ANSM - Mis à jour le : 01/09/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

LIBRAX, comprimé enrobé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clidinium (bromure de) ..... 2,5 mg
Chlordiazepoxide ..... 5,0 mg

Pour un comprimé.

Excipient(s) à effet notoire : lactose, saccharose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé enrobé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes s'accompagnant de troubles fonctionnels digestifs à composante spasmodique.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

Population adulte

La posologie habituelle chez l'adulte est de 1 comprimé, 2 à 4 fois par jour.

Population pédiatrique

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant, en l'absence d'étude.

De plus, le comprimé n'est pas une forme adaptée à l'enfant de moins de 6 ans (risque de fausse route).

Population particulière

Chez le sujet âgé (avant 75 ans), l'insuffisant rénal et l'insuffisant hépatique léger à modéré, il est recommandé de diminuer la posologie de moitié par exemple.

Durée

Le traitement doit être aussi bref que possible. L'indication sera réévaluée régulièrement surtout en l'absence de symptômes. La durée globale du traitement ne devrait pas excéder 8 à 12 semaines pour la majorité des patients, y compris la période de réduction de la posologie (voir

rubrique 4.4).

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées. Ceci suppose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

Mode d'administration

Les comprimés sont à avaler avec un peu d'eau.

La prise peut avoir lieu aux repas, au coucher, ou au moment des douleurs.

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité aux substances actives ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Sujets âgés de plus de 65 ans polypathologiques,
- Sujets âgés de plus de 75 ans.

LIEES AU BROMURE DE CLIDINIUM :

- risque de glaucome par fermeture de l'angle,
- risque de rétention urinaire lié aux troubles urétro-prostatiques,
- allaitement (voir rubrique 4.6).

LIEES AU CHLORDIAZEPOXIDE :

- insuffisance respiratoire sévère,
- syndrome d'apnée du sommeil,
- insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),
- myasthénie.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Ce médicament contient à la fois une benzodiazépine et un antispasmodique atropinique. L'association de ces deux substances additionne les effets indésirables de chacune et multiplie les risques en cas d'association avec d'autres médicaments notamment sédatifs et/ou atropiniques (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Ce médicament contient du saccharose. Les patients présentant une intolérance au fructose, un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou un déficit en sucrase/isomaltase (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Lorsque des benzodiazépines avec une longue durée d'action sont utilisées, il est important de mentionner que la prudence impose de ne pas passer à des benzodiazépines à demi-vie courte, en raison de la survenue possible d'un syndrome de sevrage.

TOLERANCE PHARMACOLOGIQUE :

L'effet anxiolytique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

DEPENDANCE :

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.

Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance :

- durée du traitement,
- dose,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Des cas d'abus ont également été rapportés.

PHENOMENE DE REBOND

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés. Ce phénomène peut s'accompagner d'autres réactions, telles que des changements d'humeur, une anxiété, des troubles du sommeil ou une agitation. Le phénomène de rebond étant plus important après un arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer progressivement la dose.

AMNESIE ET ALTERATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

TROUBLES DU COMPORTEMENT

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire :

Peuvent être observés :

- aggravation de l'insomnie, cauchemars, agitation, nervosité,
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,
- désinhibition avec impulsivité,
- euphorie, irritabilité,
- amnésie antérograde,
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- comportement inhabituel pour le patient,
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

RISQUE D'ACCUMULATION

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (voir rubrique 5.2).

Sujet âgé

- Chez les personnes âgées (avant 75 ans) ou souffrant d'insuffisance rénale ou d'insuffisance hépatique légère à modérée, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

  Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

- Chez les personnes âgées de 75 ans ou plus, ainsi que chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère aigüe ou chronique, ce médicament est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

De plus, chez les sujets âgés, les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population.

L’association de ce médicament avec des boissons alcoolisées ou des médicaments contenant de l’alcool, avec de l’oxybate de sodium est déconseillée (voir rubrique 4.5).

Précautions d'emploi

LIEES AU BROMURE DE CLIDINIUM :

Utiliser avec prudence en cas de :

- hypertrophie prostatique,
- insuffisance rénale,
- insuffisance hépatique légère à modérée,
- insuffisance coronarienne, troubles du rythme, hyperthyroïdie,
- bronchite chronique en raison de l'accroissement de la viscosité des sécrétions bronchiques,
- iléus paralytique, atonie intestinale chez le sujet âgé, mégacôlon toxique.

