

## 1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Imovane 7,5 mg, comprimés pelliculés

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 7,5 mg de zopiclone comme substance active.

Excipient(s) à effet notoire: Lactose.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

## 4. DONNEES CLINIQUES

### 4.1. Indications thérapeutiques

Traitement symptomatique de l'insomnie chez l'adulte, lorsque celle-ci est sévère, incapacitante ou conduit à une détresse psychologique.

### 4.2. Posologie et mode d'administration

Le médicament se prend juste avant le coucher.

Pour diminuer le risque d'amnésie antérograde; il importe que le patient prenne le comprimé juste avant le coucher et qu'il soit assuré de pouvoir bénéficier d'une nuit de sommeil complète (voir rubrique 4.4. « Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi »).

#### ***Durée de traitement :***

La durée de traitement doit être la plus courte possible et ne doit en aucun cas dépasser les 4 semaines y compris la période de réduction graduelle de la posologie. Une période de traitement de 4 semaines ne peut être dépassée sans que l'état du patient soit réévalué. On expliquera au patient que le traitement sera de durée limitée et comprendra une période de réduction graduelle de la posologie. De plus, c'est important que le patient se rende compte de la possibilité de phénomène rebond, afin de minimiser l'anxiété causée dans le cas où ces phénomènes se manifesteraient pendant la réduction graduelle de la posologie.

- Insomnie passagère : 2 à 5 jours.
- Insomnie à court terme : 2 à 3 semaines.
- Insomnie chronique : un traitement à long terme ne sera envisagé qu'après consultation d'un spécialiste.

#### ***Dosage :***

La dose recommandée pour l'adulte est de 7,5 mg. Cette dose ne doit pas être dépassée. Chez le patient âgé ou souffrant d'une insuffisance hépatique ou d'une insuffisance respiratoire

chronique, le traitement débutera à la dose de 3,75 mg (1/2 comprimé) et, si nécessaire, sera augmenté à 7,5 mg.

Bien qu'aucune accumulation de zopiclone ou ses métabolites n'ait été détectée chez l'insuffisant rénal, il est recommandé de débiter le traitement à la dose de 3,75 mg chez ces patients.

#### *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 adolescents de moins de 18 ans ne sont pas établies.

#### **Mode d'administration**

Pour usage oral uniquement.

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

- Hypersensibilité à la zopiclone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Myasthénie grave.
- Insuffisance hépatique grave (risque de précipiter une encéphalopathie).
- Syndrome d'apnée du sommeil sévère.

#### **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.

L'aggravation de l'insomnie ou l'apparition de nouvelles anomalies de la pensée ou du comportement peut être la conséquence d'un trouble psychiatrique ou physique non diagnostiqué. De tels phénomènes ont également été décrits en association avec l'utilisation de médicaments agissant au niveau des récepteurs aux benzodiazépines.

#### *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 adolescents de moins de 18 ans ne sont pas établies.

#### Psychose et schizophrénie :

La zopiclone n'est pas recommandée comme traitement principal des maladies psychotiques.

#### Dépression et anxiété :

La zopiclone ne doit pas être utilisée seule pour traiter la dépression ou l'anxiété associée à la dépression, car elle peut masquer ses symptômes (le passage à l'acte de suicide chez de tels patients peut être précipité).

#### Patients gériatriques et débilisés :

Les personnes âgées doivent prendre une dose réduite. Ces patients peuvent être particulièrement sensibles aux effets sédatifs de la zopiclone et aux étourdissements, à l'ataxie et à la confusion qui leur sont associés, ce qui augmente le risque de chute.

#### Populations particulières

Une dose réduite est aussi recommandée chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique en raison du risque de dépression respiratoire, ainsi que chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique.

La zopiclone n'est pas indiquée pour traiter les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère (risque d'encéphalopathie).

L'utilisation de ce médicament est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares).

#### Epilepsie :

Les patients ayant des antécédents de convulsions ne doivent pas faire l'objet d'un arrêt brutal d'un quelconque médicament dépresseur du SNC, y compris la zopiclone.

