépines, à cause d'effets indésirables tels que sédation, étourdissements et ataxie. Le risque est accru chez les patients qui prennent en concomitance des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées), les patients âgés et les patients affaiblis.

## **Gastro-intestinal**

L'emploi prolongé de bromure de clidinium peut diminuer ou inhiber le flux salivaire, contribuant ainsi à l'apparition de caries, de maladies parodontales, d'une candidose buccale et d'un inconfort. Les risques et bienfaits doivent être soupesés lorsque LIBRAX est prescrit à des patients atteints de xérostomie.

## **Immunitaire**

**Réactions anaphylactiques ou anaphylactoïdes sévères :** De rares cas d'œdème de Quincke touchant la langue, la glotte ou le larynx ont été signalés après la prise de la dose initiale ou des doses subséquentes de benzodiazépines, y compris LIBRAX. Certains patients ont présenté des symptômes additionnels tels que dyspnée, constriction de la gorge ou nausées et vomissements évoquant une anaphylaxie. Certains patients ont dû recevoir un traitement médical au service des urgences. En cas d'œdème de Quincke touchant la gorge, la glotte ou le larynx, une obstruction des voies respiratoires peut survenir et être mortelle. Le traitement par LIBRAX ne doit pas être repris chez les patients qui connaissent un œdème de Quincke après l'administration du médicament.

## **Surveillance et tests de laboratoire**

Il est recommandé d'effectuer périodiquement des hémogrammes et des épreuves d'évaluation de la fonction hépatique en cas d'administration prolongée du médicament.

## **Neurologique**

**Troubles complexes du comportement liés au sommeil :** Des troubles complexes du comportement liés au sommeil, notamment « la conduite somnambulique » (c.-à-d. conduire en état d'éveil partiel après avoir pris un sédatif-hypnotique et ne conserver aucun souvenir de l'événement), ont été signalés chez des patients ayant pris LIBRAX. D'autres comportements qui pourraient être dangereux ont été signalés chez des patients qui se sont levés après avoir pris un sédatif-hypnotique, par exemple préparer un repas, manger, faire des appels téléphoniques, quitter la maison, etc., sans être complètement réveillés. Comme dans le cas de la conduite d'un véhicule en état de somnambulisme, les patients ne se rappellent généralement pas ces événements. La consommation d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC en concomitance avec LIBRAX semble accroître le risque de tels comportements, au même titre que l'utilisation de LIBRAX à des doses supérieures à la dose maximale recommandée. LIBRAX ne doit pas être pris avec de l'alcool. La prudence s'impose lorsque LIBRAX est utilisé en concomitance avec d'autres déprimeurs du SNC. En raison du risque pour le patient et la collectivité, l'arrêt du traitement par LIBRAX doit être fortement envisagé chez les patients qui signalent l'un de ces troubles complexes de comportement liés au sommeil.

**Troubles de la mémoire :** Une amnésie antérograde peut survenir à des doses thérapeutiques de benzodiazépines et peut donner lieu à un comportement déplacé. L'amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose, et les patients âgés y sont particulièrement exposés.

### **Ophthalmologique**

**Glaucome :** LIBRAX est contre-indiqué en présence d'un glaucome à angle fermé ou d'une prédisposition au glaucome (*voir la section [2 CONTRE-INDICATIONS](#)*). Un possible effet mydriatique du bromure de clidinium pourrait causer une élévation de la pression intraoculaire, ce qui pourrait déclencher une crise aiguë de glaucome à angle fermé.

### **Psychiatrique**

**Confusion :** Les benzodiazépines altèrent l'efficacité mentale, p. ex., la concentration, l'attention et la vigilance. Le risque de confusion est plus grand chez les personnes âgées et les patients atteints d'une déficience cérébrale.

**Troubles mentaux et affectifs :** Le chlorhydrate de chlordiazépoxyde peut aggraver la dépression. La prudence s'impose si LIBRAX est prescrit à des patients présentant des signes ou des symptômes de dépression qui pourraient être intensifiés par les benzodiazépines. Le risque d'automutilation est élevé chez les patients atteints de dépression. Prendre les précautions habituelles dans le traitement des états d'anxiété avec signes de dépression imminente; des tendances suicidaires peuvent être présentes et nécessiter des mesures de protection.

