

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zopiclone AB 7,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 7,5 mg de zopiclone.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé pelliculé contient 80 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé pelliculé contient 0,13 mg de sodium

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Blanc, rond, (diamètre: 7,6 mm), comprimés pelliculés biconvexes en creux avec «Z» et «2» séparés par une ligne de partition d'un côté et une ligne de partition de l'autre côté. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement à court terme de l'insomnie chez l'adulte, y compris difficulté à s'endormir, réveil nocturne et réveil précoce, insomnie transitoire, situationnelle ou chronique et insomnie secondaire à des troubles psychiatriques, dans les situations où l'insomnie est débilitante ou provoque une détresse sévère pour le patient . L'utilisation continue à long terme n'est pas recommandée. Un cours de traitement devrait employer la plus faible dose efficace.

4.2 Posologie et mode d'administration

On utilisera la dose efficace la plus faible. La zopiclone doit être pris en une dose unique et ne doit pas être réadministré au cours d'une même nuit. Le traitement doit être aussi bref que possible.

Posologie

Adultes :

La dose recommandée pour l'adulte est 7,5 mg de zopiclone (un comprimé). Le comprimé doit être pris juste avant le coucher.

Personnes âgées :

Une dose initiale de 3,75 mg est recommandée ; cette dose peut ensuite être augmentée si cliniquement nécessaire, en fonction de l'efficacité et de la tolérance du patient.

Insuffisance hépatique :

L'élimination de la zopiclone pouvant être réduite chez les patients qui présentent une insuffisance hépatique, il est recommandé d'utiliser une dose vespérale réduite de 3,75 mg de zopiclone. La dose habituelle, de 7,5 mg, de zopiclone peut être utilisée avec prudence dans certains cas, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Insuffisance rénale :

Bien que l'on n'ait pas montré d'accumulation de la zopiclone et/ou de ses métabolites chez les patients atteints d'insuffisance rénale, une dose initiale de 3,75 mg est recommandée chez ces patients.

Insuffisance respiratoire chronique :

Chez les patients qui présentent une insuffisance respiratoire chronique, une dose initiale de 3,75 mg est recommandée. La dose peut ensuite être augmentée à 7,5 mg.

Population pédiatrique : La zopiclone ne doit pas être utilisée chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de la zopiclone chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Durée de traitement :

Insomnie transitoire 2 - 5 jours. Insomnie à court terme 2 - 3 semaines. Un seul traitement ne doit pas durer plus de 4 semaines, y compris un retrait progressif.

L'extension au-delà de la période de traitement maximale ne doit pas avoir lieu sans réévaluation de l'état du patient, puisque le risque d'abus et de dépendance augmente avec la durée du traitement (voir rubrique 4.4).

Le produit devrait être pris juste avant de se retirer pour la nuit.

Mode d'administration

Usage oral. Chaque comprimé doit être avalé sans sucer, mâcher ou casser

4.3 Contre-indications

Hypersensibilité à la zopiclone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1

La zopiclone est contre-indiquée chez les patients se trouvant dans l'un des cas suivants :

- myasthénie grave
- insuffisance respiratoire
- syndrome d'apnées du sommeil
- enfants ou à des adolescents âgés de moins de 18 ans.
- insuffisance hépatique sévère
- antécédents de comportements complexes du sommeil après la prise de zopiclone (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La cause de l'insomnie doit être identifiée dans la mesure du possible et les éventuels facteurs sous-jacents doivent être traités avant de prescrire des hypnotiques.

L'absence de soulagement de l'insomnie après 7 à 10 jours de traitement indique éventuellement la présence d'une pathologie primaire psychiatrique et/ou médicale ou la présence d'une perception erronée de l'état de sommeil.

Groupes de patients spécifiques

Utilisation en cas d'insuffisance hépatique: Une dose plus faible est conseillée, voir Posologie.

Benzodiazépines et substances benzodiazépine ne sont pas destinés à traiter les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, car ils peuvent provoquer une encéphalopathie (voir rubrique 4.3 Contre-indications).

Utilisation en cas d'insuffisance rénale: Une dose plus faible est conseillée, voir Posologie.

Utilisation en cas d'insuffisance respiratoire: Étant donné que les hypnotiques ont la capacité de réduire la fonction respiratoire, des précautions doivent être prises lorsque la zopiclone est prescrite à des patients présentant une insuffisance respiratoire (voir rubrique 4.8). Une dose plus faible est recommandée chez les patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique en raison du risque de dépression respiratoire.

