1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Zopiclone Teva 7,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Un comprimé pelliculé contient 7,5 mg de zopiclone.

Excipients (à effet notoire) :
31,37 mg de lactose monohydrate/comprimé pelliculé.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Zopiclone Teva 7,5 mg est un comprimé pelliculé blanc, rond, biconvexe, portant l'inscription «ZOC 7.5» sur une face et une barre de cassure sur les deux faces.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Traitement à court terme de l'insomnie.

Le traitement par benzodiazépines et par des substances apparentées aux benzodiazépines n'est indiqué qu'en cas de trouble sévère, invalidant ou soumettant le sujet à une détresse extrême.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie
Le traitement par Zopiclone Teva 7,5 mg doit être le plus court possible. Un traitement continu et prolongé est déconseillé.

La durée du traitement doit généralement varier entre quelques jours à 2 semaines, avec une durée maximale de 4 semaines, incluant la phase de réduction progressive de la dose. Il est conseillé d'informer le patient à ce sujet avant de débuter le traitement. Dans certains cas, il peut s'avérer nécessaire de prolonger le traitement au-delà de la durée maximale. Néanmoins, si c'est le cas, il ne faut le faire qu'après avoir réévalué l'état du patient.

Population pédiatrique
Zopiclone Teva 7,5 mg est contre-indiquée chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans.

Chez l'adulte, la posologie recommandée est de 7,5 mg (un comprimé). Il ne faut pas dépasser cette dose.

Chez les personnes âgées et chez les patients ayant une insuffisance hépatique ou une insuffisance respiratoire chronique, il faut instaurer le traitement au moyen d'une dose de 3,75 mg (un demi-comprimé).
Chez les patients atteints d'une insuffisance rénale, même si aucune accumulation de la zopiclone ou de ses métabolites ne se produit, il est conseillé de débuter le traitement au moyen d'une dose de 3,75 mg (un demi comprimé) chez les patients ayant une réduction de la fonction rénale.

Il faut débuter le traitement au moyen de la dose recommandée la plus faible. Il ne faut pas dépasser la dose maximale.

Mode d'administration
Il faut prendre le médicament par voie orale, juste avant le coucher.

4.3 Contre-indications

La zopiclone est contre-indiquée dans les situations suivantes :

- Hypersensibilité à la (aux) substance(s) active(s) ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1, aux benzodiazépines ou à d'autres substances apparentées aux benzodiazépines.
- Myasthénie grave.
- Insuffisance respiratoire sévère.
- Syndrome d'apnées du sommeil.
- Enfants et adolescents de moins de 18 ans.
- Insuffisance hépatique sévère.
- Antécédents de comportements complexes en matière de sommeil après avoir pris de la zopiclone (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de débuter le traitement par zopiclone, il faut rechercher soigneusement toute cause sous-jacente d'insomnie.

Les hypnotiques ayant la capacité de supprimer la fonction respiratoire, des précautions doivent être prises si la zopiclone est prescrite à des patients dont la fonction respiratoire est altérée (voir rubrique 4.8).

Troubles psychomoteurs
Comme d'autres médicaments sédatifs/hypnotiques, la zopiclone a des effets dépresseurs sur le SNC (voir rubrique 4.7).

Dépendance
L'utilisation de benzodiazépines et de substances apparentées aux benzodiazépines peut mener à un abus et/ou une dépendance physique et psychologique à ces substances. Plus la dose administrée est forte et plus la durée du traitement est longue, plus le risque de dépendance

augmente ; le risque de dépendance est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de médicaments, ou chez les patients ayant des troubles marqués de la personnalité. Chez ces patients, la décision d'utiliser un hypnotique ne peut se prendre qu'en ayant pleinement conscience de cet élément. En cas de traitement par zopiclone, il faut surveiller étroitement ces patients. Si une dépendance physique survient, l'arrêt brutal du traitement s'accompagnera de symptômes de sevrage (voir rubrique 4.8).
On a rapporté de rares cas d'abus.

