ANSM - Mis à jour le : 07/10/2025

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

VERATRAN 10 mg, comprimé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Clotiazépam..... 10,00 mg

Excipient à effet notoire : lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé sécable.

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

Posologie

RESERVE A L'ADULTE.

Dans tous les cas, initier le traitement à la dose efficace la plus faible et ne pas dépasser la dose maximale.

La posologie habituelle chez l'adulte est de 10 à 30 mg par 24 heures.

Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou hépatique : 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 Mises en garde spéciales et précautions 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.

Population pédiatrique

Clotiazépam n’est pas recommandé pour une utilisation chez l’enfant, en l'absence de recherches. En outre, les comprimés ne sont pas adaptés pour les enfants de moins de 6 ans (risque d'étouffement).

4.3. Contre-indications

Veratran est contre-indiqué dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité au principe actif ou à l’un des excipients listés à la rubrique 6.6, ou à toute autre thiéno- ou benzodiazépine,
- Myasthénie,
- Insuffisance respiratoire sévère chronique,
- Glaucome aigu à angle fermé,
- Syndrome d’apnée obstructive du sommeil,
- Insuffisance hépatique sévère,
- Enfants en dessous de 6 ans.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Tolérance

Une diminution de l’effet hypnotique des benzodiazépines peut survenir au bout de quelques semaines, suite à l'utilisation répétée du médicament pendant quelques semaines.

Dépendance

L’utilisation des thiéno- ou benzodiazépines peut entrainer une dépendance physique et psychique. Le risque augmente avec la dose et la durée du traitement ; il est plus important chez les patients ayant des antécédents d’alcoolisme et de toxicomanie.

Dès l’apparition de la dépendance physique, l'arrêt brutal du traitement peut provoquer des symptômes de sevrage tels que maux de tête, douleurs musculaires, anxiété extrême, tension, agitation, confusion et irritabilité. Dans les cas graves, les symptômes suivants peuvent apparaître : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissements et picotements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations et crises d'épilepsie.

Insomnie et anxiété de rebond

A l’arrêt du traitement, un syndrome passager, par lequel les mêmes symptômes que ceux ayant conduit initialement à un traitement avec clotiazépam réapparaissent sous une forme plus marquée, peut survenir. Il peut être accompagné par d'autres réactions telles que les sautes d'humeur, l'anxiété ou les troubles du sommeil et l'agitation. Puisque le risque de syndrome de sevrage ou de rebond est plus élevé lorsque le traitement est arrêté brusquement, il est recommandé d'arrêter le traitement progressivement.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être aussi courte que possible, en fonction de l'indication (voir rubrique 4.2 « Posologie et mode d'administration »). Elle ne doit pas dépasser 4 semaines pour le traitement de l'insomnie, et 8 à 12 semaines pour le traitement de l'anxiété, y compris la période de réduction de la dose. Le traitement ne doit pas être prolongé, si l'état du patient n'a pas été réévalué.

Au début du traitement, le patient doit être informé que la durée du traitement sera limitée et que la diminution de la dose sera progressive. En outre, il est important que le patient soit conscient de la possibilité d'un effet rebond, afin de ne pas être inquiété par ces symptômes lorsqu'ils se produiront, à l'arrêt du traitement.

Amnésie

Les benzodiazépines peuvent entrainer une amnésie antérograde, qui apparaît le plus souvent dans les heures qui suivent l'administration du produit. Pour limiter ce risque, les patients doivent s'assurer d'avoir un sommeil continu de 7 à 8h (voir aussi rubrique 4.8 « Effets indésirables »).

Réactions psychiatriques et paradoxales

Des réactions telles que impatience, agitation, irritabilité, agressivité, délire, colères, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux indésirables sont associés à l'utilisation des benzodiazépines. La survenue de celles-ci impose l'arrêt du traitement. Ces effets sont plus susceptibles de se produire chez les enfants et les patients âgés.

Lorsque les doses maximales recommandées ne produisent plus l'effet attendu, une augmentation de la posologie n'est pas recommandée, car elle pourrait entrainer une augmentation des effets indésirables et le risque de dépendance.