Utilisation dans la population pédiatrique: Zopiclone ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. L'innocuité et l'efficacité du zopiclone chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies

Utilisation chez les patients âgés

Une dose plus faible doit être utilisée chez les personnes âgées (voir rubrique 4.2). En raison de l'effet relaxant musculaire de la zopiclone, il existe un risque de chute, en particulier chez les personnes âgées si elles se lèvent pendant la nuit.

Risque de dépendance: A ce jour, l'expérience clinique avec Zopiclone montre que le risque de dépendance est minime lorsque la durée du traitement est limitée à 4 semaines maximum.

L'utilisation de benzodiazépines et de substances apparentées aux benzodiazépines (même à doses thérapeutiques) peut entraîner une dépendance physique et psychologique ou l'abus de ces médicaments. Le risque de dépendance augmente à mesure que la dose et la durée du traitement augmentent; le risque de dépendance est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de drogue ou chez les personnes présentant des troubles de la personnalité prononcés. Au moment de décider d'utiliser un hypnotique chez ces patients, ceci doit être clairement observé. Si une dépendance physique existe, une interruption soudaine du traitement sera accompagnée de symptômes de sevrage (voir les mises en garde et précautions). Ceux-ci peuvent se manifester sous la forme de maux de tête, de douleurs musculaires, d'anxiété extrême, de tension, d'agitation, de confusion et d'irritabilité. Dans les cas graves, les symptômes suivants peuvent apparaître: déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie,

engourdissement et des picotements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, du son et du toucher, des hallucinations ou des crises d'épilepsie. De rares cas d'abus ont été signalés.

Résiliation

Il est peu probable que l'arrêt du traitement par Zopiclone soit associé à des symptômes de sevrage si la durée du traitement est limitée à 4 semaines. Les patients peuvent bénéficier de réduire progressivement la dose avant qu'ils ne soient arrêtés. (Voir aussi la section 4.8, Effets secondaires).

Dépression

Comme les autres hypnotiques, le zopiclone ne convient pas au traitement de la dépression et peut même masquer les symptômes (le suicide peut être induit chez ces patients). Toute cause sous-jacente de l'insomnie doit être soigneusement traitée avant un traitement symptomatique pour éviter de subir potentiellement des conséquences graves de la dépression. Des tendances suicidaires peuvent être présentes, donc la moindre quantité de zopiclone possible doit être fournie à ces patients pour éviter la possibilité d'un surdosage intentionnel par le patient. Étant donné que l'insomnie peut être un symptôme de dépression, le patient doit être réévalué si l'insomnie persiste.

Suicidality:

Some epidemiological studies indicate an increased incidence of suicide and suicide attempts in patients with or without depression, and treated with benzodiazepines or hypnotics, including zopiclone. However, a causal association has not been demonstrated.

Suicidalité:

Certaines études épidémiologiques indiquent une incidence accrue de suicides et de tentatives de suicide chez les patients atteints ou non de dépression et traités par des benzodiazépines ou des hypnotiques, y compris la zopiclone. Cependant, une association causale n'a pas été démontrée.

Rebond de l'insomnie

Après l'arrêt du traitement avec une benzodiazépine ou d'une substance de type benzodiazépine, il est possible qu'un syndrome transitoire, dans lequel les symptômes qui ont conduit au traitement par une benzodiazépine ou d'une substance de type benzodiazépine reviennent en forme intensifiée. Ce syndrome peut s'accompagner d'autres réactions, notamment des sautes d'humeur, de l'anxiété et de l'agitation. Puisque le risque de symptômes de sevrage / symptômes de rebond est plus élevé après une utilisation prolongée ou un arrêt brusque du traitement, il est recommandé de réduire progressivement la dose.

Lors du traitement, la dose efficace la plus faible doit être utilisée pendant le temps minimum requis pour un traitement efficace. Voir le dosage pour les directives sur le traitement possible. La durée du traitement doit être aussi courte que possible et ne doit pas être supérieure à 4 semaines, y compris la réduction progressive (voir rubrique 4.8).

