FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL CLORDIAZEPÓXIDO CLORHIDRATO/ BROMURO DE CLIDINIO 5/2,5 CÁPSULAS

Folleto de información al Profesional

CLORDIAZEPÓXIDO CLORHIDRATO/ BROMURO DE CLIDINIO 5/2,5 CÁPSULAS

❖ Composición del producto

Cada cápsula contiene:
Clordiazepóxido **Clorhidrato**: 5 mg
Bromuro de Clidinio: 2.5 mg
Excipientes: **Indicar según lo autorizado en el registro sanitario.**

❖ Clasificación terapéutica

Código ATC: A03CA02

❖ Forma farmacéutica.

Cápsulas

❖ Indicaciones

Alivio sintomático de espasmos de origen gástrico y genitourinario en pacientes ansiosos.

❖ Farmacología Clínica

- ***Propiedades Farmacológicas***
- ***Farmacodinamia***

Grupo farmacoterapéutico: Agentes anticolinérgicos sintéticos en combinación con psicolépticos - código ATC: A03CA02 (clidinio y psicolépticos)

Mecanismo de acción y efectos farmacodinámicos

El Clordiazepóxido es un ansiolítico que pertenece a la clase de las benzodiacepinas. Farmacológicamente sus propiedades son las de la clase de las benzodiacepinas: ansiolítico, sedante, hipnótico, anticonvulsivo, miorrelajante y amnésico. Estos efectos están asociados con una acción agonista específica sobre un receptor central que forma parte del complejo de receptores macromoleculares GABA-OMEGA (también conocido como BZ1 y BZ2) que modula la apertura del canal de cloro.

Se puede observar dependencia del medicamento en animales y en humanos.

El bromuro de clidinio es un anticolinérgico sintético que tiene un efecto espasmolítico en el músculo liso y también inhibe las secreciones.

- ***Farmacocinética***

Clordiazepóxido

El Clordiazepóxido se absorbe bien y los niveles máximos en sangre se alcanzan en una o dos horas después de la administración. La biodisponibilidad después de la dosis oral es cercana al 100%. El medicamento tiene una vida media de 6-30 horas. Los niveles de estado estacionario generalmente se alcanzan en tres días.

El Clordiazepóxido se metaboliza en desmetilclordiazepóxido. También se metaboliza en mucha menor medida al metabolito activo demoxapam. El demoxapam es en sí mismo metabolizado a un metabolito activo, oxazepam, pero en proporciones muy pequeñas (menos del 1% del Clordiazepóxido ingerido da como resultado la formación de oxazepam).

La eliminación urinaria toma la forma de demoxapam y oxazepam. La vida media es de 20 a 24 horas.

El cruce feto-placentario y el paso a la leche materna se han demostrado para las benzodiacepinas.

Los niveles en estado estacionario de estos metabolitos activos se alcanzan después de 10-15 días, con concentraciones de metabolito que son similares a las del fármaco original.

Bromuro de clidinio

El bromuro de clidinio se metaboliza en 3-hidroxi-1-metilquinuclidinio bromuro, que es la forma principal que se encuentra en la orina de los seres humanos. El bromuro de clidinio y sus metabolitos se encuentran en las heces. Los estudios con carbono marcado muestran que esta sustancia no se metaboliza por N-desmetilación.

- ***Datos de seguridad preclínica***

Potencial mutagénico y tumorigénico:

En estudios in vivo e in vitro con Clordiazepóxido existen indicaciones de un efecto mutagénico. Sin embargo, en sistemas de prueba similares los resultados son negativos. La relevancia de los hallazgos positivos no está clara.

En estudios de carcinogenicidad en ratones se observó un aumento de tumores hepáticos a dosis altas, especialmente en machos, mientras que no se observó un aumento de la incidencia de tumores en ratas.