LIEES AU CHLORDIAZEPOXIDE :

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (voir rubrique 4.5).

CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

MODALITES D'ARRET PROGRESSIF DU TRAITEMENT

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.

Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

POPULATION PEDIATRIQUE

Aucune étude clinique n'a été conduite chez l'enfant avec le bromure de clidinium et le chlordiazépoxide. En conséquence, ce médicament ne doit pas être utilisé chez l'enfant,

SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL OU HEPATIQUE

Le risque d'accumulation conduit à réduire la posologie, de moitié par exemple (cf. rubrique 4.4 Mises en garde).

INSUFFISANT RESPIRATOIRE

Chez l'insuffisant respiratoire léger à modéré, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs). En cas d’insuffisance respiratoire sévère, ce médicament est contre-indiqué (voir rubrique 4.3).

RISQUES ASSOCIES A L’UTILISATION CONCOMITANTE D’OPIOÏDES

L’utilisation concomitante de LIBRAX et d’opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés comme LIBRAX avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision de prescrire LIBRAX en même temps que des opioïdes est prise, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir également les recommandations posologiques générales à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être suivis de près pour surveiller la survenue de signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

À cet égard, il est fortement recommandé d’informer les patients et leurs soignants (le cas échéant) afin qu’ils connaissent ces symptômes (voir rubrique 4.5).

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

INTERACTIONS LIEES AU CHLORDIAZEPOXIDE

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine), des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Le chlordiazepoxide étant majoritairement métabolisé par le cytochrome CYP3A4 et CYP2C19, la concentration plasmatique du chlordiazepoxide peut être augmentée en présence d’inhibiteur de ces cytochromes et se traduire par une sédation excessive.

Associations déconseillées (voir rubrique 4.4)

+ Alcool

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif de ces substances. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

+ Oxybate de sodium

Majoration par l’alcool de l’effet sédatif de ces substances. L’altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l’utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Cimétidine

Avec la cimétidine utilisée à des doses supérieures ou égales à 800 mg/j : risque accru de somnolence.

Avertir les patients de l'augmentation du risque en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines.

+ Opioïdes :

L’utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés comme LIBRAX avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l’effet dépresseur additif sur le

système nerveux central. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Barbituriques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Buprénorphine

Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution: risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale.

Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

+ Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

+ Morphiniques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

INTERACTIONS LIEES AU CLIDINIUM

Médicament atropinique

Il faut prendre en compte le fait que les substances atropiniques peuvent additionner leurs effets indésirables et entraîner plus facilement une rétention urinaire, une poussée aiguë de glaucome, une constipation, une sècheresse de la bouche, etc.

Les divers médicaments atropiniques sont représentés par les antidépresseurs imipraminiques, la plupart des antihistaminiques H_1 atropiniques, les antiparkinsoniens anticholinergiques, les antispasmodiques atropiniques, le disopyramide, les neuroleptiques phénothiazidiques ainsi que la clozapine.

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments atropiniques

Addition des effets indésirables atropiniques à type de rétention urinaire, constipation, sécheresse de la bouche, etc.

+ Anticholinestérasiques

Risque de moindre efficacité de l'anticholinestérasique par antagonisme des récepteurs de l'acétylcholine par l'atropinique.

+ Morphiniques

Risque important d'akinésie colique avec constipation sévère.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Contraception chez l'homme et la femme

En raison du potentiel génotoxique du Chlordiazépoxide (voir rubrique 5.3), il est recommandé aux femmes en âge de procréer d'utiliser une contraception efficace pendant le traitement et jusqu'à 7 mois après son arrêt.

Si la patiente pense être enceinte ou envisage de le devenir, elle doit être avertie de la nécessité de consulter un médecin pour discuter de l'arrêt du médicament.

Il est recommandé aux hommes d'utiliser une contraception efficace et de ne pas engendrer d'enfants pendant le traitement et jusqu'à 4 mois après son arrêt.

Grossesse

LIEES AU BROMURE DE CLIDINIUM :

Administrer avec prudence en fin de grossesse en raison du risque d'effets atropiniques chez l'enfant (iléus méconiaux).