**Réactions paradoxales :** Des réactions paradoxales dues au chlordiazépoxyde, telles que nervosité, agitation, irritabilité, rage, comportement agressif ou hostile, anxiété, délire, colère, augmentation de la spasticité musculaire, troubles du sommeil, cauchemars, hallucinations et autres effets comportementaux indésirables, pourraient survenir dans de rares circonstances et de façon aléatoire. Le cas échéant, il faut cesser l'utilisation du médicament. Ces réactions sont plus susceptibles de se manifester chez des enfants et les personnes âgées.

Comme les sédatifs anxiolytiques peuvent entraîner une excitation et d'autres réactions paradoxales chez des patients psychotiques, le chlordiazépoxyde ne doit pas être utilisé chez des patients ambulatoires soupçonnés d'avoir des tendances psychotiques.

Ces réactions peuvent être consécutives au soulagement des symptômes d'anxiété et doivent être tout particulièrement surveillées au début de l'administration du médicament.

### **Rénal**

Le risque d'effets secondaires peut être accru chez les patients atteints d'un dysfonctionnement rénal, en raison de la diminution de l'excrétion rénale. LIBRAX doit être administré avec prudence aux patients ayant des antécédents de néphropathie.

## Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes

- **Risque tératogène**

LIBRAX n'a fait l'objet d'aucune étude adéquate et bien contrôlée chez les femmes enceintes. Des études sur d'autres agents anxiolytiques-sédatifs menées chez des animaux ont donné des raisons de croire à un risque accru de malformations congénitales (*voir les sections [7.1.1 Femmes enceintes](#) et [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE, Toxicologie pour la reproduction et le développement](#)*).

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 (*voir la section [7.1.1 Femmes enceintes](#)*).

### Respiratoire

**Maladie pulmonaire obstructive chronique sévère :** Des effets anticholinergiques pourraient causer un épaissement des sécrétions et gêner l'expectoration; l'utilisation du chlorhydrate de chlordiazépoxyde pourrait exacerber l'insuffisance ventilatoire. Les risques et les bienfaits doivent être soupesés lorsque LIBRAX est prescrit à des patients souffrant d'une maladie pulmonaire obstructive chronique sévère.

### Sensibilité/résistance

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

## 7.1 Populations particulières

### 7.1.1 Femmes enceintes

L'emploi de LIBRAX (association anticholinergique et anxiolytique) durant la grossesse n'est pas recommandé.

**Chlordiazépoxyde :** Le chlordiazépoxyde traverse la barrière placentaire. Plusieurs études semblent indiquer qu'un risque accru de malformations congénitales (p. ex., malformation congénitale du cœur, fente labiale et/ou palatine) est associé à l'utilisation de diazépam, de chlordiazépoxyde et de méprobamate au cours du premier trimestre de la grossesse. Par conséquent, l'administration de chlordiazépoxyde est rarement justifiée chez les femmes aptes à procréer. Si le médicament est prescrit à une femme apte à procréer, elle doit être avertie de communiquer avec son médecin pour interrompre le traitement si elle a l'intention de concevoir ou pense être enceinte. Comme ces médicaments sont rarement un besoin urgent, leur utilisation pendant cette période doit presque toujours être évitée.

L'emploi prolongé du chlordiazépoxyde durant la grossesse peut entraîner une dépendance physique se traduisant par un syndrome de sevrage chez le nouveau-né. Des symptômes tels qu'hypoactivité, hypotonie, hypothermie, dépression respiratoire, apnée, problèmes d'alimentation et altération de la réponse métabolique au stress causé par le froid ont été signalés chez des nouveau-nés dont la mère avait reçu des benzodiazépines au stade avancé de la grossesse ou à l'accouchement. L'emploi de

chlordiazépoxyde immédiatement avant l'accouchement ou pendant celui-ci peut provoquer une flaccidité chez le nouveau-né.

**Clidinium** : Aucune étude adéquate n'a été effectuée 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.

### 7.1.2 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 le nourrisson.

Le clidinium pourrait inhiber la lactation.

LIBRAX ne doit pas être administré à des femmes qui allaitent, à moins que le bienfait escompté pour la mère ne l'emporte sur le risque potentiel pour le nourrisson.

### 7.1.3 Enfants

**Enfants (< 18 ans)** : Santé Canada n'a pas autorisé d'indication dans la population pédiatrique.

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 SNC par les benzodiazépines, telles que le chlordiazépoxyde.

### 7.1.4 Personnes âgées

**Personnes âgées (> 65 ans)** : La posologie doit être limitée à la plus faible quantité efficace possible de manière à prévenir l'apparition d'une ataxie, l'hypersédation ou la confusion.

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 sévères.