Tolérance

Après plusieurs semaines d'utilisation répétée, l'effet hypnotique des benzodiazépines à action brève et des substances apparentées aux benzodiazépines peut diminuer. Cependant, pour Zopiclone aucune tolérance claire n'est survenue pour une période de traitement de jusqu'à 4 semaines.

Amnésie

L'amnésie est rare. Une amnésie antérograde peut survenir, en particulier lorsque le sommeil est interrompu ou lorsque le comprimé n'est pas immédiatement après le coucher. Pour réduire le risque d'amnésie antérograde, les patients doivent s'assurer qu'ils vont se coucher immédiatement après avoir pris le comprimé et qu'ils peuvent dormir une nuit complète (8 heures de sommeil continu).

Déficience psychomotrice

Comme d'autres médicaments sédatifs / hypnotiques, la zopiclone a des effets dépresseurs sur le SNC. Le risque d'altération psychomotrice, y compris la capacité de conduire réduite, est augmenté si: zopiclone est prise dans les 12 heures suivant une activité nécessitant une concentration mentale, une dose supérieure à la dose recommandée est prise ou si la zopiclone est coadministrée avec d'autres dépresseurs CNS, l'alcool ou d'autres médicaments qui augmentent les taux sanguins de zopiclone (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être avertis contre les occupations dangereuses nécessitant une vigilance complète ou une coordination motrice telles que l'utilisation de machines ou la conduite d'un véhicule à moteur après l'administration de zopiclone et en particulier pendant les 12 heures qui suivent cette administration.

Autres réactions psychiatriques et paradoxales

D'autres réactions psychiatriques et paradoxales ont été rapportées (voir section 4.8 Effets indésirables), comme l'incitation, l'agitation, l'irritabilité, l'agression, l'illusion, la colère, les cauchemars, les hallucinations, un comportement inapproprié et d'autres effets indésirables comportementaux lors de l'utilisation d'agents sédatifs / hypnotiques comme zopiclone. Dans ce cas, l'utilisation de zopiclone doit être interrompue. Ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les personnes âgées.

Somnambulisme et comportements associés

Des comportements de sommeil complexes, y compris la somnambulisme et d'autres comportements associés tels que «conduire pendant le sommeil», préparer et manger des repas ou faire des appels téléphoniques avec amnésie ont été rapportés chez des patients qui avaient pris du zopiclone et n'étaient pas complètement éveillés. Ces événements peuvent survenir après la première utilisation ou toute utilisation ultérieure de zopiclone. L'utilisation d'alcool et d'autres dépresseurs du SNC avec le zopiclone semble augmenter le risque de tels comportements, tout comme l'utilisation de zopiclone à des doses dépassant la dose maximale recommandée. L'arrêt du traitement par zopiclone doit être fortement envisagé chez les patients qui rapportent de tels comportements (voir rubrique 4.3).

Risque lié à l'utilisation concomitante d'opiacés:

L'utilisation concomitante de Zopiclone AB et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une hypoventilation, le coma et la mort. En raison de ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés tels que Zopiclone AB avec opioïdes devrait être réservée aux patients pour lesquels d'autres

options de traitement ne sont pas possibles. Si une décision est prise de prescrire concomitamment de zopiclone en association avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir également la recommandation de dose générale à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être suivis de près pour détecter tout signe ou symptôme de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants (le cas échéant) de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Excipients

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant des problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou une malabsorption du glucose-galactose ne doivent pas prendre ce médicament.

Zopiclone AB contient du sodium

Ce médicament contient moins de 23 mg) de sodium par comprimé, c.-a-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Déconseiller:

La consommation simultanée d'alcool n'est pas recommandée car l'effet sédatif de la zopiclone peut être renforcé. Ceci peut avoir des effets négatifs sur la conduite d'un véhicule ou la manutention des machines.

Tenir compte de:

En combinaison avec des dépresseurs du SNC, une amélioration de l'effet dépresseur central peut survenir. Le bénéfice thérapeutique de la co-administration avec des antipsychotiques (neuroleptiques), des hypnotiques, des anxiolytiques / sédatifs, des antidépresseurs, des analgésiques narcotiques, des anti-épileptiques, des anesthésiques et des antihistaminiques sédatifs doit donc être soigneusement pesé. Dans le cas des analgésiques narcotiques, une augmentation de l'euphorie peut également se produire menant à une augmentation de la dépendance psychique. Les composés qui inhibent certaines enzymes hépatiques (en particulier le cytochrome P450) peuvent augmenter l'activité des benzodiazépines et des agents apparentés aux benzodiazépines.

