

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zopiclone Viatris 7,5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 7,5 mg du principe actif zopiclone.

Excipient :

Chaque comprimé pelliculé contient 30,8 mg de lactose

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé, ovale, blanc, muni d'une rainure, portant la mention ZZ sur une face et 7.5 sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en deux moitiés égales.

4. DONNÉES CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

Zopiclone est indiqué pour le traitement à court terme de l'insomnie chez l'adulte.

Les benzodiazépines et les substances apparentées sont indiquées uniquement si l'affection est sévère, invalidante ou qu'elle soumet le sujet à une détresse extrême. Leur usage continu à long terme n'est pas recommandé. Le traitement doit utiliser la dose efficace la plus basse.

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.

Durée du traitement

Le traitement avec la zopiclone doit être aussi bref que possible. En général, la durée du traitement varie de quelques jours à deux semaines avec un maximum de quatre semaines, en y incluant le sevrage progressif.

Dans certains cas, une prolongation au-delà de la période maximale de traitement peut s'avérer nécessaire ; si tel est le cas, ceci doit se faire après réévaluation de l'état du patient (voir rubrique 4.4).

Posologie

Adultes :

La dose recommandée pour l'adulte est d'1 comprimé (7,5 mg de zopiclone). Cette dose ne doit pas être dépassée. Le comprimé doit être pris juste avant le coucher.

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 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 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.

Personnes âgées :

Une dose initiale de 3,75 mg est recommandée ; cette dose peut ensuite être augmentée à 7,5 mg si cliniquement nécessaire, en fonction de l'efficacité et de la tolérance du patient. (voir rubrique 4.4).

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.

Mode d'administration :

Zopiclone est destiné à un usage oral uniquement.

4.3 Contre-indications

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

- hypersensibilité à la zopiclone ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1
- myasthénie grave
- insuffisance hépatique sévère
- syndrome d'apnées du sommeil
- insuffisance respiratoire

La zopiclone ne doit pas être administrée à des enfants ou à des adolescents âgés de moins de 18 ans.

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Il convient de déterminer, dans la mesure du possible, la cause de l'insomnie et de traiter les facteurs sous-jacents avant de prescrire un hypnotique.

Risque de dépendance :

À ce jour, le suivi clinique suggère que le risque de dépendance est minime si le traitement se limite à une durée maximale de 4 semaines. Cependant, comme avec les benzodiazépines et autres médicaments apparentés, il existe un risque de dépendance physique et psychologique (même aux doses thérapeutiques) ou de consommation abusive. Ce risque augmente avec la dose et la durée du traitement, ainsi qu'avec la prise concomitante d'alcool ou d'autres psychotropes. Les patients qui présentent des antécédents d'alcoolisme et/ou de toxicomanie ou ceux qui présentent des troubles de la personnalité sont plus à risque de développer une dépendance et ceci doit être pris en considération lors de la prescription de zopiclone. Si un patient devient dépendant, l'arrêt brutal du traitement peut entraîner des symptômes de sevrage comprenant : anxiété extrême, céphalées, douleur musculaire, tension, confusion, nervosité et irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes peuvent également inclure : dépersonnalisation, déréalisation, engourdissement et fourmillement des extrémités, hypersensibilité au bruit, à la lumière et au contact physique, hallucinations ou convulsions épileptiques.

De rares cas de consommation abusive ont été signalés.

Sevrage :

L'arrêt du traitement avec la zopiclone est peu susceptible d'être associé à un syndrome de sevrage si le traitement se limite à une durée de 4 semaines. Une diminution

progressive de la dose peut aider le patient à arrêter le traitement (voir aussi rubrique 4.8).

Dépression

Les benzodiazépines et substances apparentées ne sont pas recommandées comme traitement primaire des psychoses.

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une incidence accrue des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides chez des patients atteints ou non de dépression et traités avec des benzodiazépines et d'autres hypnotiques, dont la zopiclone. Aucun rapport de cause à effet n'a cependant été établi.

Tout comme les autres hypnotiques, la zopiclone ne constitue pas un traitement contre la dépression et peut même en masquer les symptômes (le suicide peut être précipité chez ces patients).

La zopiclone doit être administré avec prudence chez les patients qui présentent des symptômes de dépression. Des tendances suicidaires peuvent être présentes chez ces patients ; par conséquent, la plus faible dose possible de zopiclone doit leur être administrée afin d'éviter toute possibilité de surdosage intentionnel par le patient. Une dépression préexistante peut être révélée pendant l'utilisation de zopiclone. Étant donné que l'insomnie peut être un symptôme de dépression, il convient de réévaluer le patient dans le cas où l'insomnie persiste.