#### Dépendance :

L'utilisation d'agents sédatifs/hypnotiques comme la zopiclone peut conduire au développement d'une dépendance physique et psychique ou à un mésusage.

Bien que le risque soit minimal, la possibilité d'une dépendance ou d'abus ne peut être exclue à priori et il faut l'avoir à l'esprit en cas de prescription de zopiclone.

Ces risques augmentent avec la dose et la durée de traitement, des antécédents d'alcoolisme et/ou d'abus de médicaments (dont les psychotropes), l'association avec l'alcool ou d'autres psychotropes.

Ces patients nécessitent un suivi attentif. En cas de dépendance physique, un arrêt brutal du traitement peut s'accompagner de symptômes de sevrage : insomnie, maux de tête, palpitations, douleurs musculaires, anxiété extrême, tremblements, sueurs, tension, agitation, nervosité, confusion, cauchemars et irritabilité.

Les symptômes suivants sont susceptibles de se manifester dans les cas graves : perte de conscience de la réalité, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et fourmillements au niveau des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, tachycardie, pensées délirantes, hallucinations et convulsions ou crises d'épilepsie.

Les symptômes de sevrage peuvent apparaître dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Lors d'utilisation régulière de benzodiazépines à courte durée d'action ou de médicaments apparentés, certains symptômes de sevrage ont été observés entre les doses successives, en particulier lors de l'utilisation de fortes doses.

#### Confusion :

Les benzodiazépines et les analogues des benzodiazépines affectent l'efficacité mentale, notamment la concentration, l'attention et la vigilance. Le risque de confusion est plus important chez les personnes âgées et chez les patients atteints d'altérations cérébrales.

#### Anxiété :

Une augmentation de l'anxiété et/ou de la nervosité pendant la journée a été observée au cours du traitement à l'Imovane.

Ces symptômes peuvent être une manifestation de sevrage entre les doses, en raison de la brièveté de la demi-vie de ce médicament.

#### Abus de médicament, dépendance et sevrage :

Comme pour tous les hypnotiques, des prescriptions répétées doivent être réservées aux personnes qui se trouvent sous surveillance médicale.

#### Insomnie retard et phénomène de sevrage :

L'arrêt d'un traitement aux hypnotiques (benzodiazépines et agents apparentés) peut induire une insomnie retard transitoire : récurrence d'une insomnie plus forte que celle qui a été à l'origine du traitement.

L'insomnie retard peut également s'accompagner d'autres symptômes tels que sautes d'humeur, anxiété et agitation.

Ce syndrome survient principalement suite à l'arrêt brutal d'un traitement prolongé ou d'un traitement par des doses supérieures à celles recommandées.

Le risque de tels phénomènes après interruption brutale de la zopiclone ne peut être exclu, particulièrement après un traitement prolongé. Il est donc recommandé de réduire la posologie graduellement et d'en informer le patient (voir également rubrique 4.8.).

#### Tolérance :

Les agents hypnotiques peuvent présenter une perte d'efficacité après une utilisation répétée. On n'observe pas de tolérance marquée avec la zopiclone pour des périodes de traitement allant jusqu'à 4 semaines (voir également rubrique 4.8.).

#### Amnésie :

Une amnésie antérograde peut survenir spécialement si le sommeil est interrompu ou lorsque le coucher est retardé par rapport à la prise du comprimé.

Pour en diminuer la possibilité, il convient que le patient prenne le comprimé juste avant le coucher et qu'il s'assure de pouvoir avoir une nuit de sommeil complète (7-8 heures). Un tel événement est rare avec la zopiclone. Une amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose et les sujets âgés y sont particulièrement exposés.