Le traitement doit être instauré avec prudence chez les patients épileptiques.

Utilisation chez le sujet âgé / le patient souffrant de troubles cérébraux organiques / le patient souffrant d'insuffisance respiratoire

Le clotiazépam doit être utilisé avec prudence chez les personnes âgées en raison du risque de sédation et/ou de faiblesse musculo-squelettique qui peut augmenter le risque de chute, avec des conséquences graves dans cette population. Les patients âgés doivent recevoir une dose réduite (voir rubrique 4.2).

Une diminution de la dose est également recommandée chez les patients présentant des troubles organiques du cerveau, l'insuffisant respiratoire chronique (en raison du risque de dépression respiratoire) ou d'un âge très avancé.

Utilisation chez l'insuffisant rénal

Un schéma posologique approprié est recommandé chez les patients souffrant de troubles rénaux graves. En cas d'insuffisance rénale, il est nécessaire de réduire la dose de clotiazépam.

Utilisation chez l'insuffisant hépatique

Les benzodiazépines ne sont pas indiquées en cas d'insuffisance hépatique sévère, car elles peuvent déclencher une encéphalopathie. En cas d'insuffisance légère à modérée, il est nécessaire de réduire la dose de clotiazépam. En cas de survenue de troubles de la fonction hépatique, les mesures thérapeutiques appropriées, telles que l'arrêt du traitement, doivent être prises.

Utilisation chez l’insuffisant cardiaque

Un schéma posologique approprié est recommandé chez les insuffisants cardiaques.

Population pédiatrique

Les benzodiazépines peuvent être administrées chez l’enfant après une évaluation très prudente si un tel traitement est nécessaire. La durée de traitement doit être aussi courte que possible. L'utilisation de benzodiazépines chez les enfants de moins de 6 est réservée aux indications rares, spécifiques, suite à la décision d'un spécialiste et sous la surveillance de celui-ci (neuropédiatre, psychiatre). Les enfants sont plus sensibles aux effets des benzodiazépines sur le SNC. Le développement incomplet des voies métaboliques peut empêcher la formation de métabolites inactifs ou rendre la métabolisation incomplète.

Les benzodiazépines ne sont pas recommandées en première intention dans le traitement des troubles psychotiques.

Les benzodiazépines ne peuvent pas être utilisées seules pour traiter la dépression ou l'anxiété associée à la dépression (elles peuvent entrainer le suicide chez ces patients).

Les benzodiazépines doivent être utilisées avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents d’alcoolisme ou de toxicomanie.

Lactose

Ce médicament ne doit pas être utilisé chez les patients présentant une intolérance héréditaire rare au galactose, ou un déficit en lactase, ou une malabsorption du glucose-galactose.

Risques liés à l’utilisation concomitante d’opioïdes

L’utilisation concomitante de Veratran et d’opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés tels que Veratran avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels il n’y a pas d’autres options thérapeutiques. En cas de prescription concomitante de Veratran avec des opioïdes, il faudra utiliser la dose efficace la plus faible et la durée du traitement devra être aussi courte que possible (voir également la recommandation posologique générale à la rubrique 4.2).

Les patients devront être surveillés attentivement à la recherche de signes et de symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d’indiquer aux patients et à leurs aidants, le cas échéant, d’être attentifs à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par dose, c’est-à-dire qu’il est essentiellement « sans sodium ».

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

Effets d’autres médicaments sur Veratran

Etudes spécifiques

La prise concomitante d'alcool et de clotiazépam est déconseillée : l'utilisation de ce produit avec de l'alcool peut potentialiser l'effet sédatif qui peut à son tour affecter l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

La prudence est également recommandée lors de l'administration de clotiazépam avec les dépresseurs du SNC : les effets dépresseurs du système nerveux central peuvent se produire avec l'utilisation concomitante d'antipsychotiques (neuroleptiques), d'hypnotiques,

d’anxiolytiques, de sédatifs, d’antidépresseurs, d’analgésiques narcotiques, d’antiépileptiques, d’anesthésiques et d’antihistaminiques sédatifs.