Toxicidad reproductiva:

Las observaciones en humanos no han mostrado evidencia clara de un efecto teratogénico del Clordiazepóxido hasta ahora, mientras que en estudios en animales se han observado cambios en el tracto urogenital, anomalías de pulmón y malformaciones del cráneo (exencefalia, paladar hendido), trastornos del comportamiento y cambios neuroquímicos en la descendencia. El riesgo de malformaciones con la administración de dosis terapéuticas de benzodiacepinas al principio del embarazo parece ser bajo, aunque algunos estudios epidemiológicos han encontrado evidencia de un mayor riesgo de la aparición de paladar hendido y hay pocos informes de casos de malformaciones y retraso mental en niños expuestos prenatalmente después de una sobredosis e intoxicación por Clordiazepóxido.

❖ **Administración y posología**

Posología

La dosis recomendada es 3 - 4 comprimidos diarios, preferentemente media hora antes de las comidas, con líquido.

Pautas posológicas especiales:

***Pacientes ancianos y debilitados*: 1 -2 comprimidos diarios inicialmente, con un aumento posológico a continuación hasta alcanzar la dosis eficaz óptima y tolerada.**

***Niños*: 1 - 2 comprimidos diarios, según la edad y la afección. Los comprimidos pueden tomarse con líquido, enteras o triturados. En niños menores de 6 años el medicamento está contraindicado.**

***Población pediátrica**:* **No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de este**

Método de administración

Oral. Para ser tragado con agua.

❖ **Interacciones medicamentosas**
Interacciones con Clordiazepóxido

Si **CLORDIAZEPÓXIDO CLORHIDRATO/ BROMURO DE CLIDINIO 5/2,5 CÁPSULAS** se combina con fármacos de acción central como neurolépticos, tranquilizantes, antidepresivos, hipnóticos, analgésicos, anestésicos, antitusivos, antihistamínicos sedantes, antihipertensivos centrales y baclofeno, es probable que los efectos depresivos centrales se intensifiquen. En el caso de analgésicos narcóticos también puede producirse un aumento de la euforia conduciendo a un aumento de la dependencia psíquica.

- Barbitúricos

Mayor riesgo de depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

- Buprenorfina

Con buprenorfina utilizada como tratamiento de reemplazo: mayor riesgo de depresión respiratoria que puede ser fatal. evaluar cuidadosamente la relación riesgo-beneficio de esta combinación. Informar al paciente de la necesidad de respetar las dosis prescritas.

- Cimetidina

Mayor riesgo de somnolencia. Advertir a los pacientes del mayor riesgo al conducir automóviles y usar máquinas.

- Productos derivados de la morfina

Mayor riesgo de depresión respiratoria, que puede ser fatal en caso de sobredosis.

- Medicamentos que inhiben las enzimas hepáticas

Los compuestos que inhiben ciertas enzimas hepáticas (particularmente el citocromo P450) pueden potenciar la actividad de las benzodiacepinas. En menor grado, esto también se aplica a benzodiacepinas que se metabolizan solo por conjugación.

- Opioides

El uso concomitante de medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados como Clordiazepóxido Clorhidrato / Bromuro de Clidinio Cápsulas 5/2.5 mg con opioides aumenta el riesgo de sedación, depresión respiratoria, coma y muerte debido al efecto depresor aditivo del SNC. La dosis y duración del uso concomitante debe ser limitado.

Interacciones con bromuro de clidinio

Las sustancias similares a la atropina pueden agregar sus efectos secundarios y pueden inducir más fácilmente la retención urinaria, avance del glaucoma, estreñimiento, sequedad de boca, etc.

Los fármacos considerados similares a la atropina son aquellas sustancias que tienen acción anticolinérgica pertenecientes a los siguientes grupos terapéuticos: antidepresivos, antihistamínicos (antagonistas del H1), agentes anti parkinsonianos, anticolinérgicos, otros antiespasmódicos atropínicos, disopiramida, neurolépticos de fenotiazina, clozapina y amantadina.