Les composés qui inhibent certaines enzymes hépatiques (en particulier le cytochrome P450) peuvent augmenter l'activité des benzodiazépines et des agents apparentés aux benzodiazépines. La zopiclone étant métabolisée par l'isoenzyme P450 (CYP) 3A4 (voir rubrique 5.2 Propriétés pharmacocinétiques), les concentrations plasmatiques de zopiclone et donc l'effet de la zopiclone peuvent être augmentés en association avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4 tels que l'érythromycine, la clarithromycine, les antimycosiques azolés tels que le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir. Une réduction

de la dose doit être envisagée si la zopiclone est co-administrée avec des inhibiteurs du CYP3A4.

L'administration concomitante avec des médicaments inducteurs du CYP3A4, comme le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine et des produits contenant du millepertuis, peut réduire les concentrations plasmatiques de zopiclone et donc l'effet de la zopiclone. Une augmentation de la dose de zopiclone peut être nécessaire lorsqu'elle est co-administrée avec des inducteurs du CYP3A4.

L'effet de l'érythromycine sur la pharmacocinétique de la zopiclone a été étudié chez 10 sujets sains. L'ASC du zopiclone est augmentée de 80% en présence d'érythromycine, ce qui indique que l'érythromycine peut inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP 3A4. En conséquence, l'effet hypnotique de la zopiclone peut être amélioré.

Opioides:

L'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés tels que la Zopiclone AB associée aux opioïdes augmente le risque de sédation, de hypoventilation, de coma et de décès en raison d'un effet dépresseur additif sur le SNC. La posologie et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Zopiclone ne doit pas être utilisé pendant la grossesse. Les études animales n'indiquent pas d'effets nocifs directs ou indirects en ce qui concerne la toxicité pour la reproduction. La zopiclone traverse le placenta.

De nombreuses données issues d'études de cohorte sur les femmes enceintes (plus de 1000 issues de grossesse) 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.

Des cas de réduction des mouvements fœtaux et de variabilité de la fréquence cardiaque fœtale ont été décrits après l'administration de benzodiazépines ou de substances semblables aux benzodiazépines au cours des deuxième et/ou troisième trimestres de la grossesse.

De plus, si la zopiclone est prescrite au cours des trois derniers mois de la grossesse ou pendant le travail, en raison de l'action pharmacologique du produit, des effets sur le nouveau-né, tels que l'hypothermie, l'hypotonie, les difficultés d'alimentation (syndrome du nourrisson floppy) et la dépression respiratoire peuvent être attendus en raison de l'action pharmacologique du produit. Des cas de dépression respiratoire néonatale sévère ont été rapportés.

Les nourrissons nés de mères qui ont pris des benzodiazépines ou des agents similaires aux benzodiazépines de façon chronique au cours des derniers stades de la grossesse

peuvent avoir développé une dépendance physique et présenter un risque de développer des symptômes de sevrage pendant la période postnatale. Une surveillance appropriée du nouveau-né pendant la période postnatale est recommandée.

Si le produit est prescrit à une femme en âge de procréer, on devrait lui conseiller de consulter son médecin au sujet de l'arrêt du produit si elle a l'intention de devenir enceinte ou soupçonne qu'elle est enceinte.

Allaitement maternel

La zopiclone est excrétée dans le lait maternel, bien que la concentration de zopiclone dans le lait maternel soit faible, l'utilisation chez les mères allaitantes doit être évitée.

Fertilité

Dans une étude à long terme en double aveugle sur des volontaires masculins en bonne santé, aucun changement négatif dans le volume des spermatozoïdes, la concentration des spermatozoïdes, la motilité des spermatozoïdes et la morphologie cellulaire n'a été trouvé dans les spermatogrammes à des doses de 7,5 mg de zopiclone sur une période de 84 jours.

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

En raison de ses propriétés pharmacologiques et de son effet sur le système nerveux central, Zopiclone peut affecter négativement la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Le risque de déficience psychomotrice, y compris la capacité de conduire avec facultés affaiblies, est augmenté si:

- la zopiclone est prise dans les 12 heures qui suivent une activité nécessitant de la vigilance,
- une dose supérieure à la dose recommandée est prise, ou
- La zopiclone est co-administrée avec d'autres dépresseurs du SNC, de l'alcool ou avec d'autres médicaments qui augmentent les concentrations sanguines de zopiclone.