Les analgésiques narcotiques peuvent également potentialiser l'euphorie, ce qui conduit à une augmentation de la dépendance psychique.

Les inhibiteurs de certaines enzymes hépatiques (en particulier du cytochrome P450) peuvent potentialiser l'activité des benzodiazépines. Ceci est également valable dans une moindre mesure, pour les benzodiazépines métabolisées uniquement par conjugaison.

La clairance métabolique de clotiazépam n’est pas significativement influencée par l'administration concomitante de contraceptifs oraux, de cimétidine ou d’isoniazide.

La théophylline est un antagoniste des benzodiazépines.

Opioïdes

L’utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés tels que Veratran 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 SNC. La posologie et la durée du traitement concomitant doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

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 1° 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 2° et/ou 3° trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrites. 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 du clotiazépam est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription du clotiazépam 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 clotiazépam, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement

Comme les benzodiazépines passent dans le lait maternel, leur utilisation pendant l’allaitement est déconseillée.

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

Veratran a une influence majeure sur la capacité à conduire et à utiliser des machines.

La sédation, l'amnésie, les troubles de la concentration et l’altération de la fonction musculaire peuvent influer négativement sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Si la durée du sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est accru (voir également rubrique 4.5 « Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions »).

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables des benzodiazépines résultent directement de leurs propriétés pharmacologiques : leur fréquence augmente avec l'âge et dépend à la fois de la posologie et de la durée du traitement. Les effets indésirables observés sont énumérés ci-dessous, par classe de systèmes d’organes et par fréquence. Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés par ordre décroissant de gravité. Les fréquences sont définies comme suit: 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).

Classe de systèmes d’organes	Fréquence	Effets indésirables
Affections hématologiques et du système lymphatique	Indéterminée	Leucopénie
Affections du système immunitaire	Très rare	Réactions anaphylactiques
Affections du système nerveux	Indéterminée	Céphalées, somnolence[1], confusion[1], léthargie[1], ataxie, effet « gueule de bois » (somnolence au réveil) lorsqu’il est pris tard dans la soirée, confusion chez le sujet âgé, troubles de la mémoire, troubles de la personnalité et symptômes paranoïaques
Affections oculaires	Indéterminée	Diplopie et troubles de la vision
Affections vasculaires	Indéterminée	Vertiges[1], hypotension, syncope
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	Indéterminée	Dépression respiratoire chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique
Affections gastro-intestinales	Indéterminée	Xérostomie[1], nausée, vomissement, augmentation de l’appétit
Affections hépatobiliaires	Indéterminée	Altérations de la fonction hépatique avec notamment un ictère et une augmentation des taux de transaminases (voir rubrique 4.4)
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	Indéterminée	Réactions allergiques cutanées, érythème, urticaire
Affections musculo-squelettiques et systémiques	Indéterminée	Baisse du tonus musculaire[1]
Affections des organes de reproduction et du sein	Indéterminée	Troubles sexuels, perturbation de l’ovulation et de la menstruation, gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Indéterminée	Engourdissement émotionnel[1], fatigue[1]

1 Ces effets sont plus fréquents au début du traitement.

Amnésie

Les doses thérapeutiques de benzodiazépines peuvent induire une amnésie antérograde ; le risque augmente avec la dose et l'amnésie apparaît généralement quelques heures après

l'administration. Ses effets peuvent être accompagnés par un comportement inapproprié (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »).

Dépression

Une dépression préexistante peut parfois être révélée.

Réactions psychiatriques et paradoxales

Des réactions telles que l'impatience, l'agitation, l'irritabilité, l'agressivité, le délire, la colère, les cauchemars, les hallucinations, des psychoses, un comportement inapproprié et d'autres effets comportementaux indésirables sont connus pour se produire, lors de l'utilisation des benzodiazépines ou de produits apparentés. Ces réactions peuvent être très sévères. Elles sont plus susceptibles de se produire chez les enfants et les personnes âgées.