Insomnie de rebond
Après l'arrêt d'un traitement par benzodiazépine ou par une substance apparentée aux benzodiazépines, un syndrome temporaire peut survenir : il consiste en le retour sous une forme plus sévère des symptômes ayant nécessité le traitement par la benzodiazépine ou la substance apparentée aux benzodiazépines. Ce syndrome peut s'accompagner d'autres réactions, incluant des modifications de l'humeur, des troubles de l'endormissement, une anxiété et une agitation. Le risque de symptômes de sevrage ou de symptômes de rebond étant plus important après un traitement prolongé ou un arrêt brutal du traitement, il est conseillé de réduire progressivement la posologie.

Durée du traitement
La période de traitement doit utiliser la dose efficace la plus faible et être la plus courte possible (voir rubrique 4.2). La durée du traitement ne doit pas dépasser 4 semaines, en incluant la phase de réduction progressive de la posologie. Il ne faut dépasser cette durée qu'après avoir réévalué l'état du patient. Au début du traitement, le fait d'informer le patient que le traitement sera de courte durée et de lui expliquer de manière précise la façon dont on réduira progressivement la dose, peut s'avérer bénéfique. Il est également important de signaler au patient la possibilité de phénomènes de rebond, afin de minimiser les désagréments liés à la survenue de tels symptômes lors de la phase de réduction progressive du traitement. En cas d'utilisation de benzodiazépines et de substances apparentées aux benzodiazépines à courte durée d'action, il existe des éléments indiquant que des symptômes de sevrage peuvent survenir, même lorsqu'on utilise des doses comprises dans l'intervalle thérapeutique et particulièrement en cas de fortes doses.

Tolérance
L'effet hypnotique des benzodiazépines et des substances apparentées aux benzodiazépines à courte durée d'action peut diminuer suite à une utilisation répétée de quelques semaines. Cependant, pour la zopiclone, aucune tolérance marquée n'est survenue lors d'une période de traitement de maximum 4 semaines.

Amnésie antérograde
Les benzodiazépines et les substances apparentées aux benzodiazépines peuvent causer une amnésie antérograde, surtout quelques heures après la prise du médicament. Par conséquent, l'amnésie antérograde se manifeste en particulier en cas de sommeil interrompu ou lorsque le moment du coucher est différé après la prise du comprimé. Afin de réduire ce risque, les patients doivent veiller à se coucher immédiatement après avoir pris de la zopiclone et s'assurer qu'ils bénéficieront d'une nuit ininterrompue de 7 à 8 heures (voir rubrique 4.8).

Réactions psychiatriques et réactions „paradoxales“
Pendant l'utilisation de benzodiazépines et de substances apparentées aux benzodiazépines, on sait que les réactions suivantes peuvent survenir : nervosité, irritabilité, agressivité, aberration mentale, crises de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, délire, comportement

inapproprié et autres troubles du comportement. Dans ce cas, il faut arrêter l'administration du médicament. Le risque de survenue de ces réactions est plus important chez les patients âgés.

Opioïdes
La prise concomitante de zopiclone et d'opioïdes peut entrainer une sédation, une dépression respiratoire, un coma et un décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante d'opioïdes et de médicaments sédatifs, comme les benzodiazépines ou produits apparentés, tel que la zopiclone doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques ne sont pas possibles. Si la décision est prise de prescrire de façon concomitante de la zopiclone et des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être prescrite et la durée de traitement doit être la plus courte possible (voir rubrique 4.2).
Le patient doit être étroitement suivi concernant les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation. Dans ce cadre, il est fortement recommandé de sensibiliser le patient et son entourage sur ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Somnambulisme et comportement associé
Un comportement complexe de sommeil y compris somnambulisme et d'autres comportements associés comme « conduire en dormant », préparer et manger de la nourriture, ou téléphoner, ou avoir des relations sexuelles, avec amnésie post-évènementielle, ont été rapportés chez des patients ayant pris de la zopiclone et qui ne sont pas encore totalement réveillés. Ces événements peuvent se produire après la première utilisation ou toute utilisation suivante de zopiclone. Le traitement doit être immédiatement arrêté si le patient développe des comportements complexes du sommeil, en raison du risque pour le patient et pour les autres (voir rubrique 4.3).
La prise d'alcool et d'autres dépresseurs du SNC avec zopiclone semble augmenter le risque de tels comportements ainsi que la prise de zopiclone à des doses supérieures à la dose maximale recommandée. Un arrêt de zopiclone doit absolument être considéré chez les patients pour lesquels de tels comportements ont été rapportés (voir rubrique 4.5).