LIEES AU CHLORDIAZEPOXIDE :

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1er trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2e et/ou 3e trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits. Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de LIBRAX est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de LIBRAX à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par LIBRAX, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement

LIEES AU BROMURE DE CLIDINIUM :

Ne pas administrer à la femme qui allaite en raison de la diminution de la sécrétion lactée et du passage du médicament dans le lait (risque d'effets atropiniques chez l'enfant aux doses thérapeutiques).

LIEES AU CHLORDIAZEPOXIDE :

Le chlordiazépoxide peut également passer dans le lait maternel. L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

La sédation, l’amnésie, les troubles de la concentration et l’altération de la fonction musculaire peuvent affecter l’aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquents sont la sédation, les étourdissements, la somnolence, l'ataxie, la fatigue et les troubles de l'équilibre. Ces effets indésirables sont dose dépendants et peuvent persister les jours suivants même après une seule dose. Cependant, ces phénomènes se produisent surtout en début du traitement et cèdent en général à la poursuite du traitement.

Les effets indésirables liés au chlordiazépoxide sont en rapport avec la sensibilité individuelle du patient. Les personnes âgées sont particulièrement sensibles aux effets des médicaments dépresseurs du système nerveux central et peuvent ressentir une confusion, en particulier si des modifications cérébrales organiques existent.

L'évaluation des effets indésirables est basée sur l'information de fréquence suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/ 100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1 000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1 000), très rare (1/10 000), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Classe Organe	**Fréquence**	**Effet indésirable**
Affections hématologiques et du système lymphatique	Rare	Dépression de la moëlle osseuse (thrombocytopénie, leucopénie, agranulocytose, pancytopénie)
Affections du système immunitaire	Fréquence indéterminée	Urticaire, œdèmes
Affections psychiatriques	Fréquence indéterminée	Amnésie (pouvant survenir aux doses thérapeutiques), excitabilité, hallucination, dépendance physique et psychique (même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l’arrêt du traitement), dépression, nervosité, agitation, irritabilité, niveau de vigilance réduit, agressivité, délire, cauchemars, troubles psychotiques, troubles du comportement, modifications de la conscience, perturbations émotionnelles, réactions paradoxales (anxiété, tension, troubles du sommeil, insomnie)

Classe Organe	Fréquence	Effet indésirable
Affections du système nerveux	Fréquent	Sédation, étourdissements, baisse de vigilance, somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), ataxie, troubles de l'équilibre, état confusionnel
	Rare	Maux de tête, vertige
	Fréquence indéterminée	Dysarthrie, sensations ébrieuses, troubles de la marche.
Affections oculaires	Peu fréquent	Diminution de la sécrétion lacrymale, troubles de l'accommodation
	Rare	Trouble de la vision incluant la diplopie
Affections cardiaques	Fréquence indéterminée	Tachycardie, palpitations
Affections vasculaires	Rare	Hypotension
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Fréquence indéterminée	Dépression respiratoire, épaississement des sécrétions bronchiques
Affections gastro-intestinales	Rare	Troubles gastro-intestinaux, constipation
Affections hépatobiliaires	Fréquence indéterminée	Ictère, augmentation des transaminases et des phosphatases alcalines sériques, hépatite.
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Rare	Prurit, éruptions cutanées érythémateuses et bulleuses.
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Fréquence indéterminée	Hypotonie musculaire, asthénie
Affections du rein et des voies urinaires	Rare	Rétention urinaire
Affections des organes de reproduction et du sein	Rare	Troubles de la libido
	Très rare	Dysménorrhée
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Fréquent	Fatigue
	Peu fréquent	Sécheresse buccale

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

LIEES AU BROMURE DE CLIDINIUM :

Signes cliniques

Ce sont ceux des atropiniques avec sécheresse de la bouche, mydriase, légère somnolence, paralysie de l'accommodation, rétention urinaire, tarissement des secrétions, rougeur cutanée, inhibition de la motilité gastro-intestinale, et surtout : troubles circulatoires et respiratoires, tachycardie, état d'excitation, agitation, confusion et hallucination allant jusqu'au délire, dépression respiratoire et coma.

Traitement

Symptomatique avec surveillance cardiaque et respiratoire, en milieu hospitalier.