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.

L'utilisation prolongée de LIBRAX doit être évitée chez les patients âgés ou affaiblis, qui pourraient être plus sensibles aux benzodiazépines. Le risque d'atteinte cognitive, de délire, de chutes, de fractures, d'hospitalisations et d'accidents de véhicule est plus élevé chez ces patients. Une

surveillance accrue est recommandée dans cette population (voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)).

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été signalés avec l'emploi de LIBRAX :

**Affections hématologiques et du système lymphatique** : agranulocytose, granulopénie, leucopénie

**Affections oculaires** : élévation de la pression intraoculaire (douleur oculaire), vision brouillée

**Affections gastro-intestinales** : diminution du péristaltisme – possible iléus (constipation), sensation de ballonnement, sécheresse de la bouche, nausées, crampes d'estomac. La constipation a été plus fréquente lorsque le traitement par LIBRAX a été jumelé à d'autres agents spasmolytiques et/ou à un régime alimentaire pauvre en résidus.

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : œdème, fatigue ou faiblesse inhabituelles

**Affections hépatobiliaires** : dysfonction hépatique, ictère

**Affections musculosquelettiques et du tissu conjonctif** : crampes musculaires

**Affections du système nerveux** : dépression du SNC (battements de cœur lents, essoufflement ou difficulté à respirer), étourdissements, somnolence, confusion; ataxie, céphalées, tremblements, crises convulsives, syncope, symptômes extrapyramidaux; des modifications des tracés d'électroencéphalographie (activité rapide de faible potentiel) ont été observées chez des patients pendant et après un traitement par le chlorhydrate de chlordiazépoxyde.

**Affections psychiatriques** : réaction paradoxale (troubles du sommeil, excitation inhabituelle, nervosité ou irritabilité), diminution de la capacité sexuelle

**Affections du rein et des voies urinaires** : retard de la miction

**Affections des organes de reproduction et du sein** : augmentation ou diminution de la libido, irrégularités menstruelles mineures

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : éruption cutanée ou urticaire, diminution de la sudation

Parmi les effets indésirables énumérés ci-dessus, les éruptions cutanées, l'œdème, les irrégularités menstruelles mineures, les nausées et la constipation, les symptômes extrapyramidaux de même que l'augmentation et la diminution de la libido ont été peu fréquents et sont généralement maîtrisés par une réduction de la dose.

## 8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

### Lésions, empoisonnement et complications d'interventions

Des chutes et des fractures ont été signalées chez des patients traités par des benzodiazépines, à cause d'effets indésirables tels que sédation, étourdissements et ataxie. Le risque est accru chez les patients qui prennent en concomitance des sédatifs (y compris des boissons alcoolisées), les patients âgés et les patients affaiblis.

### Dépendance/sevrage

L'apparition d'une dépendance physique et de symptômes de sevrage après l'arrêt du traitement a été observée avec des benzodiazépines telles que LIBRAX. Des symptômes sévères et potentiellement mortels ont été signalés (*voir les sections [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Toxicomanie, abus et mésusage](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)*).

## 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

#### Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante de LIBRAX et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et la mort.

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui il n'y a pas d'autres options de traitement.
- S'en tenir aux doses et aux durées minimales nécessaires.
- Suivre les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

(voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'opioïdes](#))

### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Les benzodiazépines, y compris LIBRAX, peuvent produire des effets dépresseurs additifs sur le SNC lorsqu'elles sont administrées en concomitance avec de l'alcool et des médicaments, dont les opioïdes, qui sont aussi des dépresseurs du SNC.

L'activité des benzodiazépines, y compris de LIBRAX, peut être augmentée par des composés qui inhibent certaines enzymes hépatiques comme celles du cytochrome P450.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

Les benzodiazépines, y compris LIBRAX, peuvent produire des effets dépresseurs additifs sur le SNC lorsqu'elles sont administrées en concomitance avec de l'alcool. Les patients doivent être avertis de ne pas prendre d'alcool à cause de la potentialisation de l'effet qui pourrait survenir.

#### 9.4 Interactions médicament-médicament

**Dépresseurs du SNC :** Les benzodiazépines, dont LIBRAX, peuvent produire des effets dépresseurs additifs sur le SNC lorsqu'elles sont administrées en concomitance avec des antihistaminiques sédatifs, des analgésiques narcotiques, des anticonvulsivants, des antipsychotiques (neuroleptiques), des anesthésiques, des antidépresseurs ou des psychotropes qui sont aussi des dépresseurs du SNC.