#### Somnambulisme et comportements associés :

Un somnambulisme et d'autres comportements associés comme « conduire en dormant », préparer et manger de la nourriture ou passer des appels téléphoniques en dormant, avec une amnésie de l'incident, ont été rapportés chez des patients ayant pris de la zopiclone et qui n'étaient pas totalement réveillés. La consommation d'alcool et la prise d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) avec la zopiclone augmentent le risque de somnambulisme et de comportements associés, tout comme la prise de zopiclone à des doses supérieures aux doses maximales recommandées. L'arrêt de la zopiclone doit être fortement envisagé chez les patients qui signalent de tels comportements.

#### Risque inhérent à l'utilisation concomitante d'opioïdes :

L'utilisation concomitante de zopiclone et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. Étant donné ces risques, la prescription concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés tels que zopiclone et d'opioïdes doit être réservée aux patients chez qui il n'existe pas d'autres alternatives thérapeutiques. Si on décide de prescrire zopiclone en même temps que des opioïdes, il faut utiliser la dose efficace la plus faible, et la durée du traitement doit être la plus courte possible (voir aussi les recommandations posologiques générales à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être suivis étroitement à la recherche de signes et de symptômes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé que les patients et leurs soignants (le cas échéant) soient informés de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

#### Des réactions psychiatriques et paradoxales :

Les altérations psychotiques du comportement qui ont été décrites sont notamment la nervosité, l'agitation, l'irritabilité, l'agressivité, des idées délirantes, des accès de colère, des cauchemars, des troubles du comportement, des hallucinations, une psychose et de la dépersonnalisation. Dans ces cas, le traitement doit être interrompu.

Ces symptômes sont plus fréquents chez les patients âgés et chez les enfants. Une prudence toute particulière est de rigueur chez les patients avec des antécédents de comportement violent ou des antécédents de réactions inhabituelles vis-à-vis des sédatifs, y compris l'alcool et les benzodiazépines ou les analogues des benzodiazépines. Des comportements anormaux associés à l'utilisation de benzodiazépines ou d'analogues de benzodiazépines ont été décrits plus fréquemment lors de traitement chronique et/ou à fortes doses, mais peuvent survenir au cours d'un traitement aigu ou pendant les phases de sevrage du traitement.

Il n'est que rarement possible de déterminer avec certitude si une manifestation particulière des comportements anormaux cités plus haut est induite par le médicament, apparaît spontanément ou résulte d'un trouble psychiatrique sous-jacent. Néanmoins, l'apparition de tout nouveau signe ou symptôme comportemental inquiétant nécessite une évaluation approfondie et immédiate.

#### Dépression :

On fera preuve de prudence si l'on prescrit de la zopiclone à des patients souffrant de dépression, y compris chez ceux atteints de dépression latente, en particulier en présence de tendances suicidaires potentielles, et des mesures de protection seront éventuellement nécessaires.

#### Conduite d'un véhicule :

Vu que la zopiclone peut, en raison de ses propriétés pharmacologiques, influencer négativement la capacité de conduire ou de manipuler des machines, ces activités sont particulièrement à risque et doivent impérativement être évitées pendant le traitement. La prise concomitante d'alcool augmente ce risque. (Voir rubrique 4.7.).

#### Excipients :

Imovane contient du lactose.

Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Imovane contient du sodium.

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

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

- La prise simultanée d'alcool est déconseillée, car elle peut accroître l'effet sédatif de la zopiclone. Cela affecte la capacité à conduire ou à utiliser des machines.