Pensées suicidaires/tentatives de suicide/suicide et dépression
Comme les autres hypnotiques, la zopiclone n'est pas un traitement antidépresseur en soi et peut, dans certains cas, masquer les symptômes de la dépression.

Quelques études épidémiologiques suggèrent une augmentation de l'incidence des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides chez les patients atteints de dépression ou non, et traités par des benzodiazépines ou d'autres agents hypnotiques, y compris la zopiclone. Un lien de cause à effet n'a toutefois pas été établi.

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

Groupes spécifiques de patients
- Pour le patient âgé : voir rubrique 4.2.
- Chez les patients ayant une insuffisance respiratoire chronique, il est conseillé d'administrer une dose plus faible, vu le risque de masquer les symptômes (anxiété, agitation) d'une dépression respiratoire.

- Les benzodiazépines et les substances apparentées aux benzodiazépines ne conviennent pas pour traiter les patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, car leur administration peut précipiter la survenue d'une encéphalopathie.
- Il est déconseillé d'utiliser les benzodiazépines et les substances apparentées aux benzodiazépines dans le traitement primaire des psychoses.
- Il ne faut pas utiliser les benzodiazépines et les substances apparentées aux benzodiazépines comme seul traitement de la dépression ou de l'anxiété associée à la dépression (chez ces patients, cela peut déclencher la survenue d'un suicide).
- Il faut administrer les benzodiazépines et les substances apparentées aux benzodiazépines avec une extrême prudence aux patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de médicaments.
- Vu l'effet myorelaxant de la zopiclone, il existe un risque de chutes, en particulier chez les patients âgés se levant pendant la nuit.

Ce médicament 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.

Ce médicament contient du sodium mais moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé c.-à-d. qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Il ne faut pas prendre simultanément la zopiclone et l'alcool, car les effets peuvent se renforcer. Ceci peut affecter l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.

L'association à d'autres substances déprimant le système nerveux central, tels que les neuroleptiques, les hypnotiques, les anxiolytiques/sédatifs, les antidépresseurs, les analgésiques narcotiques, les anti-épileptiques, les anesthésiques et les antihistaminiques sédatifs, peut augmenter l'effet dépresseur de la zopiclone sur le système nerveux central, et il faut donc envisager une telle association de manière réservée.

En cas d'administration d'analgésiques narcotiques, un renforcement de l'euphorie peut également survenir et donner lieu à une augmentation de la dépendance psychologique.

Opioïdes : La prise concomitante de benzodiazépines et autres médicaments hypnotiques sédatifs, y compris la zopiclone, et d'opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'addition des effets dépresseurs sur le système nerveux central. Les doses et la durée du traitement concomitant de benzodiazépines et d'opioïdes doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

L'association de la zopiclone à des myorelaxants peut augmenter l'effet myorelaxant.

Les substances inhibant ou induisant certaines enzymes hépatiques (en particulier le cytochrome P450) peuvent augmenter ou réduire l'activité des benzodiazépines et des substances apparentées aux benzodiazépines.

Chez 10 sujets sains, on a étudié l'effet de l'érythromycine sur la pharmacocinétique de la zopiclone. En présence d'érythromycine, l'AUC de la zopiclone augmentait de 80 %, ce qui

suggère que l'érythromycine peut inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP3A4. Par conséquent, l'effet hypnotique de la zopiclone peut augmenter.

