

## RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

### **1. DENOMINATION DU MEDICAMENT**

**UNI-TRANXENE 15 mg gélules**

### **2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE**

Substance active : clorazépate dipotassique 15 mg  
Pour la liste complète des excipients : voir rubrique 6.1.

### **3. FORME PHARMACEUTIQUE**

Gélule de 15 mg.

### **4. DONNEES CLINIQUES**

#### **4.1. Indications thérapeutiques**

Traitement des états pathologiques d'anxiété.

Les benzodiazépines ne sont indiquées que lorsque le trouble du sommeil est grave ou gênant ou lorsque l'individu est confronté à une anxiété extrême.

#### **4.2. Posologie et mode d'administration**

##### Posologie

##### **Chez l'adulte :**

La dose unique est réservée à l'adulte.

Dans les indications reprises ci-dessus, la dose recommandée est de 1 gélule à 15 mg au coucher.

##### **Chez le sujet âgé ou l'insuffisant rénal grave :**

Il est recommandé de diminuer la posologie et de commencer le traitement avec une dose réduite (gélules de TRANXENE à 5 mg et 10 mg).

**En cas d'insuffisance hépatique**, il peut être nécessaire d'ajuster le dosage (voir aussi rubrique 4.4).

Le traitement sera aussi court que possible. L'état du patient sera réévalué régulièrement et la nécessité de poursuivre le traitement sera évaluée, spécialement si le patient est asymptomatique. La durée totale du traitement ne dépassera généralement pas 8 à 12 semaines, période de sevrage comprise.

Dans certains cas, il peut être nécessaire de prolonger le traitement au-delà. Dans ce cas, une réévaluation préalable du patient s'impose.

Il est incontestable que l'utilisation à long terme peut conduire à une dépendance psychique.

#### Mode d'administration

Les gélules doivent être avalées avec un peu d'eau.

### **4.3. Contre-indications**

- Uni-Tranxene ne peut pas être utilisé chez des enfants.
- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- Hypersensibilité aux benzodiazépines.
- Insuffisances respiratoire, hépatique ou rénale sévères.
- Myasthénie grave.
- Hémopathie
- Syndrome d'apnée du sommeil.

### **4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

#### **Précautions d'emploi :**

- Durée du traitement :  
La durée du traitement sera aussi courte que possible en particulier chez l'enfant. Elle ne doit généralement pas dépasser 8 à 12 semaines, période de sevrage comprise. La prolongation du traitement au-delà de cette durée nécessite une réévaluation de la situation clinique du patient. En cas de traitement à long terme, certains paramètres doivent être suivis (leucocytose et fonction hépatique).
- Idées suicidaires/tentative de suicide/suicide et dépression :  
Certaines études épidémiologiques suggèrent une incidence accrue d'idées suicidaires, de tentatives de suicide et de suicides chez les patients atteints ou non de dépression et traités avec des benzodiazépines et d'autres hypnotiques, dont clorazépate dipotassique . Cependant, un lien de causalité n'a pas été établi (voir rubrique 4.8).
- En cas de dépression : les benzodiazépines agissent essentiellement sur la composante anxieuse de la dépression. Utilisées seules, elles ne constituent pas un traitement de la dépression ni des troubles psychotiques et peuvent éventuellement en masquer les signes.
- Les benzodiazépines anxiolytiques ne doivent pas être utilisées pour traiter la dépression et les psychoses.
- Dépression respiratoire :  
En cas d'insuffisance respiratoire modérée l'effet déprimeur des benzodiazépines est à prendre en compte (l'aggravation de l'hypoxie peut elle-même provoquer une anxiété justifiant l'admission du patient dans une unité de soins intensifs).

- Insuffisance cardiaque :  
En cas d'insuffisance cardiaque sévère, il est recommandé d'ajuster le dosage.
- Insuffisance rénale :  
En cas d'insuffisance rénale, il peut être nécessaire d'adapter la posologie.
- Insuffisance hépatique :  
En cas d'insuffisance hépatique, il peut être nécessaire d'ajuster le dosage.  
En cas d'insuffisance hépatique, l'administration d'une benzodiazépine peut entraîner une encéphalopathie.
- Personnes âgées :  
Chez les personnes âgées, il y a une sensibilité accrue aux effets indésirables tels que abrutissement, vertiges et faiblesse musculaire, qui peuvent entraîner des chutes et donc des blessures graves (voir rubrique 4.8). Une diminution de la dose est indiquée.
- Patients pédiatriques :  
La durée du traitement doit être aussi courte que possible.
- Épilepsie :  
- En cas de comitialité, surveiller le patient à l'arrêt du traitement en raison du risque d'apparition de crises.
- Alcool :  
L'absorption de boissons alcoolisées est fortement déconseillée pendant le traitement.