❖ **Reacciones Adversas**

Los efectos adversos más comunes incluyen sedación, mareos, somnolencia, ataxia, fatiga y trastorno del equilibrio. Estos efectos adversos están relacionados con la dosis y pueden persistir en los siguientes días incluso después de una sola dosis. Sin embargo, estos fenómenos ocurren predominantemente al comienzo de la terapia y generalmente desaparecen con la administración repetida. Los ancianos son particularmente sensibles a los efectos de los fármacos depresores centrales y puede experimentar confusión, especialmente si hay cambios cerebrales orgánicos.

Dentro de las clases de órganos del sistema, las reacciones adversas se enumeran bajo títulos de frecuencia (número de pacientes que se espera que experimenten la reacción), utilizando las siguientes categorías:

- Muy frecuentes (≥ 1/10)
- Frecuentes (≥ 1/100 a <1/10)
- Poco frecuentes (≥ 1/1000 a <1/100)
- Raras (≥ 1/10000 a <1/1000)
- Muy raro (<1/10000)
- Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Clase de Órgano	**Efecto**
Sistema sanguíneo y linfático	Raras: depresión de la médula ósea (p. ej. trombocitopenia, leucopenia, agranulocitosis, pancitopenia)
Trastornos del sistema inmunológico	Frecuencia no conocida: hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Poco frecuentes: aumento del apetito
Trastornos psiquiátricos	Frecuencia no conocida: amnesia, alucinaciones, dependencia, depresión, inquietud, agitación, irritabilidad, nivel de conciencia deprimido, agresión, delirio, pesadillas, trastorno psicótico, comportamiento anormal, alteraciones emocionales, reacción paradójica a un fármaco (por ejemplo, ansiedad,

	trastornos del sueño, insomnio, intento de suicidio, ideación suicida).
Trastornos del sistema nervioso	Frecuentes: sedación, mareos, somnolencia, ataxia, trastorno del equilibrio, estado de confusión Raras: dolor de cabeza, vértigo Frecuencia no conocida: disartria, alteración de la marcha, trastorno extrapiramidal (p. ej. temblor, discinesia)
Trastornos oculares	Poco frecuentes: disminución del lagrimeo, trastornos de la acomodación Raras: discapacidad visual incl. diplopía
Trastornos cardíacos	Frecuencia no conocida: taquicardia, palpitaciones
Trastornos vasculares	Raras: hipotensión
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Frecuencia no conocida: depresión respiratoria, aumento de la viscosidad de la secreción de los bronquios
Trastornos gastrointestinales	Raras: trastorno gastrointestinal, estreñimiento
Trastornos hepatobiliares	Frecuencia no conocida: ictericia, aumento de bilirrubina en sangre, aumento de transaminasas, aumento de la fosfatasa alcalina en sangre
Trastornos de la piel y los tejidos subcutáneos	Raras: reacción cutánea (p. ej., erupción cutánea, prurito)
Trastornos musculo esqueléticos y de tejido conectivo	Frecuencia no conocida: debilidad muscular, astenia
Trastornos renales y urinarios	Raras: retención urinaria
Trastornos del sistema reproductivo y de las mamas	Raras: trastorno de la libido, disfunción eréctil, trastorno menstrual Muy raras: dismenorrea.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Frecuentes: fatiga Poco frecuentes: boca seca

❖ **Advertencias y Precauciones**

Este medicamento contiene una benzodiacepina y un agente antiespasmódico atropínico. Al estar asociados, sus efectos indeseables pueden sinergizar y multiplicar los riesgos con otros medicamentos, especialmente las acciones sedantes y/o atropínicas.

Duración del tratamiento

La duración del tratamiento debe ser lo más breve posible, pero no debe exceder de 8 a 12 semanas, incluido el proceso de reducción gradual. La extensión más allá de estos períodos no debe tener lugar sin reevaluación de la situación.

Cuando se utilizan benzodiacepinas con una acción de larga duración, es importante advertir contra el cambio a una benzodiacepina de corta duración, ya que se pueden desarrollar síntomas de abstinencia.

Abuso de alcohol y drogas

Se recomienda el mayor cuidado si hay antecedentes de alcoholismo u otras dependencias, ya sean relacionadas con medicamentos o de otro tipo.