Les patients doivent être mis en garde contre toute activité dangereuse nécessitant une vigilance complète ou une coordination motrice telle que l'utilisation de machines ou la conduite d'un véhicule à moteur après l'administration de zopiclone et en particulier pendant les 12 heures suivant cette administration.

4.8 Effets indésirables

Les effets indésirables suivants ont été rapportés aux fréquences approximatives figurant ci-après : très fréquent ($\geq 1/10$), fréquent ($\geq 1/100$ à $<1/10$), peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$ à $<1/100$), rare ($\geq 1/10\ 000$ à $<1/1\ 000$), très rare ($<1/10\ 000$), fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Très rare : Réactions angioedème et/ou anaphylactique, Syndrome de Stevens-Johnson, nécrose épidermique toxique, érythème multiforme.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Cauchemars, agitation

Rare : Etat confusionnel, atténuation des émotions, irritabilité, agressivité, hallucinations, psychoses, troubles de la libido
Indéterminé : agitation, délire, colère, humeur dépressive, comportement anormal (possiblement associé à l'amnésie) et des comportements de sommeil complexes, y compris la somnambulisme (voir section 4.4: somnambulisme et comportement associé), dépendance (voir section 4.4), syndrome de sevrage (voir ci-dessous)

Affections du système nerveux

Fréquent : Somnolence (résiduelle), dysgueusie (goût amer)
Peu fréquent : Vertiges, céphalées
Rare : Amnésie antérograde
Indéterminée : Ataxie, paresthésie, troubles cognitifs tels que troubles de la mémoire, troubles de l'attention, troubles de la parole.

Affections oculaires

Indéterminée : Diplopie

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : dyspnée (voir rubrique 4.4)
Indéterminée : dépression respiratoire (voir rubrique 4.4)

Affections gastro-intestinales

Fréquent : Xérostomie
Peu fréquent : Nausées, vomissements
Rare : Diarrhée
Indéterminée : Dyspepsie

Troubles hépatobiliaires

Très rare: augmentation des transaminases et augmentation de la phosphatase alcaline du sang (légère à modérée)

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : Urticaire ou rash, prurit

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Indéterminée : Faiblesse musculaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : Fatigue
Indéterminée : Étourdissements, incoordination

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Rare : Chute (principalement chez les patients âgés)

Un syndrome de sevrage a été signalé à l'arrêt de la zopiclone (voir rubrique 4.4). Les symptômes de sevrage varient et peuvent inclure : insomnie de rebond, douleurs musculaires, anxiété, tremblements, suées, agitation, confusion, céphalées, palpitations,

tachycardie, délires, cauchemars, hallucinations, attaques de panique, crampes ou courbatures, troubles et irritation gastro-intestinaux. Dans les cas sévères, les symptômes peuvent également inclure : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et fourmillement des extrémités, hypersensibilité au bruit, à la lumière et au contact physique, hallucinations. Dans de très rares cas, des convulsions épileptiques peuvent se produire.

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 Agence fédérale des médicaments et des produits de santé Division Vigilance, Boîte Postale 97, B-1000 Bruxelles Madou
Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be
e-mail: adr@afmps.be

4.9 Surdosage

La dose létale n'est pas connue.

Symptômes

Symptômes de dépression du système nerveux central, pouvant aller d'une somnolence au coma selon la quantité ingérée peuvent se manifester en cas de surdosage. Dans les cas légers, les symptômes incluent : somnolence, confusion et léthargie, dans les cas plus fréquents se produisent l'ataxie, l'hypotonie, l'hypotension, la méthémoglobinémie, l'insuffisance respiratoire et le coma. Ces effets du surdosage peuvent être amplifiés si le médicament est associé à de l'alcool ou à d'autres dépresseurs du SNC et dans les cas sévères, ils peuvent être mortels. D'autres facteurs de risque, comme la présence d'une maladie concomitante et l'état d'invalidité du patient, peuvent contribuer à la sévérité des symptômes et très rarement provoquer une issue fatale.

Prise en charge

Un traitement symptomatique et de soutien dans un cadre clinique approprié est recommandé, en tenant compte de la fonction respiratoire et de la fonction cardiovasculaire.