### **Mises en garde spéciales**

- Modalités d'interruption du traitement :  
Le traitement sera aussi court que possible (cf. section 4.2.).  
Il convient de prévenir d'emblée le patient de la durée limitée du traitement et d'énoncer de façon précise les modalités d'arrêt progressif du traitement. Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité de phénomène de rebond, afin de minimiser l'anxiété qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption.
- Tolérance :  
La tolérance aux différents effets des benzodiazépines est possible et peut survenir après quelques semaines.
- Dépendance :  
Tout traitement par les benzodiazépines, 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 de traitement,
  - dose,
  - association avec d'autres substances psychotropes, anxiolytiques, hypnotiques,
  - association avec l'alcool,
  - antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique.

En cas de dépendance physique, l'arrêt brutal du traitement pourra s'accompagner de symptômes de sevrage : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire et occasionnellement agitation, confusion et irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent apparaître : déréalisation, dépersonnalisation, engourdissement et picotement des extrémités, sensibilité exacerbée à divers stimuli (bruit, lumière, contact physique), tremblements, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

- Phénomène de rebond :

Un syndrome de rebond peut se manifester sous forme d'une exacerbation de l'anxiété qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines. Il peut également s'accompagner d'autres symptômes comme : modification de l'humeur, insomnie et agitation.

Ce phénomène de rebond étant plus fréquent lors de l'arrêt brutal du traitement, il est recommandé de diminuer la posologie progressivement (cf. section 4.2.).

- Amnésie :

Une amnésie antérograde est susceptible d'apparaître dans les heures qui suivent la prise. C'est pourquoi il est conseillé de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de 7-8 heures (cf. section 4.8.).

- Réactions psychiatriques et paradoxales :

Il est connu que, lorsque des benzodiazépines sont utilisées, des réactions telles qu'impatience, agitation, irritabilité, agressivité, délire, crises de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets indésirables du comportement peuvent survenir. Si cela devait se produire, le médicament doit être arrêté. Ces réactions sont plus susceptibles de survenir chez les personnes âgées.

- Risques dus à l'usage concomitant de benzodiazépines et d'opiacés :

L'usage concomitant de benzodiazépines, dont le clorazépate, et d'opiacés peut provoquer sédation, dépression respiratoire, coma et décès. En raison de ces risques, réservez la prescription concomitante de benzodiazépines et d'opiacés aux patients pour lesquels les options de traitement alternatives sont inadéquates.

S'il faut prendre la décision de prescrire du clorazépate en concomitance avec des opiacés, prescrivez la dose efficace la plus faible possible et la durée minimale d'usage concomitant, et suivez le patient de près afin de pouvoir détecter des signes et symptômes de dépression respiratoire et de sédation.

#### **4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction**

- Synergie additive avec les dépresseurs neuromusculaires (curarisants, myorelaxants),

- Le risque de survenue d'un syndrome de sevrage est augmenté en cas d'association à des benzodiazépines prescrites comme anxiolytiques ou hypnotiques.

#### **Associations déconseillées:**

- alcool : la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool doit être évitée en raison du renforcement de l'effet sédatif. Une diminution de l'attention peut rendre dangereuses la conduite automobile et l'utilisation de machines.

- interaction avec la théophylline par antagonisme de l'effet pharmacologique des benzodiazépines.

- augmentation de la demi-vie d'élimination des benzodiazépines et diminution de la clearance lors de leur association avec la *cimétidine*, l'*isoniazide*, le *propranolol*, le *disulfiram*.
- diminution de la demi-vie d'élimination des benzodiazépines et augmentation de la clearance lors de leur association avec la *rifampicine*.
- diminution de l'activité des *contraceptifs oraux* et des benzodiazépines lors de leur association,
- risque exceptionnel de psychose en cas d'utilisation combinée avec l'*acide valproïque*.
- augmentation de la vitesse d'absorption des benzodiazépines entraînant une majoration transitoire de leur effet sédatif en présence de *cisapride*.
- lors de l'association de *clozapine* et de benzodiazépines, il existe un risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- absorption retardée des benzodiazépines en présence d'*antacides* contenant des sels d'aluminium et de magnésium.
- la prise concomitante de *kétoconazole* peut accroître l'intensité et la durée des effets indésirables du clorazépate.
- en raison du risque accru de dépression respiratoire, l'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'oxybate de sodium doit être évitée.

