

MENTIONS LEGALES COMPLETES CUMULEES

TRANXENE 5 mg, 10 mg et 20 mg gélule clorazépate dipotassique

DENOMINATIONS :

TRANXENE 5 mg, gélule.
TRANXENE 10 mg, gélule.
TRANXENE 20 mg, gélule.

COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE :

TRANXENE 5 mg, gélule (rose et blanc) :
Clorazépate dipotassique 5 mg.

TRANXENE 10 mg, gélule (rose) :
Clorazépate dipotassique 10 mg.

TRANXENE 20 mg, gélule (bleu et blanc) :
Clorazépate dipotassique 20 mg.

Excipients communs : carbonate de potassium, talc. Enveloppe de la gélule : gélatine, dioxyde de titane, érythrosine (TRANXENE 5 et 10 mg), indigotine (TRANXENE 20 mg) q.s.p. une gélule de calibre n°3.

DONNEES CLINIQUES :

Indications thérapeutiques :

- Traitement symptomatique des manifestations anxieuses sévères et/ou invalidantes,
- Prévention et traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique.

Posologie et mode d'administration :

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 (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi).

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.

Prévention et traitement du *delirium tremens* et des autres manifestations du sevrage alcoolique :
traitement bref de l'ordre de 8 à 10 jours.

Dose :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale de 90 mg par jour ne sera pas dépassée.

Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique : il est recommandé de diminuer la posologie, de moitié par exemple.

TRANXENE 5 mg :

Ce médicament est réservé à l'adulte et à l'enfant de plus de 6 ans.

La posologie habituelle chez l'adulte est de 5 à 30 mg par jour.

Chez l'enfant : l'utilisation doit être exceptionnelle et la posologie est de l'ordre de 0,5 mg/kg/jour en plusieurs prises.

TRANXENE 10 et 20 mg :

Ce médicament est réservé à l'adulte.

La posologie chez l'adulte se situe entre 25 et 90 mg par jour.

Contre-indications :

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes :

- hypersensibilité au principe actif ou à l'un des autres constituants,
- insuffisance respiratoire sévère,
- syndrome d'apnée du sommeil,
- insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),
- myasthénie.

Mises en garde et précautions particulières d'emploi :

Mises en garde :

Tolérance 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.

Dépendance :

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 des 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 des doses élevées, les

symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises ; ceci n'a pas été observé avec le clorzébate dipotassique compte-tenu de sa longue demi-vie (cf Propriétés pharmacocinétiques).

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.

Phénomène de rebond :

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation d'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

Amnésie et altérations 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 (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Chez des personnes âgées ou souffrant d'insuffisance rénale ou hépatique, 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 (cf. Posologie et mode d'administration).

Sujet âgé :

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

Précautions d'emploi :

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

Chez le sujet présentant un épisode dépressif 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.

Modalités d'arrêt 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.

Sujet âgé, insuffisant rénal ou hépatique :

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

Insuffisant respiratoire :

Chez l'insuffisant respiratoire, 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).

Enfant (TRANXENE 5 mg) :

Plus encore que chez l'adulte, le rapport bénéfice/risque sera scrupuleusement évalué et la durée du traitement aussi brève que possible.

Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions :

Association déconseillée :

- Alcool :

Majoration par l'alcool de l'effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. 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.

Associations à prendre en compte :

- Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres anxiolytiques ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide ; pizotifène.

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

- Buprénorphine :

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.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

A ce jour, aucun effet malformatif n'est attribué à l'exposition aux benzodiazépines au cours du 1^{er} trimestre de la grossesse.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2^{es} et/ou 3^{es} trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et de la variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits.

Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépine 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 mauvaise 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 réversibles 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, l'utilisation de clorzébate est envisageable au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme, dans le strict respect des indications et des posologies.

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

Allaitement :

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

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.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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

Effets indésirables :

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Effets indésirables neuro-psychiatriques (cf. Mises en garde et précautions particulières d'emploi) :

- amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,

- troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation,
- dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement,
- sensations ébrieuses, céphalées, ataxie,
- confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé),
- insomnie, cauchemars, tension,
- modifications de la libido.

Effets indésirables cutanés :

- éruptions cutanées, prurigineuses ou non.

Effets indésirables généraux :

- hypotonie musculaire, asthénie.

Effets indésirables oculaires :

- diplopie.

Surdosage :

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

En cas de prise massive, les signes de surdosage 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 des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

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.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES :

Propriétés pharmacodynamiques :

ANXIOLYTIQUES, Code ATC N05BA05.

(N : système nerveux central).

Le clorazépate appartient à la classe des 1-4 benzodiazépines et a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe :

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,

- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA", également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

Propriétés pharmacocinétiques :

Absorption :

La majeure partie (80 %) du clorzébate est rapidement décarboxylée dans l'estomac pour donner du desméthyl diazépam, dont la concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 heure environ (Tmax ≈ 1 heure).

Distribution :

Le volume de distribution du desméthyl diazépam est de l'ordre de 1 l/kg.

La liaison aux protéines est importante, supérieure à 97 %.

Une relation concentration-effet n'a pu être établie pour cette classe de produits, en raison de l'intensité de leur métabolisme et du développement d'une tolérance.

Les benzodiazépines passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel.

Métabolisme et élimination :

Le métabolite principal du clorzébate est le desméthyl diazépam, également actif, dont la demi-vie est plus importante que celle de la molécule-mère (entre 30 et 150 heures).

L'hydroxylation de cette molécule donne naissance à un autre métabolite actif, l'oxazépam.

L'inactivation se fait par glucuroconjugaison, aboutissant à des substances hydrosolubles éliminées dans les urines.

Populations à risque :

Sujet âgé :

Le métabolisme hépatique diminue ainsi que la clairance totale avec augmentation des concentrations à l'équilibre, de la fraction libre et des demi-vies. Il importe alors de diminuer les doses.

Insuffisant hépatique :

On note une augmentation de la demi-vie, avec baisse de la clairance plasmatique totale.

DONNEES PHARMACEUTIQUES :

Précautions particulières de conservation :

TRANXENE 20 mg :

A une température ne dépassant pas 30 °C.

PRESENTATIONS ET NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE :

377 012.9 : 30 gélules à 5 mg sous plaquettes thermoformées .

559 002.9 : 50 gélules à 5 mg sous plaquettes thermoformées

377 013.5 : 30 gélules à 10 mg sous plaquettes thermoformées .

559 003.5 : 50 gélules à 10 mg sous plaquettes thermoformées

362 988.5 : 28 gélules à 20 mg sous plaquettes thermoformées

565 362.3 : 50 gélules à 20 mg sous plaquettes thermoformées

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :

Liste I.

TRANXENE 5 et 10 mg :

Durée de prescription limitée à 12 semaines.

TRANXENE 20 mg :

Prescription limitée à 28 jours.

Prescription en toutes lettres sur ordonnance sécurisée (répondant aux spécifications fixées par l'arrêté du 31 mars 1999).

Sauf mention expresse portée sur l'ordonnance, une nouvelle ordonnance ne peut être ni établie, ni exécutée par les mêmes praticiens pendant la période déjà couverte par une précédente ordonnance.

Une copie de l'ordonnance est conservée pendant 3 ans par le pharmacien.

Ces dispositions ne s'appliquent pas aux prescriptions devant être exécutées au cours d'une hospitalisation.

EXPLOITANT :

sanofi-aventis France.

1-13 bd Romain Rolland - 75014 PARIS.

Tél. 01 57 63 23 23.

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 - Fax : 01 57 62 06 62.

DATE DE REVISION :

Janvier 2007 / V3