**Cytochrome P450 :** Les composés qui inhibent certaines enzymes hépatiques (en particulier celles du cytochrome P450) peuvent augmenter l'activité des benzodiazépines et des agents semblables aux benzodiazépines. La cimétidine, l'érythromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, la néfazodone et plusieurs inhibiteurs de la protéase du VIH en sont des exemples.

**Opioïdes :** En raison de l'effet dépresseur additif sur le SNC, l'emploi concomitant de benzodiazépines, dont LIBRAX, et d'opioïdes accroît le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de mort. Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients à qui les autres options de traitement ne conviennent pas. S'en tenir aux plus faibles doses possibles et aux durées minimales d'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes. Suivre étroitement les patients pour déceler d'éventuels signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation (*voir les sections [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES »](#), [Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Généralités, Utilisation concomitante d'opioïdes](#)*).

#### 9.5 Interactions médicament-aliment

Les interactions avec les aliments n'ont pas été établies.

#### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Les interactions avec les produits à base de plante médicinale n'ont pas été établies.

#### 9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Les interactions avec les tests de laboratoire n'ont pas été établies.

### 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

#### 10.1 Mode d'action

##### **Chlorhydrate de chlordiazépoxyde**

Les benzodiazépines, telles que le chlorhydrate de 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.

##### **Bromure de clidinium**

Les anticholinergiques, tels que le bromure de 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 ainsi que des glandes exocrines. Selon la dose administrée, les anticholinergiques diminuent la motilité et l'activité sécrétoire de l'appareil digestif (*voir la section [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Gastro-intestinal](#)*).

## 10.2 Pharmacodynamie

### Chlorhydrate de chlordiazépoxyde

Les résultats des essais pharmacologiques ont démontré que le chlorhydrate de chlordiazépoxyde est un dépressur 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.

### 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 ganglioplégiques 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 légère de la pupille. Chez des singes et des lapins, une dose de 5 mg/kg, administrée par voie orale 3 fois par jour pendant 5 jours, n'a amené aucune modification de nature sécrétoire ou visuelle apparente.

## 10.3 Pharmacocinétique

### Absorption

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

Le bromure de clidinium est faiblement absorbé, et de façon très irrégulière, par le tube digestif. L'action du bromure de clidinium se manifeste environ 1 heure après son ingestion et dure environ 3 heures.

**Distribution**

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

**Métabolisme**

Le chlorhydrate de chlordiazépoxyde et le bromure de clidinium sont métabolisés dans le foie. Le chlorhydrate de chlordiazépoxyde 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 tel quel 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.

**Élimination**

La demi-vie biologique du chlorhydrate de chlordiazépoxyde varie entre 5 et 30 heures. 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. Le chlorhydrate de chlordiazépoxyde est excrété dans l'urine et le bromure de clidinium est excrété dans l'urine et les selles.

**11 ENTREPOSAGE, STABILITÉ ET TRAITEMENT**

Conserver à la température ambiante (15 à 30 °C).

**12 INSTRUCTIONS PARTICULIÈRES DE MANIPULATION**

Aucune.

## PARTIE II : INFORMATION SCIENTIFIQUES

### 13 INFORMATION PHARMACEUTIQUES

#### Substance pharmaceutique

#### Chlorhydrate de chlordiazépoxyde

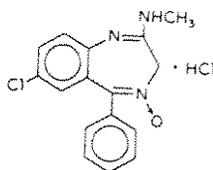
Nom propre : chlorhydrate de chlordiazépoxyde

Nom chimique : (1) 4-oxyde de 7-chloro-N-méthyl-5-phényl-3H-1,4-benzodiazépin-2-amine, monochlorhydrate

(2) monochlorhydrate de 7-chloro-2-(méthylamino)-5-phényl-3H-1,4-benzodiazépine, 4-oxyde

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{16}H_{14}ClN_3O \cdot HCl$  et 336,22 g/mol

Formule de structure :



#### Bromure de clidinium

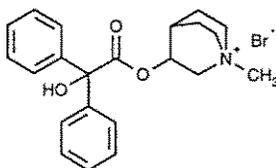
Nom propre : bromure de clidinium

Nom chimique : (1) bromure de 3-[(hydroxy-diphénylacétyl)oxy]-1-méthyl-1-azoniabicyclo[2.2.2]octane

(2) bromure de 3-hydroxy-1-méthylquinuclidinium, benzilate

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{22}H_{26}BrNO_3$  et 432,36 g/mol

Formule de structure :



### 14 ESSAIS CLINIQUES

Les données d'essais cliniques sur les indications pour lesquelles le médicament a initialement été approuvé ne sont pas disponibles.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Toxicologie générale :

#### Chlorhydrate de chlordiazépoxyde

La DL<sub>50</sub> 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 DL<sub>50</sub> 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.