#### **Associations à prendre en compte :**

- Benzodiazépines et opiacés  
L'usage concomitant de benzodiazépines et d'opiacés accroît le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet dépresseur additif du SNC.
- Autres médicaments dépresseurs du système nerveux central : dérivés de la morphine y compris la buprénorphine (antitussifs, analgésiques), les barbituriques, certains antidépresseurs, les antihistaminiques H1 sédatifs, les tranquillisants autres que les benzodiazépines, les neuroleptiques, la clonidine et substances apparentées.  
L'augmentation de l'effet sédatif peut avoir des conséquences graves en particulier lors de la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

#### **4.6. Fertilité, grossesse et allaitement**

##### **Grossesse**

Il existe des données limitées sur l'utilisation de clorazépate chez la femme enceinte. Néanmoins, la grande quantité de données recueillies dans le cadre d'études de cohorte n'a pas démontré de signes de malformations suite à une exposition aux benzodiazépines au cours du premier trimestre de grossesse, bien que des incidences de fente labiale et palatine aient été rapportées dans certaines études de cas-témoins.

Le clorazépate n'est pas recommandé pendant la grossesse et chez les femmes en âge de procréer n'utilisant pas de contraception.

Si le clorazépate est prescrit à une femme en âge de procréer, elle doit être avertie pour contacter son médecin concernant l'arrêt du produit si elle a l'intention de devenir ou de soupçonner qu'elle est enceinte.

Des cas de mouvements réduits du fœtus ont été décrits après l'administration de benzodiazépines pendant le deuxième et/ou le troisième trimestre de la grossesse.

Si, pour des raisons médicales impérieuses, le clorazépate est administré à de fortes doses pendant les trois derniers mois de la grossesse ou lors de l'accouchement, des effets sur le nouveau-né, comme une sédation, une dépression respiratoire, une hypotonie, une hypothermie et des difficultés d'alimentation chez le nouveau-né (ce que l'on appelle le « syndrome du nourrisson mou » ou « floppy infant ») doivent être attendus.

De plus, les nourrissons nés de mères qui ont pris des benzodiazépines sur des périodes plus longues pendant les stades ultérieurs de la grossesse peuvent avoir développé une dépendance physique et peuvent présenter un risque de développer un syndrome de sevrage au cours de la période postnatale. Il est recommandé de surveiller correctement le nourrisson pendant la période postnatale.

### **Allaitement**

L'utilisation de ces médicaments pendant la période de lactation n'est pas recommandée.

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

L'envie de dormir, la perte de mémoire, une concentration réduite et une diminution de la fonction musculaire et des réflexes peuvent avoir un effet négatif sur l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines. Si la durée du sommeil est insuffisante, la probabilité d'une diminution de la vigilance peut être augmentée (voir aussi rubrique 4.5).

### **4.8. Effets indésirables**

*La fréquence des événements indésirables est définie comme suit : très fréquent ( $\geq 1/10$ ) ; fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ) ; peu fréquent ( $\geq 1/1000$  à  $< 1/100$ ) ; rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1000$ ) ; très rare ( $< 1/10\ 000$ ) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles)*

En rapport avec la dose et la sensibilité individuelle du patient, ceux décrits pour les benzodiazépines :

#### Affections hématologiques et du système lymphatique

- Fréquence indéterminée : agranulocytose

#### Affections du système immunitaire

- Fréquence indéterminée : cas d'anaphylaxie

#### Affections psychiatriques

Ces effets sont plus fréquents chez les personnes âgées et chez les enfants.

- Fréquence indéterminée : réponse bradypsychique

Chez certains sujets, des réactions paradoxales peuvent survenir (voir rubrique 4.4) :

- Peu fréquent : irritabilité, confusion, agitation

- Fréquence indéterminée : agression, une dépendance, à la fois psychique et physique peut survenir (voir rubrique 4.4), un abus de benzodiazépines a été signalé, syndrome de rebond avec une augmentation de l'anxiété et aggravation de l'insomnie.