En sujetos con episodios depresivos mayores

Las benzodiacepinas y productos similares no deben prescribirse solos, ya que permiten el desarrollo de depresión por separado con un riesgo persistente o aumentado de suicidio.

Tolerancia

Puede desarrollarse cierta pérdida de eficacia de los efectos hipnóticos de las benzodiacepinas después del uso repetido durante algunas semanas.

Dependencia

El uso de benzodiacepinas puede conducir al desarrollo de dependencia física y psíquica a estos productos. La dependencia al medicamento puede ocurrir a dosis terapéuticas y/o en pacientes sin ningún factor de riesgo distinto. El riesgo de dependencia aumenta con la dosis y la duración del tratamiento; también es mayor en pacientes con antecedentes de abuso de alcohol o drogas.

Una vez que se haya desarrollado la dependencia física, interrupción abrupta del tratamiento será acompañada de síntomas de abstinencia. Estos pueden consistir en insomnio, dolores de cabeza, dolor muscular, tensión muscular, hiperreactividad, ansiedad extrema, tensión, inquietud, confusión e irritabilidad. En casos graves, pueden aparecer los siguientes síntomas: desrealización, despersonalización, hiperacusia, entumecimiento y hormigueo de las extremidades, hipersensibilidad a la luz, ruido y contacto físico,

alucinaciones o ataques epilépticos. Los síntomas de abstinencia pueden manifestarse en los días siguientes al cese del tratamiento. Combinando varias benzodiacepinas, cualquiera que sea la indicación ansiolítica o hipnótica, se corre el riesgo de aumentar el riesgo de dependencia de medicamentos. También se han informado casos de abuso.

Reacciones de rebote

Tras la interrupción del tratamiento puede producirse un síndrome transitorio en el que los síntomas que llevaron al tratamiento con una benzodiacepina reaparecen en forma aumentada. Pueden ser acompañadas de otras reacciones que incluyen cambios de humor, ansiedad o alteraciones del sueño e inquietud. Dado que el riesgo de fenómenos de retirada/rebote es mayor después de una interrupción del tratamiento, se recomienda que la dosis se reduzca gradualmente.

Amnesia y alteración de la función psicomotora

Las benzodiacepinas pueden inducir amnesia anterógrada. La amnesia anterógrada junto con las alteraciones en las funciones psicomotoras ocurre con mayor frecuencia varias horas después de ingerir el medicamento.

Reacciones psiquiátricas y paradójicas

En algunos sujetos, las benzodiacepinas y productos similares pueden dar lugar a una combinación de alteración del estado de conciencia, problemas de comportamiento y de memoria. Se puede observar lo siguiente:

- empeoramiento del insomnio, pesadillas, agitación, nerviosismo,
- pensamientos delirantes, alucinaciones, estado confusional-onírico, síntomas de tipo psicótico,
- pérdida de inhibiciones con impulsividad,
- euforia, irritabilidad,
- amnesia anterógrada,
- sugestionabilidad.

Este síndrome puede ir acompañado de problemas potencialmente peligrosos para el paciente o para otras personas, de los siguientes tipos:

- comportamiento inusual para el paciente,

- comportamiento autoagresivo o heteroagresivo, en particular si los amigos y parientes intentan obstaculizar las actividades del paciente,
- comportamiento automático con amnesia de post-evento.

Si estas reacciones ocurren durante el tratamiento con **CLORDIAZEPÓXIDO CLORHIDRATO/ BROMURO DE CLIDINIO 5/2,5** la administración debe ser suspendida. Estas reacciones son más frecuentes en los ancianos. Se debe tener extrema precaución al prescribir benzodiacepinas a pacientes con trastornos de la personalidad.

Grupos de pacientes específicos y riesgo de acumulación

Dado que el Clordiazepóxido es una benzodiacepina de acción prolongada, se debe controlar al paciente regularmente para disminuir, si es necesario, la dosis o la frecuencia de administración para prevenir sobredosis debido a la acumulación.