Dépendance

L'utilisation de tranquillisants même administrés à doses thérapeutiques peut entraîner une dépendance physique : l'arrêt du traitement peut induire des symptômes de sevrage ou un effet rebond (voir rubrique 4.4 « Mises en garde spéciales et précautions d'emploi »). La dépendance psychique peut survenir. L'abus de benzodiazépines a été rapporté.
La sédation peut parfois se produire de manière individuelle et imprévisible. Cependant, cet effet est rare, et le plus souvent transitoire. Une diminution de la dose devra être considérée, si besoin.

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-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Chez l'homme, l'expérience de surdosage avec le clotiazépam est limitée.

Les symptômes :

Dans les cas moins graves : regard de stupeur, confusion, léthargie.

Dans les cas les plus graves : ataxie, hypotonie, hypotension, détresse respiratoire, rarement un coma et très rarement le décès.

Traitement :

Le traitement est symptomatique et consiste à induire des vomissements dans l'heure (si le patient est conscient) ou effectuer une évacuation par lavage gastrique avec protection des voies aériennes (si le patient est inconscient) et/ou en l'administration de charbon activé (afin de réduire l'absorption si le lavage gastrique ne produit aucun résultat).

Antidote :

Le flumazénil est indiqué dans les cas d'intoxication grave avec coma et/ou insuffisance respiratoire. La dose initiale recommandée est de 0,3 mg en IV. Si le degré de conscience nécessaire n'est pas atteint dans les 60 secondes, d'autres injections peuvent être données jusqu'à ce que le patient reprenne conscience ou jusqu'à une dose totale maximale de 2 mg. La prise concomitante d'antidépresseurs tricycliques ou d'autres médicaments pouvant causer des convulsions, ainsi que des anomalies de l'ECG (comme une augmentation du QRS ou du QT) sont les principales contre-indications à l'utilisation de flumazénil.

Une intoxication combinée avec une ingestion d'alcool ou d'autres médicaments, ou dans le cas de la pathologie sous-jacente, nécessite une hospitalisation immédiate, car cela pourrait constituer une situation mettant en danger la vie humaine. Les fonctions respiratoires et cardiovasculaires devraient alors être surveillées dans une unité de soins intensifs.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : ANXIOLYTIQUES, code ATC : N05BA21.

Mécanisme d'action

Le clotiazépam 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 résorption du clotiazépam est rapide : le T_{max} est voisin de 1 heure.

Distribution

Le volume de distribution est de 3,5 l/kg.

La liaison aux protéines est importante, en moyenne de 98 %.

La demi-vie d'élimination plasmatique du clotiazépam est de 4 heures. L'état d'équilibre des concentrations plasmatiques est atteint dès la $5^{ème}$ dose, pour une administration biquotidienne.

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.

Biotransformation et Élimination

Le foie joue un rôle majeur dans le processus de métabolisation des benzodiazépines, ce qui explique le pourcentage négligeable de clotiazépam inchangé retrouvé au niveau urinaire.

Le métabolite principal du clotiazépam est le desméthylclotiazépam, également actif. Après hydroxylation, puis glucuroconjugaison, les métabolites hydrosolubles sont éliminés dans les urines.

Populations à risque

- Le sujet âgé : le métabolisme hépatique diminue et donc 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.

- L'insuffisant hépatique : on note une augmentation de la fraction libre (et donc du volume de distribution) ainsi que de la demi-vie.

5.3. Données de sécurité préclinique

Non renseignée.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, amidon de maïs, cellulose microcristalline, carmellose sodique, laque aluminique de jaune de quinoléine, talc, stéarate de magnésium.

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 sécables sous plaquettes thermoformées PVC/Aluminium.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

AMDIPHARM LIMITED
UNIT 17, NORTHWOOD HOUSE
NORTHWOOD CRESCENT
NORTHWOOD
DUBLIN 9 D09 V504

IRLANDE

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

- 34009 326 066 4 : 30 comprimés sécables sous plaquettes thermoformées 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.
Prescription limitée à 12 semaines.