### Toxicologie pour la reproduction et le développement :

#### 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 chlorhydrate de chlordiazépoxyde et 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.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

<sup>T/C</sup>LIBRAX

**Capsules de chlorhydrate de chlordiazépoxide et de bromure de clidinium**

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **LIBRAX** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **LIBRAX**.

#### Mises en garde et précautions importantes

**Toxicomanie, abus et mauvais usage : Même si vous prenez LIBRAX exactement comme on vous le dit, il existe un risque d'abus, de mauvais usage, de toxicomanie, de dépendance physique et de symptômes de sevrage. L'abus et le mauvais usage peuvent entraîner une surdose ou la mort, surtout si LIBRAX est pris avec :**

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

**Votre professionnel de la santé doit :**

- vous informer des risques associés au traitement par LIBRAX et à d'autres options de traitement (y compris les options non médicamenteuses);
- évaluer votre risque d'avoir de tels comportements avant de prescrire LIBRAX;
- vous surveiller pendant votre traitement par LIBRAX afin de déceler les signes et symptômes de mauvais usage et d'abus. Si vous avez des envies de prendre LIBRAX, ou si vous ne l'utilisez pas selon les directives, parlez immédiatement à votre médecin.

**Conservez LIBRAX dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou le mauvais usage.**

**Sevrage** : Si vous arrêtez soudainement de prendre LIBRAX, diminuez votre dose trop vite ou passez à un autre médicament, des symptômes de sevrage sévères ou mettant la vie en danger pourraient survenir (*voir la section Autres mises en garde à connaître*).

- Communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter de prendre LIBRAX, de diminuer votre dose de LIBRAX ou de remplacer LIBRAX par un autre médicament.

**LIBRAX et opioïdes : Prendre LIBRAX avec des médicaments opioïdes peut causer les effets suivants :**

- **somnolence sévère;**
- **altération de l'état de conscience;**
- **problèmes respiratoires;**
- **coma;**
- **mort.**

### **Pour quoi LIBRAX est-il utilisé?**

LIBRAX est utilisé pour traiter les problèmes suivants, lorsqu'ils sont accompagnés d'anxiété et de tension :

- ulcère gastro-duodéal (lésions ouvertes dans la muqueuse qui recouvre l'intérieur de l'estomac et du petit intestin);
- syndrome du côlon irritable (côlon irritable, colite spasmodique, colite muqueuse);
- entérocolite aiguë (inflammation du côlon).

Si vous avez 65 ans ou plus, parlez à votre médecin avant de commencer à prendre LIBRAX. LIBRAX pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous, et vous pourriez être plus susceptible d'avoir des effets secondaires.

### **Comment LIBRAX agit-il?**

LIBRAX appartient à un groupe de médicaments appelés « benzodiazépines ». Il modifie l'activité chimique dans le cerveau, pour favoriser le sommeil et réduire l'anxiété et les inquiétudes. Il agit aussi en ralentissant les mouvements naturels de l'estomac et du petit intestin, pour soulager les douleurs ou les malaises gastriques. Cette action aide à traiter les ulcères gastro-duodéaux, le syndrome du côlon irritable et l'entérocolite aiguë.

### **Quels sont les ingrédients dans LIBRAX?**

Ingrédients médicinaux : chlorhydrate de chlordiazépoxide et bromure de clidinium

Ingrédients non médicinaux : amidon, D&C jaune n° 10, dioxyde de titane, encre noire pour impression, FD&C vert, gélatine, lactose monohydraté, talc

### **LIBRAX est disponible sous la forme posologique suivante :**

Capsule : 5 mg de chlorhydrate de chlordiazépoxide et 2,5 mg de bromure de clidinium

### **Ne prenez pas LIBRAX si :**

- vous avez une instabilité cardiaque;
- vous avez des antécédents d'abus de médicaments/drogues ou de dépendance à des médicaments/drogues;
- vous avez un glaucome à angle fermé (maladie oculaire) ou courez un risque de glaucome;
- vous avez des problèmes de foie;