- Rare : troubles de la personnalité, dépression (y compris le démasquage d'une dépression préexistante) et symptômes paranoïaques.

Autres :

- Des émotions aplaties, de l'impatience, des crises de colère, un état confuso-onirique, du délire, des hallucinations, des cauchemars, des psychoses, un comportement inapproprié

#### Affections du système nerveux

Ces effets sont plus fréquents chez les sujets âgés et chez les enfants.

- Très fréquent : somnolence (particulièrement chez le sujet âgé) et sédation qui peut présenter un caractère imprévisible.
- Fréquent : vertige
- Peu fréquent : hypotonie musculaire, troubles de l'attention
- Fréquence indéterminée : des troubles cognitifs tels qu'amnésie antérograde (qui peut se manifester aux doses thérapeutiques) qui peut être associée à un comportement inapproprié, troubles de la parole, de l'ataxie et troubles moteurs
- Diminution de la vigilance
- Maux de tête

#### Affections oculaires

- Fréquence indéterminée : diplopie et troubles visuels

#### Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Fréquence indéterminée : dépression respiratoire chez les insuffisants respiratoires chroniques

#### Affections gastro-intestinales

- Fréquence indéterminée : symptômes gastro-intestinaux avec nausées, vomissements et plus rarement appétit augmenté, bouche sèche

#### Affections hépatobiliaires

- Fréquence indéterminée : cholestase et ictère

#### Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Fréquence indéterminée : éruptions cutanées de type maculo-papuleux, prurigineuses
- Cas exceptionnels d'anaphylaxie

#### Affections des organes de reproduction et du sein

- Peu fréquent : changements au niveau de la libido
- Rare : troubles menstruels et de l'ovulation, gynécomastie

#### Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Fréquent : asthénie
- Tendance aux chutes
- Fatigue

En cas d'arrêt brutal du traitement, des symptômes d'abstinence peuvent survenir ; plus rapidement (en moins de 24 heures) avec des benzodiazépines à demi-vie courte qu'avec des benzodiazépines à demi-vie longue (après quelques jours), éventuellement accompagnés de :

- incidents mineurs : irritabilité, anxiété, myalgies, tremblements, rebond d'insomnies et cauchemars, nausées et vomissements ;

- et exceptionnellement : convulsions isolées, état de mal myoclonique avec syndrome confusionnel (pouvant survenir après quelques jours et généralement précédés de symptômes mineurs) (voir rubrique 4.4).

### **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:

#### **Belgique :**

Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé

[www.afmmps.be](http://www.afmmps.be)

Division Vigilance :

Site internet : [www.notifieruneffetindesirable.be](http://www.notifieruneffetindesirable.be)

E-mail : [adr@fagg-afmmps.be](mailto:adr@fagg-afmmps.be)

**Luxembourg :** Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé – Site internet : [www.guichet.lu/pharmacovigilance](http://www.guichet.lu/pharmacovigilance)

## **4.9. Surdosage**

### Symptômes

Un surdosage de benzodiazépines se manifeste généralement par des niveaux de dépression du système nerveux central. Dans des cas légers, les symptômes comprennent des étourdissements, une confusion mentale et une indifférence ; dans des cas plus graves, une ataxie, une hypotonie, une pression artérielle basse, une dépression respiratoire, rarement un coma et très rarement un décès peuvent survenir. Une dépression du système nerveux central, pouvant aller jusqu'au coma profond, en particulier en cas d'intoxication polymédicamenteuse, de prise d'alcool ou en présence d'une pathologie sous-jacente, avec possibilité de dépression cardiovasculaire et respiratoire, peut survenir.

Comme avec d'autres benzodiazépines, un surdosage de clorazébate dipotassique ne mettrait pas en danger la vie du patient, sauf s'il est associé à d'autres déprimeurs du système nerveux central (dont l'alcool).

Le pronostic est positif, au moins en l'absence d'une association avec d'autres agents psychotropes et pour autant que le patient soit traité.

### Traitement

Lors du traitement d'un surdosage avec n'importe quel médicament, il faut tenir compte de la possibilité que plusieurs substances aient été prises.