LIEES AU CHLORDIAZEPOXIDE :

Signes cliniques

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

En cas de prise massive, les signes de surdosage en benzodiazépines se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée. Les cas bénins se manifestent par une somnolence, des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, rarement un coma et très rarement un décès.

Traitement

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes. Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée.

L'administration de flumazénil peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique :

ANXIOLYTIQUES, code ATC : N05BA02 (chlordiazépoxide).

(N : système nerveux central).

ANTICHOLINERGIQUES ASSOCIES A DES PSYCHOLEPTIQUES, code ATC : A03CA02 (bromure de clidinium).

(A : voies digestives et métabolisme).

Le chlordiazépoxide est un anxiolytique appartenant à la classe des benzodiazépines.
Au plan pharmacologique ses propriétés sont celles de la classe des benzodiazépines : anxiolytique, sédatif, hypnotique, anticonvulsivant, myorelaxant et amnésiant.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe « récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA » (également appelés BZ_1 et BZ_2) modulant l'ouverture du canal chlore.

Une pharmacodépendance peut être observée chez l'Animal et chez l'Homme.

Le bromure de clidinium est un anticholinergique synthétique qui a un effet spasmolytique sur le muscle et qui inhibe également les sécrétions

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

BROMURE DE CLIDINIUM

Il est métabolisé en bromure de méthyl-1 hydroxy-3 quinubromure de clidinium qui est la forme principale retrouvée dans l'urine du chien et de l'homme. On retrouve le bromure de clidinium et son métabolite dans les fèces du chien et de l'homme. Des études au carbone marqué montrent que cette substance n'est pas métabolisée par N-déméthylation.

CHLORDIAZEPOXIDE

Le chlordiazépoxide est bien absorbé avec un pic plasmatique atteint une ou deux heures après l'administration. La biodisponibilité après administration orale est proche de 100%. Le médicament a une demi-vie de 6 à 30 heures. L'état d'équilibre est généralement atteint dans les trois jours.

Il est successivement métabolisé en desméthyl-chlordiazépoxide, puis en démoxépam peu actifs. Le démoxépam est lui-même métabolisé en métabolite actif, l'oxazépam, mais dans de très faibles proportions. Moins de 1% du chlordiazépoxide ingéré aboutit à la formation d'oxazépam. L'élimination urinaire se fait sous forme de démoxépam et d'oxazépam.

La demi-vie est de 20 à 24 heures.

Le passage fœto-placentaire et dans le lait maternel a été démontré pour les benzodiazépines.

L'état d'équilibre des métabolites actifs est atteint après 10-15 jours, avec des concentrations en métabolite similaires à celles de la molécule mère.

5.3. Données de sécurité préclinique

Potentiel mutagène et cancérogène :

Des études *in vivo* et *in vitro* avec le chlordiazépoxide montrent des signes en faveur d'un effet mutagène. Néanmoins, dans des systèmes de test similaires les résultats sont négatifs. La pertinence des résultats positifs n'est pas clairement démontrée pour le moment.

Dans des études de carcinogénicité chez la souris, une augmentation d'adénomes et de carcinomes hépatocellulaires a été observée à des doses élevées, en particulier chez les mâles, tandis qu'aucune augmentation de l'incidence de tumeurs n'a été observée chez les rats.

Toxicité pour la reproduction :

Des anomalies au niveau de la tête des spermatozoïdes ont été observées chez la souris après administration de chlordiazépoxide.

Les études animales de toxicité de la reproduction et du développement ont montré des effets tératogènes : des changements dans le tractus urogénital, des anomalies du poumon et des

malformations du crâne (exencéphalie, fente palatine), des troubles du comportement et des modifications neurochimiques sur la descendance.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose, cellulose microcristalline, amidon de maïs, talc, magnésium (stéarate de), saccharose, amidon de riz, gomme arabique, fer (oxyde de) jaune (E 172), indigotine (E 132), paraffine solide, paraffine liquide.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

Pas d’exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

VIATRIS MEDICAL
1 BIS PLACE DE LA DEFENSE – TOUR TRINITY
92400 COURBEVOIE

8. NUMERO(S) D’AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 355 395 2 6 : 30 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/PE/PVDC/Aluminium).

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L’AUTORISATION

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

Durée de prescription limitée à 12 semaines.