La zopiclone étant principalement métabolisée par l'intermédiaire du CYP 3A4, lorsqu'on administre simultanément des médicaments inhibant le CYP 3A4 (tels que les antibiotiques macrolides, les antimycosiques azolés et les inhibiteurs de la protéase du VIH, ainsi que le jus de pamplemousse), les taux plasmatiques (et donc l'effet) de la zopiclone peuvent augmenter. En cas d'administration concomitante de zopiclone et d'inhibiteurs du CYP 3A4, il faut envisager une réduction de la posologie. Les médicaments inducteurs du CYP 3A4, tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine et les produits contenant du millepertuis, peuvent diminuer les taux plasmatiques (et donc l'effet) de la zopiclone.

Une étude à dose unique a démontré que, lorsque la zopiclone et la carbamazépine étaient utilisées simultanément, leurs effets sédatifs étaient additionnés. Néanmoins, étant donné que la carbamazépine est un inducteur puissant de la CYP3A4, on peut prévoir que l'utilisation de la carbamazépine à long terme, pourrait résulter en une baisse des taux plasmatiques de zopiclone et dès lors également de ses effets hypnotiques.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse
L'utilisation de zopiclone pendant la grossesse n'est pas recommandée.

Pendant la grossesse et l'allaitement, la sécurité d'utilisation de la zopiclone n'est pas établie.

Le zopiclone traverse le placenta.

A ce jour, lors d'études animales, la zopiclone n'a induit aucun effet délétère, sauf en cas d'administration de très fortes doses toxiques à la mère.

Un grand nombre de grossesses (plus de 1000 grossesses) recueillies dans le cadre d'études de cohorte n'a pas mis en évidence la survenue de malformations suite à l'exposition à des benzodiazépines ou à des agents de type benzodiazépine au cours du premier trimestre de la grossesse. Cependant, certaines études cas-témoins ont signalé une incidence accrue de fente labio-palatine associée à l'utilisation de benzodiazépines pendant la grossesse.

Des cas de diminution des mouvements fœtaux et de la variabilité cardiaque fœtale ont été décrits après l'administration de benzodiazépines ou d'agents de type benzodiazépine pendant le deuxième et troisième trimestre de la grossesse.

Si l'on prescrit la zopiclone pendant le dernier trimestre de la grossesse ou pendant le travail, on peut s'attendre à la survenue d'effets chez le nouveau-né, en raison des propriétés pharmacologiques du produit : hypothermie, hypotonie, dépression respiratoire, diminution du tonus musculaire et du réflexe de succion ("syndrome de l'enfant mou"). Des cas de dépression respiratoire néonatale grave ont été signalés.

Vu le développement d'une dépendance physique, des symptômes de sevrage peuvent survenir chez les nouveau-nés issus de mères ayant utilisé la zopiclone de manière prolongée pendant les derniers mois de la grossesse. Une surveillance appropriée du nouveau-né pendant la période postnatale est recommandée.

Si l'on prescrit la zopiclone à des femmes en âge de procréer, il faut leur conseiller de consulter leur médecin concernant l'arrêt du traitement, si elles envisagent de tomber enceintes ou qu'elles pensent l'être.

Allaitement
Même si les concentrations de zopiclone sont très faibles au niveau du lait maternel, la zopiclone ne doit pas être prescrite aux femmes allaitantes.

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

Une sédation, une amnésie, une altération de la concentration et une altération de la fonction musculaire peuvent réduire l'aptitude à conduire des véhicules ou à utiliser des machines.
Le risque de troubles psychomoteurs, y compris l'altération de l'aptitude à la conduite, est augmenté si :

- la zopiclone est prise moins de 12 heures avant la réalisation d'activités qui nécessitent une bonne capacité de réaction,
- une dose supérieure à la dose recommandée est prise,
- la zopiclone est co-administrée avec d'autres dépresseurs du SNC, de l'alcool ou d'autres médicaments qui augmentent les concentrations sanguines de zopiclone (voir rubrique 4.5).