En personas de edad avanzada menores de 75 años o personas que padecen insuficiencia renal o insuficiencia hepática leve a moderada, la vida media de las benzodiacepinas puede prolongarse considerablemente. Una adaptación de la dosis puede ser necesaria. Personas de 75 años o más y pacientes con insuficiencia hepática grave, aguda o crónica están contraindicados.

Las benzodiacepinas y productos similares deben usarse con cuidado en sujetos de edad avanzada debido al riesgo de sedación y/o efecto miorrelajante, que puede provocar caídas con consecuencias que a menudo son graves en esta población.

Precauciones de uso (asociadas con Clordiazepóxido):

Puede ser útil informar al paciente cuando se inicie el tratamiento que será de duración limitada y explicar con precisión cómo se reducirá progresivamente la dosis. Además, es importante que el paciente sea consciente de la posibilidad de fenómenos de rebote, minimizando así la ansiedad sobre tales síntomas si ocurren mientras el medicamento está siendo descontinuado.

En el caso de insuficiencia respiratoria leve a moderada, debe tenerse en cuenta el efecto depresor de las benzodiacepinas y productos similares (especialmente debido a que la ansiedad y agitación pueden constituir signos indicativos de descompensación de la función respiratoria, justificando el ingreso a una unidad de cuidados intensivos).

Población pediátrica

En niños menores de 6 años este medicamento está contraindicado. No se ha establecido la seguridad y eficacia del uso de este medicamento en población pediátrica.

Precauciones de uso (asociadas con bromuro de clidinio):

Utilizar con cuidado en el caso de:

- hipertrofia de próstata,
- insuficiencia renal o hepática,
- insuficiencia coronaria, problemas de frecuencia cardíaca, hipertiroidismo,
- bronquitis crónica debido a un aumento de la viscosidad de las secreciones bronquiales,
- íleo paralítico, atonía intestinal en ancianos, megacolon tóxico.

Riesgo del uso concomitante de opioides:

El uso concomitante de este medicamento y opioides puede provocar sedación, depresión respiratoria, coma y muerte. Debido a estos riesgos, la prescripción concomitante de medicamentos sedantes como benzodiacepinas o medicamentos relacionados con opioides deben reservarse para los pacientes para quienes no son posibles opciones de tratamiento alternativas. Si se toma la decisión de recetar este medicamento concomitantemente con opioides, se debe usar la dosis efectiva más baja y la duración del tratamiento debe ser lo más breve posible.

Los pacientes deben ser monitoreados de cerca para detectar signos y síntomas de depresión respiratoria y sedación. En este sentido, se recomienda encarecidamente informar a los pacientes y a sus cuidadores (cuando corresponda) para conocer estos síntomas.

❖ **Embarazo, Fertilidad y Lactancia**

Embarazo

No hay evidencia de la seguridad del medicamento en el embarazo humano ni evidencia a partir de animales de que esté libre de peligro. Por lo tanto, no usar durante el embarazo, especialmente durante el primer y último trimestre, a menos que existan razones de peso.

Si el producto se prescribe a una mujer en edad fértil, se le debe advertir que se comunique con su médico para discutir la descontinuación del producto si tiene la intención o sospecha que está embarazada.

Si, por razones médicas imperiosas, el producto se administra durante la última fase del embarazo, o durante el trabajo de parto a dosis altas, se pueden esperar efectos en el recién nacido, como hipotermia, hipotonía y depresión respiratoria moderada, debido a la acción farmacológica del compuesto. Además, los bebés nacidos de madres que tomaron benzodiacepinas crónicamente durante las últimas etapas del embarazo pueden haber

desarrollado dependencia física y puede tener cierto riesgo de desarrollar síntomas de abstinencia en el período posnatal.

Debido al clidinio, este medicamento debe administrarse con cuidado al final del embarazo debido al riesgo de efectos atropínicos en el niño (íleo meconial).

Lactancia

El clidinio puede disminuir la secreción láctea y también puede pasar a la leche dando lugar a efectos atropínicos en el niño. El Clordiazepóxido también puede aparecer en la leche materna, por tanto, el uso de este medicamento no se recomienda durante la lactancia.