- Une augmentation des effets centraux dépressifs peut se produire en cas d'utilisation concomitante de neuroleptiques, hypnotiques, anxiolytiques/sédatifs, antidépresseurs, analgésiques narcotiques, antiépileptiques, anesthésiques et antihistaminiques sédatifs. Avec les analgésiques narcotiques, une potentialisation de l'effet euphorisant peut aussi survenir, conduisant à une augmentation de la dépendance psychique.
- Opioïdes : l'utilisation concomitante de médicaments sédatifs tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés tels que zopiclone et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, 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).
- L'effet de l'érythromycine sur la pharmacocinétique de la zopiclone a été étudié chez 10 sujets sains. L'AUC de la zopiclone a augmenté de 80% en présence de l'érythromycine, indiquant que l'érythromycine peut inhiber le métabolisme du médicament par le CYP 3A4. Par conséquent, l'effet hypnotique de la zopiclone peut être augmenté si les deux médicaments sont administrés simultanément. Etant donné que la zopiclone est métabolisée par le CYP 3A4 (voir rubrique 5.2), les taux plasmatiques de la zopiclone peuvent être augmentés en cas d'administration concomitante d'inhibiteurs du CYP 3A4 tels que l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir. Une diminution de la dose de zopiclone peut être nécessaire quand elle est co-administrée avec des inhibiteurs du CYP 3A4.
- L'administration concomitante d'inducteurs du CYP 3A4, tels que la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou le millepertuis, peut diminuer les taux plasmatiques. Une augmentation de la dose de zopiclone peut être nécessaire quand elle est co-administrée avec des inducteurs du CYP 3A4.
- En cas de prise concomitante de barbituriques ou de morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitement de substitution), il y a un risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatal en cas de surdosage.
- En cas de prise concomitante de clozapine, il y a un risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.
- Déplacement protéique. Le risque d'interaction médicamenteuse causée par le déplacement de la liaison aux protéines plasmatiques est peu élevé.

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

Les données sont insuffisantes pour établir l'innocuité d'Imovane en cas de grossesse et d'allaitement. L'administration d'Imovane n'est pas recommandée pendant la grossesse et l'allaitement.

##### ***Fertilité***

Dans plusieurs études, une infertilité a été constatée chez les animaux mâles traités avec la zopiclone (voir rubrique 5.3). Néanmoins, dans une étude clinique sur des sujets masculins sains auxquels on a administré 7.5 mg de zopiclone pendant 84 jours, aucun effet négatif n'a été observé sur le spermogramme.

##### ***Grossesse :***

Bien que les études chez l'animal n'aient pas montré d'effet délétère de la zopiclone sur le fœtus, son utilisation pendant la grossesse n'est pas recommandée parce que les études sur la reproduction animale ne permettent pas toujours de prédire la réponse chez l'être humain (voir rubrique 5.3).

Lorsque la zopiclone est prescrite à une femme en âge d'avoir des enfants, elle doit être avertie de consulter son médecin en ce qui concerne l'arrêt du traitement, si elle souhaite devenir enceinte ou si elle pense l'être.

En outre, si la zopiclone est utilisée au cours du dernier trimestre de la grossesse ou durant le travail, des effets sur le nouveau-né sont prévisibles en raison de l'activité pharmacologique du produit, tels : hypothermie, hypotonie et dépression respiratoire .

Les nouveau-nés de mères qui ont pris des benzodiazépines ou des agents apparentés de façon chronique pendant les derniers stades de leur grossesse peuvent avoir développé une dépendance physique et peuvent présenter un risque de manifester des symptômes de sevrage dans la période postnatale.

**Allaitement :**

Comme les benzodiazépines et les agents apparentés sont présents dans le lait maternel, la zopiclone ne doit pas être utilisée par la mère qui allaite.

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

Vu que la zopiclone peut influencer négativement la capacité de conduire ou de manipuler des machines, en raison de ses propriétés pharmacologiques et de son effet sur le système nerveux central, ces activités ne sont pas recommandées pendant le traitement. La prise concomitante d'alcool augmente ce risque (voir rubrique 4.4).

**4.8. Effets indésirables**

Dans les classes de systèmes d'organes, les effets secondaires sont classés par ordre de fréquence selon les catégories suivantes :

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 ( $< 1/10\ 000$ )

Indéterminée (ne peut être estimée sur base des données disponibles)

L'effet indésirable le plus fréquent observé avec l'Imovane est un goût amer dans la bouche.

