



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITÉ DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de santé

Date 25/07/2023

Titre : TRANXENE 20 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral – Tension d'approvisionnement

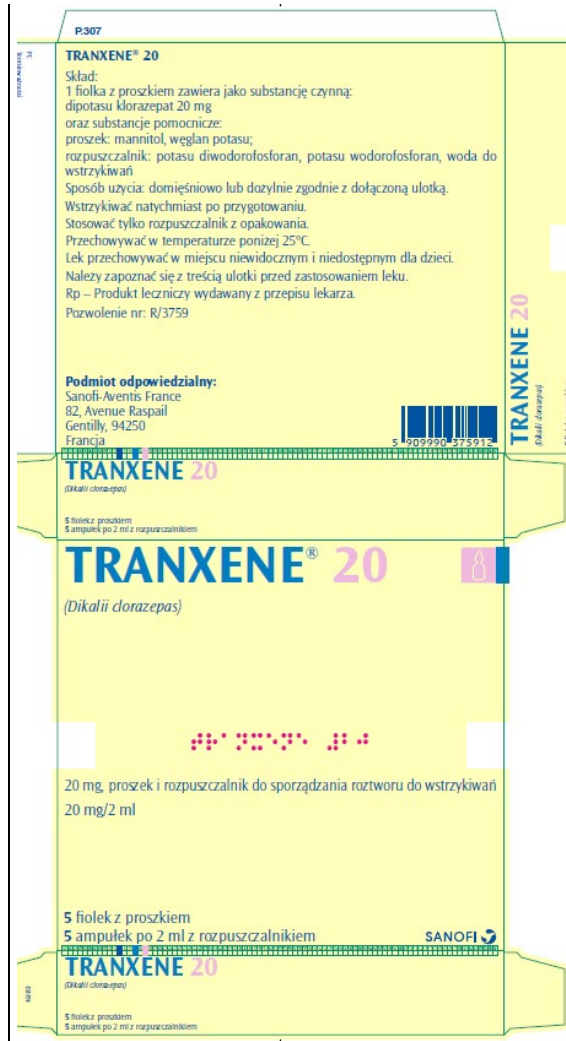
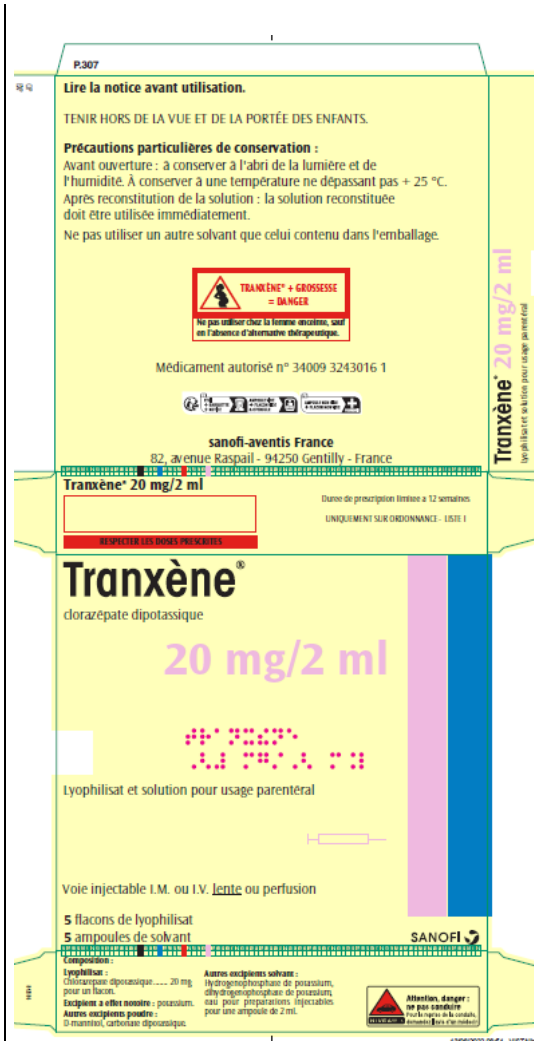
Information destinée aux Professionnels de santé : médecins généralistes, psychiatres, pharmaciens d'officine et pharmaciens hospitaliers

Madame, Monsieur,

Dans le cadre de fortes tensions d'approvisionnement concernant la spécialité TRANXENE 20 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral, et afin d'assurer la continuité de traitement des patients traités par ce dosage dans les meilleures conditions, en accord avec l'Agence Nationale de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM), NEURAXPHARM France met à disposition, à titre exceptionnel et transitoire, la spécialité TRANXENE 20, initialement destinée au marché polonais.

