

MENTIONS LEGALES COMPLETES CUMULEES

**TRANXENE 20 mg / 2 ml, 50 mg / 2,5 ml, 100 mg / 5 ml
clorazépate dipotassique**

DENOMINATIONS :

TRANXENE 20 mg / 2 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral.
TRANXENE 50 mg / 2,5 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral.
TRANXENE 100 mg / 5 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral.

COMPOSITION QUANTITATIVE ET QUALITATIVE :**TRANXENE 20 mg / 2 ml :****Lyophilisat :**

Clorazépate dipotassique 20 mg.

Excipients : D-mannitol, carbonate dipotassique.

Solvant : dihydrogénophosphate de potassium, dihydrogénophosphate de potassium, eau ppi, qsp
1 ampoule de 2 ml.

TRANXENE 50 mg / 2,5 ml :**Lyophilisat :**

Clorazépate dipotassique 50 mg.

Excipients : D-mannitol, carbonate dipotassique.

Solvant : dihydrogénophosphate de potassium, eau ppi, qsp 1 ampoule de 2,5 ml.

TRANXENE 100 mg / 5 ml :**Lyophilisat :**

Clorazépate dipotassique 100 mg.

Excipients : D-mannitol, carbonate dipotassique.

Solvant : dihydrogénophosphate de potassium, eau ppi, qsp 1 ampoule de 5 ml.

DONNEES CLINIQUES :**Indications thérapeutiques :**

Tranxène 20 mg/2 ml, Tranxène 50 mg/2,5 ml, Tranxène 100 mg/5ml :

- Urgences neuro-psychiatriques :
 - Crise d'angoisse paroxystique,
 - Crise d'agitation,
 - Prévention et/ou traitement du delirium tremens et des autres manifestations du sevrage alcoolique :
 - Prévention du delirium tremens ainsi que prévention et/ou traitement des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible,

- Traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation.
 - Prémédication à certaines explorations fonctionnelles.
- Tranxène 100 mg//5 ml :
- Tétanos.

Posologie et mode d'administration :

RESERVE A L'ADULTE

Dose :

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible.

- Crise d'agitation/crise d'angoisse paroxystique :
20 à 200 mg par jour en IM ou IV puis relais par les formes orales si nécessaire.
CTJ : 1,02 à 4,60 €.
- Prévention du delirium tremens ainsi que prévention et/ou traitement des autres manifestations du sevrage alcoolique seulement lorsque la voie orale est impossible :
50 à 100 mg sur 24 heures, si possible à la seringue électrique. Une surveillance clinique attentive est nécessaire. CTJ : 1,15 à 2,30 €.
- Traitement du delirium tremens, en unité de soins intensifs ou de réanimation ou dans les structures disposant de tous les moyens de réanimation : 50 à 100 mg toutes les 3 ou 4 heures, sans dépasser la dose journalière de 800 mg. Une surveillance en continu des paramètres vitaux, de la fonction respiratoire et du niveau de conscience est indispensable. En fonction de la réponse clinique, dès que possible diminuer les doses et passer à la voie orale.
- Prémédication à certaines explorations fonctionnelles :
20 à 50 mg par jour en IM ou en IV, un quart d'heure à une demi-heure avant l'examen.
CTJ : 1,02 à 1,15 €
- Tétanos (Tranxène 100 mg/5 ml) :
 - tétanos bénins non trachéotomisés : 120 à 500 mg/j en perfusion IV,
 - tétanos graves trachéotomisés avec ventilation assistée : 500 à 2 000 mg/j en perfusion IV.

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

Durée :

Le traitement doit être aussi bref que possible.

En cas de relais par la voie orale, l'indication sera réévaluée régulièrement.

Mode d'administration :

Voies intramusculaire ou intraveineuse lente ou perfusion.

En raison du risque d'apnée en cas d'injection intraveineuse rapide, l'injection intraveineuse doit être lente et faite dans une grosse veine (cf Effets indésirables).

Les injections intramusculaires doivent être profondes.

Il est nécessaire de disposer d'un matériel de réanimation respiratoire.

Éviter les mélanges dans la même seringue.

Utiliser le solvant spécifique à cette forme pharmaceutique.

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 clorazépate 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 particulières d'emploi :

TRANXENE 20 mg / 2 ml : Ce médicament contient environ 17 mg de potassium par flacon de 20 mg / 2 ml de solution reconstituée : en tenir compte dans la ration journalière.

TRANXENE 50 mg / 2,5 ml : Ce médicament contient environ 19 mg de potassium par flacon de 50 mg / 2,5 ml de solution reconstituée : en tenir compte dans la ration journalière.

TRANXENE 100 mg / 5 ml : Ce médicament contient environ 38 mg de potassium par flacon de 100 mg / 5 ml de solution reconstituée : en tenir compte dans la ration journalière.

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

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).

La prise d'alcool ou de produits en contenant est déconseillée (cf. Interactions médicamenteuses)

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 déprimeurs du système nerveux central : 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.

- Clozapine :

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

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^{ème} et/ou 3^{ème} 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 clorazébate 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 clorazébate, 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 médicamenteuses).

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,
- risque d'apnée en cas d'injection intraveineuse rapide,
- en raison de la présence de potassium, possibilité de phlébite ou de douleur au point d'injection.

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 clorzébate 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 :

Distribution :

Après injection IM ou IV de 50 mg de clorzébate dipotassique, celui-ci et son principal métabolite, le desméthyldiazépam atteignent des concentrations plasmatiques maximales entre une demi-heure et une heure pour la voie intramusculaire, beaucoup plus précocement pour la voie intraveineuse.

Le volume de distribution du desméthyldiazépam 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 desméthyldiazépam, 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, au moins dans un premier temps.

- 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 / 2 ml :

Conserver à l'abri de la lumière.

TRANXENE 50 mg / 2,5 ml et TRANXENE 100 mg / 5 ml :

Conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIX :

324 301.6 : 5 flacons à 20 mg + 5 ampoules - 5,12 euros – Remb. Séc. Soc. 65 %.

554 093.6 : 20 flacons à 20 mg + 20 ampoules - Collect.

324 299.1 : 5 flacons à 50 mg + 5 ampoules - 5,74 euros – Remb. Séc. Soc. 65 %.

554 094.2 : 20 flacons à 50 mg + 20 ampoules - Collect.

318 236.1 : 5 flacons à 100 mg + 5 ampoules - Collect.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE :

Liste I.

Durée de prescription limitée à 12 semaines.

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 :

Février 2007 / V2