**Affections du système immunitaire :**

Très rare : angioedème, réactions anaphylactiques

Rare : hypersensibilité

**Affections psychiatriques :**

Peu fréquent : cauchemars, agitation

Rare : insomnie aggravée, irritabilité, confusion, nervosité, hallucinations, agressivité, crises de colère, psychose, comportement anormal possiblement associé à une amnésie, somnambulisme (voir rubrique 4.4), trouble de la libido

Fréquence indéterminée : émoussement affectif, dépendance physique au médicament, dépendance psychique au médicament (voir rubrique 4.4), illusions

Un syndrome de sevrage a été rapporté à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4.). Les symptômes de sevrage varient et peuvent inclure : insomnie de rebond, douleurs musculaires, anxiété extrême, tremblements, transpiration, agitation, tension, nervosité, confusion, mal de tête, palpitations, cauchemars et irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants

peuvent apparaître : perte de conscience de la réalité, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et fourmillements au niveau des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, tachycardie, délire, hallucinations ou crises d'épilepsie.

**Affections du système nerveux :**

Fréquent : goût amer, somnolence

Peu fréquent : étourdissement, maux de tête

Rare : amnésie antérograde (voir rubrique 4.4.)

Très rare : crises d'épilepsie

Fréquence indéterminée : vigilance réduite, ataxie

**Affections oculaires:**

Fréquence indéterminée : trouble visuel (vision double)

**Affections gastro-intestinales :**

Fréquent : sécheresse buccale

Peu fréquent : nausées

Rare : vomissements, diarrhée, dyspepsie

**Affections hépatobiliaires :**

Très rare : augmentation légère à modérée des transaminases et/ou phosphatases alcalines dans le sérum

**Affections de la peau et du tissu sous-cutané :**

Rare : prurit, rash, sueurs

**Affections musculo-squelettiques et systémiques :**

Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire

**Troubles généraux et anomalies au site d'administration :**

Peu fréquent : fatigue

Fréquence indéterminée : instabilité

**Lésions, intoxications et complications liées aux procédures :**

Rare : chutes (risque de chutes et par conséquent de fractures chez les personnes âgées)

Somnolence, émoussement affectif, vigilance réduite, confusion, fatigue, céphalées, vertiges, faiblesse musculaire, ataxie ou vision double apparaissent essentiellement au début du traitement et disparaissent habituellement avec l'administration répétée.

**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.afmps.be](http://www.afmps.be)

Division Vigilance:

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

e-mail: [adr@fagg-afmps.be](mailto:adr@fagg-afmps.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**

### Signes et symptômes

Un surdosage se manifestera par des degrés variables de dépression du SNC allant de la somnolence au coma selon la quantité ingérée. Dans les cas légers, les symptômes comprennent somnolence, confusion et léthargie ; dans les cas les plus sérieux, les symptômes peuvent comprendre ataxie, hypotonie, hypotension, dépression respiratoire et coma. Un surdosage ne devrait pas être fatal à moins d'associations avec d'autres dépresseurs du SNC en ce compris l'alcool. D'autres facteurs de risque, comme la présence d'une maladie ou un état de faiblesse du patient, peuvent contribuer à la sévérité des symptômes et peuvent être fatals dans de rares cas.

### Prise en charge

Un traitement symptomatique et d'appoint en milieu hospitalier est recommandé en veillant aux fonctions respiratoire et cardiaque.

Un lavage gastrique ou le recours au charbon activé n'est utile que s'il est pratiqué rapidement après l'ingestion. Une hémodialyse est sans valeur en raison du large volume de distribution de la zopiclone.

Le flumazénil (voir RCP) peut être utilisé comme antidote. Le flumazénil est indiqué en cas d'intoxication grave avec coma ou insuffisance respiratoire (dépression sévère du SNC).

Contre-indications du flumazénil : prise d'antidépresseurs tricycliques, prise concomitante de médicaments pouvant entraîner des convulsions, anomalies de l'ECG tels qu'un allongement de l'espace QRS ou de l'espace QT (qui font évoquer une suspicion de prise concomitante de tricyclines).

## **5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1. Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : hypnotique de la famille des cyclopyrrolones, code ATC : N05 CF 01.