- vous avez une hernie hiatale (un renflement dû au passage du haut de l'estomac dans une ouverture du diaphragme) accompagnée de reflux acide;
- vous êtes une personne âgée ou très faible et avez des problèmes intestinaux;
- vous avez une occlusion intestinale;
- vous souffrez de myasthénie grave (une maladie qui cause une faiblesse des muscles);
- vous avez une hypertrophie de la prostate ou êtes incapable d'uriner lorsque vous le voulez (rétention urinaire);
- vous souffrez de colite ulcéreuse (une maladie inflammatoire du gros intestin);
- vous êtes allergique au chlorhydrate de chlordiazépoxide et/ou au bromure de clidinium, ou à l'un des autres ingrédients de LIBRAX (*voir Quels sont les ingrédients dans LIBRAX?*);
- vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires sévères;
- vous avez un trouble de santé mentale (psychose).

**Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre LIBRAX, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous avez un glaucome à angle ouvert;
- si vous faites de l'hypertension (« haute pression »);
- si vous faites de l'hyperthyroïdie (activité excessive de la glande thyroïde);
- si vous souffrez de dépression ou de psychose;
- si vous avez une affection des poumons appelée « maladie pulmonaire obstructive chronique » (MPOC);
- si vous avez des problèmes de reins;
- si vous avez des problèmes de mémoire;
- si vous avez des troubles de la pensée, ressentez de la confusion ou avez tout autre type d'atteinte cérébrale;
- si vous avez la bouche sèche;
- si vous êtes allergique à tout autre médicament de type benzodiazépine ou anticholinergique;
- si vous prenez des analgésiques appelés « opioïdes »;
- si vous avez déjà eu des problèmes :
  - d'usage de substances, y compris de médicaments prescrits ou de drogues illégales, ou
  - de consommation d'alcool;
- si vous avez déjà eu des crises convulsives ou des convulsions (tremblement violent incontrôlable du corps avec ou sans perte de conscience);
- si vous vivez ou travaillez dans un milieu où la température est élevée;
- si vous êtes sensible à des médicaments appelés « benzodiazépines », « atropine » ou « belladone »;
- si vous avez 65 ans ou plus;
- si vous êtes enceinte, croyez être enceinte ou prévoyez devenir enceinte, car LIBRAX peut causer du tort à votre bébé;
- si vous allaitez, car LIBRAX pourrait causer du tort à votre bébé.

## Autres mises en garde à connaître :

**Grossesse et allaitement** : Les benzodiazépines comme LIBRAX peuvent causer du tort au bébé à naître (p. ex., anomalies congénitales) si elles sont prises pendant la grossesse. Le risque est plus grand si LIBRAX est utilisé au cours du premier trimestre de la grossesse, juste avant l'accouchement ou pendant l'accouchement. Si vous pouvez devenir enceinte, voulez devenir enceinte ou croyez être enceinte, il existe un risque particulier dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé. S'il est pris par une femme qui allaite, LIBRAX pourrait arrêter la production de lait et/ou causer des effets secondaires non désirés au bébé.

**Sevrage** : Si vous arrêtez soudainement votre traitement, diminuez trop vite votre dose ou passez à un autre médicament, vous pourriez avoir des symptômes de sevrage allant de légers à sévères ou mettant la vie en danger. Certains symptômes de sevrage peuvent durer des mois après l'arrêt du traitement par LIBRAX.

Votre risque de symptômes de sevrage est plus grand si vous prenez LIBRAX pendant une longue période ou à de fortes doses. Toutefois, des symptômes peuvent quand même survenir si vous prenez LIBRAX selon les directives pendant une courte période ou si vous réduisez lentement la dose.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à ceux de la maladie pour laquelle le patient est traité. Après l'arrêt du traitement, il est difficile de savoir si des symptômes sont dus au sevrage ou à une réapparition de la maladie (rechute).

Dites-le à votre médecin **immédiatement** si vous ressentez le moindre symptôme de sevrage après avoir changé de médicament ou arrêté votre traitement.

Les symptômes de sevrage sévères comprennent les suivants :

- impression d'être incapable de bouger ou de réagir (catatonie);
- confusion sévère, frissons, rythme cardiaque irrégulier et transpiration excessive (delirium tremens);
- humeur dépressive;
- impression d'être déconnecté de la réalité (dissociation);
- fait de voir des choses ou d'entendre des sons qui ne sont pas là (hallucinations);
- hyperactivité du comportement et des pensées (manie);
- fait de croire à des choses qui ne sont pas vraies (psychose);
- convulsions (crises convulsives), dont certaines qui ne s'arrêtent pas d'elles-mêmes;
- idées ou gestes suicidaires.