Le risque s'accroît encore lorsque la durée de sommeil est insuffisante.
Les patients doivent être mis en garde qu'à la suite de la prise de zopiclone et notamment au cours des 12 heures suivant la prise du médicament, les situations nécessitant une bonne capacité de réaction et une bonne coordination motrice telles que l'utilisation de machines ou la conduite de véhicules à moteur sont risquées.
Il faut avertir les patients qu'ils ne doivent ni conduire de véhicules ni utiliser de machines, tant que le traitement n'est pas terminé ou qu'on n'a pas établi que leurs aptitudes ne sont pas altérées.
Les effets mentionnés ci-dessus pouvant persister, les patients doivent être prudents jusqu'au lendemain matin.

4.8 Effets indésirables

Les fréquences mentionnées dans cette rubrique sont déterminées sur base des pourcentages suivants : Très fréquent (≥ 1/10) ; Fréquent (≥1/100 à <1/10) ; Peu fréquent (≥1/1000 à <1/100) ; Rare (≥1/10.000 à <1/1000) ; Très rare (< 1/10.000) ; Fréquence indéterminée (ne peut être estimé sur la base des données disponibles).

Les effets indésirables semblent associés à une sensibilité individuelle et semblent plus fréquents pendant la première heure suivant la prise du médicament.
Environ 10 % des patients traités présentent des effets secondaires.
Les effets secondaires les plus fréquents sont les changements de goût (environ 4 % des personnes traitées), la sécheresse buccale et la fatigue matinale.

Chez les patients traités par zopiclone, on a observé les effets indésirables suivants :

Affections du système immunitaire
Très rare : Angio-œdème, réactions anaphylactiques.

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Agitation, cauchemars.
Rare : Hébétude, confusion, dépression [2)], troubles de la libido, réactions paradoxales [3)] telles que : nervosité, irritabilité, agressivité, délires, crises de colère, hallucinations, psychoses, comportement anormal (éventuellement associé à une amnésie), autres troubles du comportement et un comportement complexe pendant le sommeil, y compris somnambulisme (voir rubrique 4.4).
Fréquence indéterminée: Dépendance physique et psychologique [4)], syndrome de sevrage [5)], délire.

Affections du système nerveux
Très fréquent : troubles du goût (goût amer ou d'un arrière-goût métallique).
Fréquent : Somnolence le lendemain de la prise, réduction de la vigilance, céphalées, vertiges, assoupissement.
Rare : Amnésie [1)], incoordination, ataxie (survenant principalement au début du traitement et disparaissant généralement après une administration répétée), vertiges.
Fréquence indéterminée : Paresthésie, troubles cognitifs tels que perte de mémoire, trouble de l'attention, trouble de l'élocution.

Affections oculaires
Rare : Diplopie (survenant principalement au début du traitement et disparaissant généralement après une administration répétée).

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales
Rare : Dyspnée (voir rubrique 4.4).
Fréquence indéterminée : Dépression respiratoire (voir rubrique 4.4).

Affections gastro-intestinales
Fréquent : Troubles gastro-intestinaux, incluant nausées et vomissements, sécheresse buccale.
Peu fréquent : Malaise, douleur abdominale.
Rare : Dyspepsie.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané
Rare : Réactions cutanées, incluant une urticaire, éruption cutanée, prurit.
Très rare : Erythème polymorphe, nécrolyse épidermique toxique, syndrome de Stevens-Johnson.

Affections musculo-squelettiques et systémiques
Rare : Faiblesse musculaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration
Peu fréquent : Difficultés à se lever le matin, fatigue.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures
Rare : Chûtes (particulièrement chez les personnes âgées, voir rubrique 4.2).

Investigations
Rare : Augmentations légères à modérées des transaminases sériques et/ou de la phosphatase alcaline.

1) Amnésie

Aux doses thérapeutiques, une amnésie antérograde peut survenir. Plus la dose est forte, plus le risque augmente. Cet effet indésirable s'observe rarement. L'amnésie peut s'accompagner d'un comportement inapproprié (voir rubrique "4.4).

2) Dépression
Pendant l'utilisation de benzodiazépines et de substances apparentées aux benzodiazépines, une dépression latente préalable peut devenir manifeste (rare).