En cas de surdosage avec des benzodiazépines orales, des vomissements doivent être provoqués (dans l'heure qui suit la prise) si le patient est conscient, ou, si le patient est inconscient, un lavage gastrique avec protection des voies respiratoires doit être effectué. S'il n'y a pas d'avantage à vider l'estomac, du charbon actif doit être administré pour réduire l'absorption. Une attention particulière doit être portée aux fonctions respiratoires et cardiovasculaires en soins intensifs.

Le flumazénil, un antagoniste des benzodiazépines, peut être utilisé comme antidote.

Le flumazénil est indiqué en cas d'intoxication grave avec des benzodiazépines (avec coma et insuffisance respiratoire).

Son utilisation doit être prudente en cas de surdosage concomitant avec des antidépresseurs tricycliques (avouée ou suspectée par l'allongement de l'intervalle QRS ou de l'intervalle QT sur l'ECG) car elle peut être suivie de convulsions.

La dose initiale I.V. recommandée est de 0,3 mg. Si le degré de conscience souhaité n'est pas obtenu dans les 60 secondes, de nouvelles doses de flumazénil peuvent être administrées jusqu'à ce que le patient se réveille ou bien jusqu'à une dose totale maximale de 2 mg (voir notice ANEXATE).

Numéro du Centre Anti-poison : 070/245245

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : hypnotique et sédatif du groupe benzodiazépines

Code ATC : N05BA05

#### Mécanisme d'action

Les benzodiazépines agiraient par l'intermédiaire de sites de fixation qui leur sont spécifiques et appelés récepteurs aux benzodiazépines. Ces récepteurs situés au niveau des synapses GABA-ergiques s'intègrent dans un complexe supra-moléculaire comprenant : le récepteur aux benzodiazépines, le récepteur au GABA et l'ionophore au chlore.

En agissant au niveau de leurs récepteurs, les benzodiazépines faciliteraient l'action du GABA, acide aminé inhibiteur, responsable de l'inhibition pré- et post-synaptique, et augmenteraient la perméabilité de la membrane aux ions chlore, diminuant ainsi l'excitabilité neuronale.

### **5.2 Propriétés pharmacocinétiques**

#### **Absorption**

Après absorption orale, le clorazépate est rapidement absorbé par le tractus gastro-intestinal.

#### **Distribution**

La concentration plasmatique maximale est atteinte en une heure et la liaison aux protéines plasmatiques est de 99,6 %.

Il a été prouvé que les benzodiazépines traversent la barrière placentaire et passent donc dans le lait maternel.

#### **Biotransformation**

La quasi-totalité du clorazépate est convertie rapidement en N-desméthyldiazépam, principal métabolite actif. Le N-desméthyldiazépam est métabolisé dans le foie.

### **Élimination**

Le N-desméthyldiazépam est excrété principalement dans les urines sous la forme de dérivés conjugués inactifs de l'oxazépam, de N-desméthyldiazépam et de traces de clorazépate. La demi-vie d'élimination du N-desméthyldiazépam est en moyenne de 50 heures.

### **5.3 Données de sécurité préclinique**

Il n'y a pas d'autres données de sécurité précliniques pertinentes pour le prescripteur s'ajoutant à celles déjà mentionnées dans les autres rubriques du résumé des caractéristiques du produit.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

### **6.1. Liste des excipients**

Carbonate de potassium – Talc.

Gélule : Gélatine

Colorants : Erythrosine (E 127) – Indigotine (E 132) – Oxyde de fer noir (E 172) – Dioxyde de titane (E 171).

### **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

La date de péremption est indiquée sur l'emballage extérieur après le signe EXP (mois/année). Le produit est périmé le dernier jour du mois indiqué.

### **6.4. Précautions particulières de conservation**

Conserver à une température ne dépassant pas 25°C, à l'abri de l'humidité.

### **6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Boîtes de 30 ou 60 gélules sous plaquettes alu-alu.

### **6.6. Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Neuraxpharm Belgium  
Botanic Tower, Boulevard Saint-Lazare, 4-10  
1210 Bruxelles

SPC-FR

**8. NUMERO D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Belgique: BE093021

Luxembourg: 2011101321

- 1\*30 gélules : 0123014

- 1\*60 gélules : 0951111

**9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

A. Date de première autorisation : 01/01/1975

B. Date du dernier renouvellement : 20/01/2006

**10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE**

Date d'approbation : 02/2025