ANSM - Mis à jour le : 18/09/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRANXENE 5 mg, gélule

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clorazépate dipotassique..... 5 mg

Pour une gélule

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Gélule.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

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

4.2. 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 (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.

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

Posologie

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.

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.

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

4.3. Contre-indications

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

- hypersensibilité à la substance active ou à l’un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,
- 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 spéciales

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 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 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 (*voir rubrique 5.2.*).

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.

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 ET TROUBLES PARADOXAUX

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, colère,
- 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. Elles sont plus fréquemment observées chez les enfants et les sujets âgés.

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).

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 (voir rubrique 4.2).

RISQUE D'UTILISATION CONCOMITANTE DES BENZODIAZEPINES AVEC LES OPIOÏDES

L'utilisation concomitante de benzodiazépines, y compris le clorazépate dipotassique, et d'opioïdes peut entrainer une sédation, une dépression respiratoire, un coma et un décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont inadéquates.

Si la décision est prise de prescrire de façon concomitante du clorazépate dipotassique et des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être prescrite pour une durée la plus courte possible et le patient doit être étroitement suivi pour tout signe et symptôme de dépression respiratoire et de sédation (voir rubrique 4.5).

SUJET AGE

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

Précautions d'emploi

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

IDEE SUICIDAIRE/TENTATIVE DE SUICIDE/SUICIDE ET DEPRESSION

Certaines études épidémiologiques montrent une augmentation de l'incidence des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides chez les patients dépressifs ou non, et traités par des benzodiazépines et autres hypnotiques, y compris le clorazépate dipotassique. Cependant, le lien de causalité n'a pas été établi.

CHEZ LE SUJET PRESENTANT UN EPISODE DEPRESSIF MAJEUR OU UNE ANXIETE ASSOCIEE A UNE DEPRESSION

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.

SUJET AGE, INSUFFISANT RENAL OU HEPATIQUE

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).

Population pédiatrique

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

La prise d'alcool ou de produits en contenant est déconseillée (voir rubrique 4.5).

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

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

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

Associations à prendre en compte

+ Autres médicaments sédatifs : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution) ; neuroleptiques ; barbituriques ; autres benzodiazépines ; anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple méprobamate) ; hypnotiques ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline,

doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine) ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide.

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

+ Opioïdes

L'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs du système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant par des benzodiazépines et des opioïdes doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

+ **Barbituriques**

Risque majoré de sédation et de dépression respiratoire pouvant entraîner coma et décès, notamment chez le sujet âgé. Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association.

+ 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 sédation et de dépression respiratoire pouvant entraîner coma et décès, notamment chez le sujet âgé. Il convient de limiter autant que possible les doses et la durée de l'association.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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 2ème et/ou 3ème 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 clorazépate est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de clorazépate 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 clorazépate, 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.

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, d'amnésie, d'altération de la vigilance et de diminution de la force musculaire.

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 sont classés par fréquence d'apparition en utilisant la règle suivante : très fréquent (? 1/10), fréquent (? 1/100 à 1/10), peu fréquent (? 1/1000 à 1/100), rare (? 1/10 000 à 1/1000), très rare (1/10 000), indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

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

Affections psychiatriques

- Fréquent : dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement.
- Peu fréquent : agitation, irritabilité, confusion, modifications de la libido.
- Indéterminée :
  - troubles du comportement et troubles paradoxaux, modifications de la conscience, agressivité, hallucinations, état confuso-onirique,
  - insomnie, cauchemars, tension.

Affections du système nerveux

- Très fréquent : baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé).
- Fréquent : sensations ébrieuses.
- Peu fréquent : hypotonie musculaire, troubles de l'attention.
- Indéterminée :
  - troubles cognitifs tels que troubles de la mémoire (amnésie antérograde), qui peuvent survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose, troubles de la parole,
  - céphalées, ataxie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Peu fréquent : éruptions cutanées, prurigineuses ou non.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Fréquent : asthénie.
- Indéterminée : chute.

Affections oculaires

- Indéterminée : diplopie.

Affections du système immunitaire

- Peu fréquent : réactions d'hypersensibilité.

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 : www.signalement.social-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

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 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.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : 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.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La majeure partie (80 %) du clorazépate est rapidement décarboxylée dans l'estomac pour donner du desméthyldiazépam, dont la concentration plasmatique maximale est atteinte en 1 heure environ (Tmax à peu près égal à 1 heure).

Distribution

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 clorazépate 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.

Insuffisant hépatique :

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

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Carbonate de potassium, talc.
Composition de l'enveloppe de la gélule : érythrosine (E127), dioxyde de titane (E171), gélatine

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

20, 30 ou 50 gélules en flacon (verre).
30 gélules en flacon (polypropylène).
30, 50 ou 100 gélules sous plaquettes (Polyamide-Aluminium/PVC-Aluminium).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Sans objet.

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

NEURAXPHARM FRANCE

44, RUE CAMBRONNE

75015 PARIS

FRANCE

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

- 34009 554 399-8 1 : 20 gélules en flacon (verre).

- 34009 347 581-5 7 : 30 gélules en flacon (verre).
- 34009 554 400-6 2 : 50 gélules en flacon (verre).
- 34009 310 770-9 1 : 30 gélules en flacon (polypropylène).
- 34009 377 012-9 7 : 30 gélules sous plaquettes (Polyamide-Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 559 002-9 0 : 50 gélules sous plaquettes (Polyamide-Aluminium/PVC-Aluminium).
- 34009 553 654-4 0 : 100 gélules sous plaquettes (Polyamide-Aluminium/PVC-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.