3) Réactions psychiatriques et réactions paradoxales
Pendant l'utilisation de benzodiazépines et de substances apparentées aux benzodiazépines, les réactions suivantes peuvent rarement ou très rarement survenir : nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, délires, accès de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres troubles du comportement. Rarement, ils peuvent devenir assez sévères. Le risque de développer ces réactions est plus important chez les enfants et les patients âgés (voir rubrique "4.4).

4) Dépendance
L'utilisation de zopiclone peut donner lieu à une dépendance physique, même en cas d'administration de doses thérapeutiques : l'arrêt du traitement peut induire la survenue de phénomènes de sevrage ou de rebond (voir rubrique 4.4).

5) Des symptômes de sevrage ont été rapportés en relation avec l'arrêt de la zopiclone (voir rubrique 4.4). Les symptômes de sevrage varient et peuvent inclure : insomnie de rebond, anxiété, tremblements, transpiration, agitation, confusion, mal de tête, palpitations, tachycardie, délire, cauchemars, hallucinations, tension, nervosité, crises de panique, douleurs/crampes musculaires, troubles gastro-intestinaux et irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotements au niveau des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit ou au contact physique, hallucinations. Dans des cas très rares, des crises d'épilepsie peuvent survenir.

Une dépendance psychologique peut également survenir.
On a rapporté un mauvais usage du médicament.

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 l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé - www.afmps.be - Division Vigilance - Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be - e-mail : adr@fagg-afmps.be.

4.9 Surdosage

Symptômes
Un surdosage se manifeste généralement par différents stades d'une dépression du système nerveux central, allant d'une somnolence au coma, en fonction de la quantité ingérée. Dans les cas plus légers, les symptômes suivants apparaissent : somnolence, confusion et léthargie. Les cas plus graves entraînent une ataxie, une hypotonie, une hypotension, méthémoglobinémie, une dépression respiratoire et le coma.
Un surdosage ne met pas nécessairement la vie en danger, sauf lorsque combiné à d'autres médicaments supprimant le système nerveux central (y compris l'alcool). D'autres facteurs de

risque comme la présence d'autres maladies et un mauvais état de santé général du patient peuvent contribuer à la sévérité des symptômes et, dans de rares cas, résulter en une issue fatale.
Lors du traitement d'un surdosage médicamenteux, on tiendra toujours compte de la possibilité que le sujet ait absorbé plusieurs médicaments.

Maintenance
Le lavage gastrique ou l'administration de charbon actif ne sont bénéfiques que s'ils sont effectués peu de temps après la prise de zopiclone. Les fonctions respiratoires et cardiovasculaires doivent faire l'objet d'une attention particulière pendant la surveillance intensive. Une hémodialyse n'est pas utile, car la zopiclone a un large volume de distribution. Le flumazénil peut être utile comme antidote.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hypnotiques et Sédatifs, Médicaments apparentés aux Benzodiazépines.
Code ATC : N05C F01.

La zopiclone est un hypnotique apparenté aux benzodiazépines. Elle appartient au groupe des cyclopyrrolones. Ses propriétés pharmacologiques sont : sédation, anxiolyse, lutte contre les convulsions, myorelaxation. Ces effets sont associés à un effet agoniste spécifique sur les récepteurs centraux au GABAA, un complexe macromoléculaire régulant l'ouverture des canaux à chlorure. Ces effets sont similaires à ceux des benzodiazépines.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption
La zopiclone subit une absorption rapide. En général, les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après 0,75 à 2 heures, et suite à l'administration de 3,75 mg et de 7,5 mg, elles s'élèvent respectivement à environ 30 et 60 ng/ml. L'absorption est la même chez les hommes et les femmes, et n'est pas altérée par l'ingestion simultanée de nourriture ou l'administration de doses répétées.

Distribution
La zopiclone se distribue rapidement à partir du compartiment vasculaire. Le taux de liaison aux protéines plasmatique est de minimum 45 % et le phénomène n'est pas saturable.
La diminution des taux plasmatiques ne dépend pas de la dose (entre 3,75 et 15 mg).
A la posologie recommandée, le temps de demi-vie d'élimination est d'environ 5 heures. En cas d'administration répétée, aucune accumulation ne se produit et les différences individuelles paraissent légères.
Moins de 1,0 % de la dose ingérée par la mère s'élimine dans le lait maternel.