❖ **Contraindicaciones**

Este medicamento está contraindicado en pacientes con:

- Hipersensibilidad a los principios activos o a alguno de los excipientes.
- Sujetos poli patológicos mayores de 65 años,
- Pacientes mayores de 75 años,
- Niños menores de 6 años,
- Riesgo de glaucoma de ángulo cerrado,
- Riesgo de retención urinaria asociado con trastornos uretroprostáticos
- Lactancia,
- Insuficiencia respiratoria grave
- Síndrome de apnea del sueño,
- Insuficiencia hepática grave, aguda o crónica (riesgo de aparición de encefalopatía),
- Miastenia gravis.

❖ **Efecto sobre la habilidad para conducir o manejar maquinaria pesada**

Este medicamento puede causar somnolencia que afecta la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La sedación, amnesia, concentración alterada y función muscular alterada pueden afectar negativamente a la capacidad para conducir o utilizar máquinas. La combinación con otros medicamentos sedantes no debe ser recomendada ni considerada al conducir automóviles o usar. De haber una duración insuficiente del sueño, la probabilidad de deterioro del estado de alerta puede aumentar.

❖ **Sobredosis**

Asociado con Clordiazepóxido

- Signos y síntomas clínicos

Al igual que con otras benzodiacepinas, la sobredosis puede ser potencialmente mortal, en particular en caso de poli intoxicación que involucra a otros depresores del sistema nervioso central (incluido el alcohol). En el manejo de la sobredosis con cualquier medicamento, debe tenerse en cuenta que es posible que se hayan tomado varios agentes.

La sobredosis de benzodiacepinas generalmente se manifiesta por grados de depresión de sistema nervioso central que va desde la somnolencia hasta el coma. En casos leves, los síntomas incluyen somnolencia, confusión mental y letargo, en casos más graves, los síntomas pueden incluir ataxia, hipotonía, hipotensión, depresión respiratoria, raramente coma y muy raramente la muerte.

- Tratamiento

Después de una sobredosis con benzodiacepinas orales, se debe inducir el vómito (dentro de una hora) si el paciente está consciente o un lavado gástrico con la vía aérea protegida si el paciente está inconsciente. Si no hay ninguna ventaja en vaciar el estómago, se debe administrar carbón activado para reducir la absorción. Se debe prestar especial atención a las funciones respiratorias y cardiovasculares en cuidados intensivos.

La administración de flumazenil puede ser útil en el diagnóstico y/o tratamiento de una sobredosis intencional o accidental de benzodiacepinas. El antagonismo de flumazenil sobre el efecto de las benzodiacepinas puede favorecer la aparición de problemas neurológicos (convulsiones), en particular en pacientes epilépticos.

Asociado con bromuro de clidinio

- Signos y síntomas clínicos

La sobredosis de bromuro de clidinio puede manifestarse por efectos anticolinérgicos como retención urinaria, sequedad de la boca, taquicardia, somnolencia leve y alteraciones transitorias de la visión (incluida midriasis, parálisis de la acomodación), enrojecimiento de la piel, inhibición de la motilidad gastrointestinal y trastornos más graves como alteraciones circulatorias y respiratorias, taquicardia, estado de excitación, agitación, confusión y alucinaciones, delirio, depresión respiratoria y coma.

- Tratamiento

Sintomático con monitoreo cardíaco y respiratorio en ambiente hospitalario.

❖ **Precauciones de almacenamiento**

Mantener lejos del alcance de los niños, mantener en su envase original, protegido del calor, luz, humedad. Almacenar a la temperatura indicada en el envase.

MANTENGA FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Fabricado por Alkem Laboratories Limited, Village Thana, Baddi, Tehsil – Nalagarh, District Solan, Himachal Pradesh, 173205, India.

No usar este producto después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.
No repita el tratamiento sin consultar antes con el médico.
No recomiende este medicamento a otra persona.