Toute cause sous-jacente de l'insomnie doit également être combattue avant le traitement symptomatique afin d'éviter de traiter de manière insuffisante les effets potentiellement graves de la dépression.

Accoutumance :

Une certaine perte d'efficacité du point de vue des effets hypnotiques des benzodiazépines et des substances apparentées peut se développer après une utilisation répétée pendant quelques semaines. Cependant, aucune accoutumance marquée ne s'est manifestée avec zopiclone au cours de périodes de traitement allant jusqu'à quatre semaines.

Insomnie de rebond :

Un syndrome transitoire au cours duquel les symptômes qui ont conduit à un traitement par une benzodiazépine ou un agent de type benzodiazépine réapparaissent sous une forme plus prononcée se produit à l'arrêt du traitement. Ce syndrome peut s'accompagner d'autres réactions telles que changements d'humeur, anxiété et agitation. Le risque de phénomènes de sevrage/insomnie de rebond pouvant être accru après un traitement prolongé ou en cas d'arrêt brutal du traitement, il est conseillé de réduire la posologie de manière progressive et de fournir les conseils adaptés au patient.

Le traitement doit utiliser la dose efficace la plus faible pendant la durée la plus courte nécessaire à son efficacité. Voir rubrique 4.2 pour connaître les possibilités en matière de schémas thérapeutiques. La durée du traitement ne doit pas dépasser 4 semaines, y compris l'éventuelle période de réduction progressive de la dose (voir rubrique 4.8).

Amnésie :

Les cas d'amnésie sont rares, mais une amnésie antérograde est possible, en particulier si le sommeil est interrompu ou si le coucher est retardé après la prise du comprimé. Il convient dès lors d'éviter les situations où ceci peut se produire et les patients doivent s'assurer qu'ils pourront passer une nuit complète (7 à 8 heures de sommeil ininterrompu).

Altérations des fonctions psychomotrices

Comme d'autres sédatifs/hypnotiques, la zopiclone exerce un effet dépressur sur le SNC. Le risque d'altérations des fonctions psychomotrices, y compris une diminution de la capacité à conduire un véhicule, est augmenté : si la zopiclone est prise dans les 12 heures qui précèdent la réalisation d'activités nécessitant une capacité de réaction mentale, si une dose plus élevée que la dose recommandée est prise ou si la zopiclone est administré conjointement à d'autres dépressur du SNC, à de l'alcool ou à d'autres

médicaments qui augmentent la concentration sanguine de la zopiclone (voir rubrique 4.5). Les patients doivent être sensibilisés au risque qu'il y a de s'adonner à des activités dangereuses nécessitant une pleine capacité de réaction mentale ou une coordination motrice, telles que l'utilisation de machines ou la conduite de véhicules, après la prise de zopiclone, et en particulier pendant les 12 heures qui suivent son administration.

Risque lié 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. En raison de ces risques, la prescription simultanée d'opioïdes et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés, comme la zopiclone, doit être réservée aux patients pour lesquels aucune autre option thérapeutique n'est envisageable. Si le médecin décide de prescrire de la zopiclone en association avec des opioïdes, ce médicament doit être prescrit à la plus faible dose efficace et la durée du traitement doit être la plus courte possible (voir également la recommandation posologique générale en rubrique 4.2).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite afin de détecter les signes et symptômes d'une dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs aidants (le cas échéant) sur ces symptômes et de leur demander de faire preuve de vigilance (voir rubrique 4.5).

Réactions psychiatriques et « paradoxales » :

On sait que des réactions, telles que nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, délire, accès de fureur, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inadapté et autres troubles du comportement, peuvent survenir lors de l'utilisation de benzodiazépines et de substances apparentées. Si tel est le cas, l'administration du médicament doit être arrêtée. Ces réactions surviennent plus souvent chez les personnes âgées.

Somnambulisme et comportements associés :

Des cas de somnambulisme et autres comportements associés, tels que conduite somnambulique ('sleep driving'), préparation et ingestion d'aliments ou coups de téléphone avec amnésie de l'événement, ont été rapportés chez des patients ayant pris de la zopiclone et n'étant pas tout à fait éveillés. Il semble exister un risque accru pour ce type de comportement en cas de consommation concomitante d'alcool, d'autres dépresseurs du SNC ou lors de l'utilisation de zopiclone à des doses dépassant la dose maximale recommandée. Si de tels comportements sont rapportés, l'administration de zopiclone doit être arrêtée (voir Rubrique 4.5).