La zopiclone est un hypnotique de la famille des cyclopyrrolones.

Ses propriétés pharmacologiques sont hypnotiques, sédatives, anxiolytiques, anti-convulsivantes et myorelaxantes. Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur les

récepteurs centraux appartenant au complexe macromoléculaire GABAA, modulant l'ouverture du canal de l'ion chlore.

La zopiclone réduit le temps d'endormissement et la fréquence des réveils nocturnes ; elle augmente la durée du sommeil et améliore tant la qualité du sommeil que la qualité du réveil. Aux doses étudiées et recommandées, les effets de la zopiclone sont associés à un profil électroencéphalographique spécifique différent de celui des benzodiazépines. Chez les patients insomniaques, la zopiclone diminue le stade I et augmente le stade II tout en préservant ou prolongeant les stades de sommeil profonds (III et IV) et le sommeil paradoxal.

Une étude objective du phénomène de sevrage au moyen d'enregistrements polysomnographiques n'a mis en évidence aucune insomnie rebond significative jusqu'à 28 jours après le traitement. D'autres études ont également démontré l'absence de tolérance à l'activité hypnotique de la zopiclone pour des périodes de traitement jusqu'à 17 semaines.

## **5.2. Propriétés pharmacocinétiques**

### ***Absorption***

La zopiclone est absorbée rapidement.

Les concentrations maximales sont atteintes entre 1,5h et 2h après l'administration et s'élèvent à environ 30,60 et 115 ng/ml après administration respectivement de 3,75, 7,5 et 15 mg.

La résorption est semblable chez l'homme et la femme et elle n'est pas influencée par la nourriture, l'heure de la prise ou la répétition des doses.

Après une administration répétée, on n'observe pas d'accumulation de la zopiclone et de ses métabolites. La variation entre les individus s'avère être faible.

### ***Distribution***

La distribution du produit est très rapide à partir du compartiment vasculaire. La fixation de la zopiclone aux protéines plasmatiques est faible – pourcentage voisin de 45% - et non saturable. Il y a peu de risque d'interaction médicamenteuse liée à une dissociation protéique. Le volume de distribution est de 91,8-104,6 l.

Durant l'allaitement, le profil pharmacocinétique de la zopiclone est semblable dans le lait maternel et le plasma. Le pourcentage estimé de la quantité ingérée par un enfant allaité ne devrait pas excéder 1% de la dose administrée à la mère sur 24 heures.

### ***Métabolisme***

Après administrations répétées, il n'y a pas d'accumulation de zopiclone ni de ses métabolites. Les variations interindividuelles sont faibles.

Les principaux métabolites sont le dérivé N-oxyde (pharmacologiquement actif chez l'animal) et le N-déméthylé (pharmacologiquement inactif chez l'animal). Une étude in vitro a indiqué que le CYP3A4 est la principale isoenzyme impliquée dans la métabolisation de la zopiclone en ses deux métabolites et que le CYP2C8 semble aussi contribuer à la formation du dérivé N-déméthylé. Leurs demi-vies apparentes évaluées à partir de données urinaires s'élèvent respectivement à 4,5h et 7,4h environ. Il n'a pas été mis en évidence d'induction enzymatique chez l'animal, même à fortes doses.

### ***Excrétion***

Aux doses recommandées, la demi-vie d'élimination de la zopiclone inchangée est d'environ 5 heures.

La faible valeur de la clairance rénale de la zopiclone inchangée (en moyenne 8,4 ml/min) en comparaison de la clairance plasmatique (232 ml/min) indique que l'épuration de la zopiclone est essentiellement métabolique. La zopiclone est éliminée à 80% environ par voie urinaire,

sous forme de métabolites libres (dérivés N-oxyde et N-déméthylé) et à 16% environ par les fèces.

### ***Variations physiopathologiques***

Chez le sujet âgé, malgré une légère diminution du métabolisme hépatique et un allongement de la demi-vie d'élimination de la zopiclone (environ 7 heures), différentes études n'ont pas mis en évidence d'accumulation plasmatique de la zopiclone lors d'administrations répétées.