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

Pour réduire votre risque de ressentir des symptômes de sevrage :

- communiquez toujours avec votre médecin avant d'arrêter de prendre LIBRAX, de réduire votre dose de LIBRAX ou de changer de médicament;
- suivez toujours les instructions de votre médecin sur la façon de réduire votre dose prudemment et sans danger;
- dites-le à votre médecin **immédiatement** si vous présentez tout symptôme inhabituel après avoir changé de médicament ou arrêté votre traitement.

**LIBRAX et opioïdes** : Prendre LIBRAX avec des médicaments opioïdes peut causer une somnolence sévère et des problèmes respiratoires.

Informez-vous votre médecin si :

- vous prenez des médicaments opioïdes;
- un médicament opioïde vous est prescrit après le début de votre traitement par LIBRAX.

ÉVITEZ de conduire des véhicules, de faire fonctionner de la machinerie lourde ou d'accomplir des tâches qui exigent une attention particulière tant que vous ne saurez pas quels effets un médicament opioïde et LIBRAX ont sur vous.

**Chutes et fractures** : Les benzodiazépines comme LIBRAX peuvent causer de la somnolence, des étourdissements et des problèmes d'équilibre. Le risque de chutes, et donc de fractures ou d'autres blessures liées aux chutes, est plus grand, surtout si vous :

- prenez d'autres sédatifs;
- consommez de l'alcool;
- êtes une personne âgée; ou
- avez une maladie qui vous rend faible ou fragile.

**Problèmes dentaires** : Si LIBRAX est utilisé pendant une longue période, il peut entraîner une baisse ou un arrêt de la production de salive. Des problèmes dentaires, tels que cavités, gencives enflées ou gingivite, muguet et/ou gêne buccale, pourraient alors survenir.

**Surveillance et examens** : Pendant votre traitement par LIBRAX, votre professionnel de la santé demandera des examens pour surveiller la quantité de globules dans votre sang et le fonctionnement de votre foie.

**Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits les médicaments alternatifs.**

### Interactions médicamenteuses graves

Prendre LIBRAX et des opioïdes pourrait causer les effets suivants :

- somnolence sévère;
- difficultés à respirer;
- coma;
- mort.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec LIBRAX :

- alcool;
- antihistaminiques sédatifs;
- médicaments utilisés pour traiter l'épilepsie (anticonvulsivants);
- médicaments utilisés pour traiter la psychose (antipsychotiques);
- médicaments utilisés pour traiter la dépression (antidépresseurs);
- médicaments qui agissent sur l'esprit, les émotions et le comportement (psychotropes);
- cimétidine, un médicament utilisé pour traiter les brûlures d'estomac et les ulcères d'estomac;
- érythromycine, un médicament utilisé pour traiter les infections bactériennes;
- kétoconazole ou itraconazole, des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques;
- néfazodone, un médicament utilisé pour traiter la dépression;
- certains médicaments utilisés pour traiter le VIH/sida.

**Comment prendre LIBRAX :**

- Prenez LIBRAX exactement comme votre professionnel de la santé vous dit de le prendre.
- Prenez LIBRAX avant les repas.

**Dose habituelle :**

**Adultes (18 à 64 ans) :** 1 ou 2 capsules 1 à 4 fois par jour, de 30 à 60 minutes avant les repas ou la prise de nourriture. La dose maximale est de 8 capsules par jour.

**Personnes âgées (65 ans et plus) :** La dose initiale est d'au plus 1 capsule 2 fois par jour.

Votre médecin diminuera lentement votre dose et vous dira quand cesser de prendre ce médicament. Suivez toujours les instructions de votre médecin sur la façon de réduire votre dose prudemment et sans danger pour éviter les symptômes de sevrage.

**Surdosage :**

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de LIBRAX, contactez immédiatement 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 les capsules LIBRAX au bon moment, prenez-les dès que vous y pensez. Si c'est presque l'heure de la prochaine dose, sautez la dose oubliée et revenez ensuite à votre horaire habituel. Ne doublez pas une dose pour compenser une dose oubliée.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à LIBRAX?