Vous trouverez ci-dessous un tableau comparatif des principales caractéristiques des deux spécialités

TRANXENE 20 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral	TRANXENE 20
Lyophilisat et solution pour usage parentéral	
Voie Injectable, IM ou IV lente ou perfusion	
20 mg/2 ml	



Conservation :

A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C

Excipients :

Lyophilisat : D-Mannitol, carbonate dipotassique.

Solvant : hydrogénophosphate de potassium, dihydrogénophosphate de potassium, eau pour préparations injectables.

Contenu :

5 flacons (poudre) (verre brun) 20mg + 2 ml de solvant en ampoule (verre)

L'utilisation du produit importé n'est autorisée que dans le cadre des indications validées par l'ANSM :

- **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.**

Cette spécialité présente le même dosage à 20mg/ml, la même quantité, les mêmes excipients pour des indications identiques. Nous vous invitons à faire usage des pratiques d'utilisation et recommandations habituelles du produit France.

La notice et le RCP de **TRANXENE 20 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral** sont disponibles sur le site de l'ANSM : <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/index.php>

Les boîtes contiennent 5 flacons de lyophilisat et 5 ampoules de solvant.

Déclaration des effets indésirables

Déclarez immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament auprès de votre Centre Régional de Pharmacovigilance ou sur <https://signalement.social-sante.gouv.fr/>.



Pour plus d'information sur les médicaments, consultez ansm.sante.fr ou base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr.

Information médicale/Pharmacovigilance/Réclamations produit :

Le laboratoire Neuraxpharm France prend en charge la responsabilité du lot importé, notamment l'information médicale, la pharmacovigilance et les réclamations produit.

Pour toute demande, utilisez l'adresse courriel: pv@nxp-france.fr - tel : 01 53 63 40 90

Contact Laboratoire Neuraxpharm :

Pour toute demande d'information complémentaire auprès de NEURAXPHARM, utilisez l'adresse courriel: contact.fr@neuraxpharm.com - tel : 01 53 63 40 90

Conscient des désagréments engendrés par cette situation, soyez assurés que nous mettons tout en œuvre pour revenir à une situation normale dans les meilleurs délais.

Nous vous remercions de votre compréhension et vous prions de croire, Madame, Monsieur à l'assurance de nos salutations distinguées.

Lysiane Bernal-Gallois
Pharmacien Responsable

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

ANSM - Mis à jour le : 24/03/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

TRANXENE 20 mg/2 ml, lyophilisat et solution pour usage parentéral

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Lyophilisat :

Clorazépate dipotassique..... 20 mg

Pour un flacon

Excipient à effet notoire : potassium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Lyophilisat et solution pour usage parentéral.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

- 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.

4.2. Posologie et mode d'administration

RESERVE A L'ADULTE

Posologie

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 des formes orales si nécessaire.
- 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.
- 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.

- Chez le sujet âgé, l'insuffisant rénal ou l'insuffisant hépatique : il est recommandé de réduire la posologie initiale, 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

Voie 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 (voir rubrique 4.8).

Les injections intramusculaires doivent être profondes.

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

Eviter les mélanges dans la même seringue.

Utiliser le solvant spécifique à cette forme pharmaceutique.

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 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 entraîner 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

Ce médicament contient du potassium. Ce médicament contient 17 mg de potassium par flacon de 20 mg/2 ml de solution reconstituée. A prendre en compte chez les patients insuffisants rénaux ou chez les patients suivant un régime hypokaliémiant pour des doses supérieures à 40 mg de solution reconstituée.

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 clorzébate 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 dépressif 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 (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.

+ Sodium (oxybate de)

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.

De plus, pour les dérivés morphiniques et les barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ 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 dépressifs 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).

+ 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.

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^{er} 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^{ème} et/ou 3^{ème} 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 ($\geq 1/10$), 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 ($< 1/10\ 000$), 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, risque d'apnée en cas d'injection intraveineuse rapide.

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-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 clorzépatate 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

Distribution

Après injection IM ou IV de 50 mg de clorazépate 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 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

D-Mannitol, carbonate dipotassique.

Solvant : hydrogénophosphate de potassium, dihydrogénophosphate de potassium, eau pour préparations injectables.

6.2. Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

Après reconstitution de la solution : la solution reconstituée doit être utilisée immédiatement.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à l'abri de la lumière et de l'humidité.

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Poudre en flacon (verre brun) + 2 ml de solvant en ampoule (verre). Boîte de 5 ou 20 flacons et ampoules. 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 MARCHÉ

NEURAXPHARM FRANCE

84 RUE DE GRENELLE

75007 PARIS

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

- 34009 324 301 6 1 : poudre en flacon (verre brun) + 2 ml de solvant en ampoule (verre). Boîte de 5.
- 34009 554 093 6 6 : poudre en flacon (verre brun) + 2 ml de solvant en ampoule (verre). Boîte de 20.

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.