Considérez le charbon activé, si un adulte a ingéré plus de 150 mg en une heure ou un enfant de plus de 1,5 mg / kg. Envisager également un lavage gastrique chez les adultes dans l'heure suivant une surdose potentiellement mortelle. L'hémodialyse n'est pas efficace car il s'agit d'un volume de distribution de zopiclone élevé. Envisager l'utilisation du flumazénil si la dépression du SNC est sévère. Cet agent a une courte demi-vie (environ une heure). **NE PAS UTILISER EN CAS DE SURDOSE MIXTE OU EN TANT QUE TEST DE DIAGNOSTIC.** Le traitement doit inclure des mesures symptomatiques générales et de soutien, telles que le maintien d'une voie aérienne libre et le suivi des fonctions cardiaques et vitales jusqu'à ce que le patient soit stable.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hypnotiques et sédatifs, code ATC : N05C F01.

Mécanisme d'action:

La zopiclone est un hypnotique de type benzodiazépine qui appartient au groupe des cyclopyrrolones. Il initie et maintient rapidement le sommeil sans réduction du sommeil paradoxal total et avec préservation du sommeil lent. Des effets résiduels négligeables sont observés le lendemain matin. Les propriétés pharmacologiques sont: hypnotique, sédation, anxiolyse, anticonvulsion, relaxation musculaire. Ces effets sont liés à un effet agoniste spécifique sur les récepteurs centraux appartenant au complexe macromoléculaire GABAA, qui régule l'ouverture des canaux chlorure. Cependant, il a été montré que la zopiclone et d'autres cyclopyrrolones agissent sur un site différent de celui des benzodiazépines, y compris différents changements conformationnels dans le complexe récepteur.

Effets pharmacodynamiques

Zopiclone a été trouvé pour augmenter la durée du sommeil et améliorer la qualité du sommeil, réduire les réveils nocturnes et tôt le matin chez l'homme. Cette activité est complétée par les résultats caractéristiques de l'électroencéphalographie. L'enregistrement du sommeil a prouvé que la zopiclone diminue le sommeil de phase un et augmente le sommeil de phase deux, tout en maintenant et en allongeant les phases de sommeil profond (III et IV) et n'affecte pas le sommeil paradoxal (REM) chez les patients souffrant d'insomnie.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

Zopiclone est rapidement absorbé. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 1½ - 2 heures et sont approximativement de 60 mg / ml après l'administration de 7,5 mg. L'absorption est la même chez les hommes et les femmes et n'est pas affectée par l'ingestion simultanée de nourriture ou la répétition de doses.

Distribution

Zopiclone est rapidement distribué à partir du compartiment vasculaire. La liaison aux protéines plasmatiques est d'au moins 45% et n'est pas saturable. Il y a très peu de risques d'interactions médicamenteuses dues à la liaison aux protéines. Le volume de distribution est de 91,8 - 104,6 litres. La diminution du taux plasmatique ne dépend pas de la dose comprise entre 3,75 et 15 mg.

Aucune accumulation ne se produit après une administration répétée et les différences individuelles semblent légères.

Pendant l'allaitement, la cinétique de la zopiclone dans le plasma et le lait est similaire, le rapport lait/plasma de la zopiclone était d'environ 0,5 et est resté constant au fil du temps et la concentration maximale de zopiclone dans le lait a été trouvée entre 1 et 6 heures après l'administration maternelle. On estime que le nourrisson ne peut pas consommer plus de 1,0% de la dose maternelle en 24 heures avec du lait maternel.

Biotransformation

Les métabolites les plus importants sont le dérivé N-oxyde (pharmacologiquement actif chez les animaux) et le métabolite N-déméthylé (pharmacologiquement inactif chez les animaux). Une étude *in vitro* indique que le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est l'isoenzyme majeure impliquée dans le métabolisme de la zopiclone aux deux métabolites, et que le CYP2C8 est également impliqué dans la formation de N-desméthyl zopiclone. Leur demi-vie apparente est d'environ 4,5 heures et 1,5 heure respectivement. Aucune accumulation significative du composé n'est observée après l'administration répétée (15 mg) pendant 14 jours. Chez les animaux, aucune induction enzymatique n'a été observée, même à des doses élevées.