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez LIBRAX. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

- Maux de tête
- Étourdissements
- Somnolence
- Fatigue ou faiblesse inhabituelles
- Vision brouillée
- Bouche sèche
- Sensation de ballonnement
- Crampes abdominales ou crampes musculaires
- Constipation
- Nausées
- Éruption cutanée ou urticaire
- Diminution de la sudation
- Diminution de la capacité sexuelle; variations du désir sexuel
- Irrégularités menstruelles
- Chutes et fractures

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre professionnel de la santé.		Cessez de prendre des médicaments et obtenez de l'aide médicale immédiatement
	Seulement si l'effet est grave	Dans tous les cas	
<b>PEU COURANT</b>			
Confusion, perte de mémoire		✓	
<b>RARE</b>			
<b>Agranulocytose</b> (réduction grave du nombre de globules blancs) : fièvre, frissons, hypotension (« basse pression »)			✓
<b>Dépression</b> : humeur dépressive; pensées de mort ou de suicide		✓	

<b>Changements de l'état mental et du comportement</b> : réactions inattendues telles qu'agitation, anxiété, hyperactivité, excitation, hallucinations, troubles de concentration ou de mémoire, aggravation de l'insomnie, sensation d'être nerveux et irritable, augmentation de la spasticité musculaire, agressivité, irritabilité, rages, psychoses et comportement violent		✓	
<b>Problèmes de mouvement</b> : ataxie (dont manque d'équilibre et maladresse), tremblements (symptômes extra-pyramidaux)		✓	
<b>Réactions allergiques sévères</b> : réactions cutanées (éruptions cutanées, rougeurs, urticaire), enflure, notamment de la langue ou de la gorge, difficultés à respirer, nausées et vomissements			✓
<b>Syncope</b> (évanouissement) : perte passagère de conscience due à une chute soudaine de tension artérielle		✓	
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
Vision brouillée, douleur oculaire		✓	
<b>Dysfonction hépatique</b> (anomalies dans le fonctionnement du foie) : jaunisse (jaunissement de la peau et des yeux), urine foncée, selles pâles, démangeaisons sur tout le corps			✓
<b>Œdème</b> : enflure des mains, des chevilles ou des pieds		✓	
<b>Surdose</b> : somnolence extrême, confusion, troubles d'élocution, réflexes lents, respiration lente et superficielle, coma, perte d'équilibre et de coordination, roulement incontrôlé des yeux et hypotension			✓
<b>Dépression respiratoire</b> : respiration lente, superficielle ou faible			✓
<b>Crises convulsives</b> (convulsions) : tremblement incontrôlable avec ou sans perte de conscience		✓	
<b>Somnambulisme</b> : se lever la nuit sans être complètement réveillé et faire des activités sans en garder aucun souvenir le lendemain ou « conduite somnambulique »		✓	

<p><b>Retard de la miction</b> : difficulté à commencer à uriner ou à maintenir un débit urinaire</p>		✓	
<p><b>Sevrage :</b>  <b>Symptômes sévères possibles :</b>  <b>Catatonie</b> : impression d’être incapable de bouger ou de réagir  <b>Delirium tremens</b> : confusion sévère, frissons, fréquence cardiaque irrégulière et sudation excessive  <b>Humeur dépressive</b>  <b>Dissociation</b> : impression d’être déconnecté de la réalité  <b>Hallucinations</b> : fait de voir des choses ou d’entendre des sons qui ne sont pas là  <b>Manie</b> : hyperactivité du comportement et des pensées  <b>Psychose</b> : fait de croire à des choses qui ne sont pas vraies  <b>Convulsions</b> (crises convulsives – dont certaines qui ne s’arrêtent pas d’elles-mêmes) : perte de conscience avec tremblement incontrôlable  <b>Idées ou gestes suicidaires</b>  <b>Autres symptômes possibles :</b>  Crampes abdominales; problèmes de mémoire ou de concentration; diarrhée; malaise ou agitation; anxiété sévère ou crises de panique; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques; tremblements; vomissements; trouble du sommeil; irritabilité; douleurs ou raideurs musculaires; sensation de brûlure ou de picotement dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration abondante</p>		✓	

En cas de symptôme ou d’effet secondaire gênant non mentionné dans le présent document ou d’aggravation d’un symptôme ou d’effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

### **Déclaration des effets secondaires**

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada en

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courriel, ou par télécopieur;

ou

- Téléphonant sans frais au 1-866-234-2345.

*REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.*

### **Entreposage :**

Conserver à la température ambiante (15 à 30 °C).

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir davantage au sujet de LIBRAX :**

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou peut être obtenu en téléphonant au 1-800-361-4261.

Le présent dépliant a été rédigé par Bausch Health, Canada Inc.

Dernière révision : 14 décembre 2021