Biotransformation
Les principaux métabolites sont le dérivé N-oxyde (pharmacologiquement actif chez l'animal) et le métabolite N-déméthyl (pharmacologiquement inactif chez l'animal). Leur temps de demi-vie

apparente est respectivement d'environ 4,5 heures et 7,4 heures. Suite à une administration répétée (15 mg) durant 14 jours, on n'observe aucune accumulation significative de la substance.

Élimination
La faible clairance rénale de la zopiclone (en moyenne 8,4 ml/min) par rapport à sa clairance plasmatique (232 ml/min) révèle que la zopiclone s'élimine principalement par métabolisme. La zopiclone s'élimine par voie urinaire (environ 80 %), sous forme de métabolites non conjugués (dérivés N-oxyde et N-déméthyl), et par voie fécale (environ 16 %).

Groupes particuliers de patients
Lors d'études variées réalisées chez des patients âgés, suite à une administration répétée, on n'a observé aucune accumulation plasmatique de zopiclone, malgré une faible réduction de la fonction rénale et un allongement du temps de demi-vie d'élimination à environ 7 heures.
En cas d'insuffisance rénale, on n'a détecté aucune accumulation de la zopiclone ou de ses métabolites, suite à une administration prolongée. La zopiclone traverse la membrane de dialyse.
Chez les patients atteints de cirrhose hépatique, le lent processus de déméthylation induit un retard de la clairance plasmatique de la zopiclone d'environ 40 %. Pour cette raison, il faut ajuster la posologie chez ces patients.

5.3 Données de sécurité précliniques

Des études de toxicité en administration répétée réalisées chez le rat et le chien ont révélé des effets hépatotoxiques. Chez le chien, on a observé une anémie lors de certaines études.
Tant les études in vitro que les études in vivo n'ont révélé aucune mutagénicité associée à la zopiclone.
Chez des femelles rat présentant un pic plasmatique très élevé (multiple du pic plasmatique obtenu chez l'être humain en cas d'administration de doses thérapeutiques), on a associé une augmentation de l'incidence des carcinomes mammaires à une augmentation des taux sériques de 17-bêta-œstradiol. Chez le rat, on a également associé une augmentation de l'incidence des tumeurs thyroïdiennes à une augmentation des taux sériques de TSH. Chez l'être humain, la zopiclone n'exerce aucun effet sur les hormones thyroïdiennes.
Lors de deux études réalisées chez le rat, on a observé une altération de la fertilité, tandis que la zopiclone n'induit aucun effet délétère sur la fertilité du lapin. Des études de long terme réalisées en double aveugle chez des volontaires sains (administration d'une dose de 7,5 mg de zopiclone pendant 84 jours) n'ont révélé aucune modification concernant le volume de l'éjaculat, ainsi que la concentration, la mobilité ou la morphologie des spermatozoïdes.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau
Lactose monohydrate, phosphate d'hydrogène de calcium, amidon de maïs, amidon prégélatinisé, croscarmellose sodique, silice colloïdal anhydre, stéarate de magnésium.

Pelliculage
Dioxyde de titane (E171), hydroxypropylméthylcellulose

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.
A conserver dans l'emballage extérieur d'origine.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes en carton contenant des plaquettes en PVC/PVDC/Al de 5, 8, 10 comprimés.

Conditionnements : 5, 10, 20, 28 ou 30 comprimés.

Boîte en carton contenant 100 doses unitaires (PVC/PVDC/Al).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.
Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

Teva GmbH, Graf-Arco-Straße 3, 89079 Ulm, Allemagne

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

BE237176

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

Date de première autorisation : 17/06/2002.
Date de renouvellement de l'autorisation : 15/09/2006.

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

Date de mise à jour : 04/2026
Date d'approbation AFMPS : 04/2026