Élimination

La faible clairance rénale de la zopiclone (en moyenne 8,4 ml / min) par rapport à la clairance plasmatique (232 ml / min) montre que la zopiclone est éliminée principalement par métabolisme. La zopiclone est éliminée dans l'urine (environ 80%) sous la forme de métabolites non conjugués (dérivés N-oxyde et N-déméthyl) et dans les fèces (environ 16%). La demi-vie d'élimination de la zopiclone inchangée aux doses recommandées est d'environ 5 heures.

Groupes de patients spéciaux

Dans divers essais menés chez des patients âgés, aucune accumulation de zopiclone n'a été observée dans le plasma après des doses répétées, malgré une légère réduction de la fonction rénale et l'extension de la demi-vie d'élimination à environ 7 heures.

En cas d'insuffisance rénale, aucune accumulation de zopiclone ou de ses métabolites n'a été détectée après une administration prolongée. Le zopiclone traverse la membrane de dialyse. Cependant, en cas de surdosage, l'hémodialyse n'est pas efficace en cas de surdosage en raison du grand volume de distribution de la zopiclone et du faible poids moléculaire (voir rubrique 4.9).

Chez les patients atteints de cirrhose du foie, la clairance plasmatique de la zopiclone est réduite d'environ 40% en raison d'une diminution du processus de déméthylation et une demi-vie prolongée d'environ 8 heures est observée. Le processus de déméthylation lent retarde la clairance plasmatique de la zopiclone. Pour cette raison, la posologie initiale doit être ajustée pour ces patients.

5.3 Données de sécurité précliniques

Il n'y a pas de données précliniques pertinentes pour le prescripteur qui s'ajoutent à celles déjà incluses dans d'autres sections du RCP.

Toxicité chronique

Les effets hépatotoxiques ont été provoqués par des études de toxicité à doses répétées menées chez le rat et le chien. Chez les chiens, l'anémie était évidente dans certaines études.

Mutagénicité et cancérogénicité

La zopiclone n'a pas montré de potentiel mutagène *in vitro* et *in vivo*. Une incidence accrue de carcinomes mammaires chez les rats femelles à des multiples élevés de la concentration

plasmatique maximale de doses thérapeutiques chez l'homme a été attribuée à des taux sériques élevés de 17-bêta-estradiol.

Une incidence accrue de tumeurs thyroïdiennes chez le rat a été attribuée à des taux sériques élevés de TSH. Chez l'homme, la zopiclone n'a aucun effet sur les hormones thyroïdiennes

Toxicité de reproduction

La fertilité a été réduite dans deux études sur le rat, tandis que la zopiclone n'a pas eu d'effet négatif sur la fertilité chez le lapin.

Des retards de développement fœtal et des effets fœtotoxiques chez le rat et le lapin n'ont été observés qu'à des doses bien supérieures à la dose maximale chez l'homme. Il n'y avait aucune preuve d'un potentiel tératogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau de comprimé:

Lactose monohydraté

Hydrogénophosphate de calcium dihydraté

Amidon, pré-gélatinisé (amidon de maïs)

Povidone (K-30)

Glycolate d'amidon sodique (type A)

Stéarate de magnésium

Manteau de comprimé:

Hypromellose (6 cps)

Polyéthylène glycol

Dioxyde de titane (E171)

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

3 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Zopiclone AB 3,75 mg et 7,5 mg comprimés pelliculés sont disponibles en plaquettes opaques blanches en PVC-Aluminium.

Zopiclone AB 7,5 mg comprimés pelliculés est aussi disponibles en en récipients en PEHD de 120 mL opaques blancs avec fermeture en polypropylène opaque blanc.

Taille de l'emballage

Plaquettes : 5, 10, 14, 20, 28, 30, 50, 60 et 90 comprimés pelliculés,

Emballages en PEHD :

7,5 mg : 500 comprimés pelliculés (pour la dispensation à l'unité uniquement)

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément aux exigences locales.

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

Aurobindo S.A., Av. E. Demunter 5 box 8, 1090 Bruxelles

8. NUMÉRO'S D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Zopiclone AB 7,5 mg, comprimés pelliculés BE534293 – BE661195

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation : 06/2018

Date de dernière autorisation : 01/2023

10. DATE DE MISE À JOUR / D'APPROBATION DU TEXTE

Date de mise à jour du texte : 11 /2022

Date d'approbation du texte : 01/2023