En cas d'insuffisance rénale, aucune accumulation de la zopiclone ou de ses métabolites n'a été décelée lors d'un traitement prolongé. La zopiclone est éliminée par une hémodialyse, mais une hémodialyse est sans valeur en raison du large volume de distribution de la zopiclone (voir rubrique 4.9.).

Chez les patients avec insuffisance hépatique sévère telle que rencontrée chez les patients cirrhotiques, la clairance plasmatique de la zopiclone est diminuée d'environ 40% par ralentissement de la déméthylation : la posologie devra donc être adaptée chez ces patients.

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

Des études de toxicité chronique ont révélé des effets hépatotoxiques chez les rats et les chiens. Dans certaines études, une anémie a été observée chez les chiens.

#### ***Génotoxicité, Carcinogénèse:***

Des études de génotoxicité utilisant une batterie de tests standards n'a mis en évidence aucun signe de mutations des gènes ou de dommages chromosomiques.

Un traitement à la zopiclone administrée dans l'alimentation pendant deux ans augmentait l'incidence de carcinomes de la thyroïde avec un taux de TSH supérieur chez les rats mâles qui recevaient des doses de 100 mg/kg/jour et augmentait l'incidence de carcinomes mammaires chez des rats femelles qui recevaient des doses de 100 mg/kg/jour, probablement en raison d'une interférence avec le métabolisme de l'hormone thyroïdienne et du 17 $\beta$ -œstradiol. Le nombre accru de carcinomes a été observé avec un taux sérique de zopiclone qui était bien plus élevé que les taux sériques atteints chez l'être humain à la dose thérapeutique maximale. Chez l'être humain, aucune modification des hormones thyroïdiennes n'a été constatée. Des études sur des souris traitées à la zopiclone dans l'alimentation à des doses atteignant 100 mg/kg/jour n'ont mis en évidence aucun signe de carcinogénicité associée au médicament.

#### ***Reproduction :***

Il a été démontré que la zopiclone réduit sensiblement la fertilité des rats mâles traités par des doses supérieures ou égales à 50 mg/kg/jour.

La fertilité n'a pas été altérée chez le lapin.

#### ***Grossesse/allaitement :***

Dans les études de toxicité sur le développement embryo-foetal, la zopiclone n'a montré aucun effet teratogène chez le rat et le lapin.

Il a été démontré que la zopiclone traverse le placenta et augmente la mortalité postnatale chez des rattes mères recevant 10 mg/kg/jour ou davantage. Bien que la signification de cette observation pour l'être humain ne soit pas connue, il est probable que la zopiclone puisse être nocive pour le nouveau-né.

## **6. DONNEES PHARMACEUTIQUES**

## **6.1. Liste des excipients**

### *Noyau du comprimé :*

Lactose monohydraté  
Hydrogénophosphate de calcium  
Amidon de maïs  
Carboxyméthylamidon sodique (type A)  
Stéarate de magnésium.

### *Pelliculage :*

Hypromellose  
Dioxyde de titane (E171).

## **6.2. Incompatibilités**

Sans objet.

## **6.3. Durée de conservation**

3 ans.

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

A 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 10,30 et 250 (hôpital) comprimés sous plaquette.  
Plaquettes (PVC/Aluminium).  
Plaquette 'Unit dose' à usage hospitalier.

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

Sans objet.

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

Viatrix Healthcare  
Terhulpesteenweg 6A  
B-1560 Hoeilaart

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

BE: BE134416

LU: 2003027189

- 0056183: 1\*10 CPR.SEC.SS BUST.
- 0056197: 1\*30 CPR.SEC.SS BUST.
- 0177385: 30\*1 CPR.SEC.U.D.

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

Date de première autorisation : 11 juin 1986

Date de dernier renouvellement: 21 février 2003

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

05/2025

A. Date d'approbation du texte: 06/2025.