Populations de patients spécifiques :

La zopiclone doit être utilisée avec une prudence extrême chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool ou de toxicomanie.

Patients âgés :

Les hypnotiques doivent être évités chez les personnes âgées qui sont à risque de devenir ataxiques et confuses et donc susceptibles de tomber et de se blesser. Si l'on décide néanmoins de traiter, en cas de nécessité clinique, le traitement devra être débuté à une dose plus faible (voir rubrique 4.2) et l'administration concomitante de zopiclone avec des inhibiteurs du CYP3A4 devra être évitée (voir rubrique 4.5).

Utilisation dans l'insuffisance respiratoire

Les hypnotiques ont la capacité de déprimer la fonction respiratoire. Dès lors, la prudence est de mise lors de la prescription de zopiclone à des patients dont la fonction respiratoire est altérée (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 l'insuffisance hépatique

Une dose réduite est recommandée (voir rubrique 4.2). Les benzodiazépines et substances apparentées ne conviennent pas au traitement de patients qui présentent une insuffisance hépatique sévère car elles peuvent favoriser l'apparition d'une encéphalopathie (voir rubrique 4.3).

Utilisation dans l'insuffisance rénale

Une dose réduite est recommandée (voir rubrique 4.2).

Période de traitement :

La période de traitement doit être aussi brève que possible (voir rubrique 4.2) mais en tout cas ne pas dépasser 4 semaines en incluant le processus de sevrage progressif. Cette période ne doit être dépassée qu'après réévaluation de la situation du patient. Il peut être bénéfique, en début de traitement, d'informer le patient de la courte durée du traitement et de lui expliquer précisément comment réduire graduellement la dose. Il est également important de souligner au patient la possibilité d'apparition de phénomènes de rebond afin de minimiser toute inquiétude relative à la survenue de tels symptômes au cours de la période de sevrage progressif du traitement. Dans le cas des benzodiazépines et substances apparentées dotées d'une courte durée d'action, des éléments indiquent que des symptômes de sevrage peuvent se manifester au cours de l'intervalle séparant les administrations, en particulier si la dose est élevée.

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.

Excipients :

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.

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

L'alcool peut accentuer l'effet sédatif de la zopiclone ; cet effet peut persister jusqu'au matin suivant et peut affecter l'aptitude du patient à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. L'utilisation concomitante est dès lors déconseillée.

Les effets dépresseurs centraux peuvent être accentués lorsque la zopiclone est utilisée en association avec des dépresseurs du SNC. Dès lors, les bienfaits thérapeutiques d'une co-administration avec des antipsychotiques (neuroleptiques), hypnotiques, anxiolytiques/sédatifs, agents antidépresseurs, analgésiques narcotiques, médicaments antiépileptiques, anesthésiques et antihistaminiques sédatifs, doivent être minutieusement pris en considération.

L'utilisation concomitante de substances apparentées aux benzodiazépines et d'analgésiques narcotiques peut accentuer leurs effets euphorisants, ce qui peut en retour accroître le risque de dépendance.

Opioïdes : l'utilisation concomitante d'opioïdes et de médicaments sédatifs tels que les benzodiazépines ou des médicaments apparentés, comme la zopiclone, augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet dépresseur additif sur le SNC. La posologie et la durée du traitement combiné doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

L'activité de la zopiclone peut être augmentée si elle est utilisée en association avec des médicaments qui inhibent les enzymes hépatiques (en particulier le cytochrome P₄₅₀)

L'effet de l'érythromycine sur la pharmacocinétique de la zopiclone a été étudiée chez 10 sujets sains. L'AUC de la zopiclone est augmentée de 80 % en présence d'érythromycine, ce qui indique que l'érythromycine peut inhiber le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP3A4. En conséquence, l'effet hypnotique de la zopiclone peut être renforcé.

Étant donné que le zopiclone est métabolisé par l'isoenzyme du cytochrome P450 (CYP) 3A4 (voir rubrique 5.2), les taux plasmatiques de zopiclone peuvent être augmentés en cas de co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A4, tels que l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, le fluconazole, le tacrolimus et le ritonavir. Par conséquent, il convient d'éviter la co-administration de zopiclone avec des inhibiteurs du CYP3A4 chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4). Pour tous les patients, une réduction de la dose de zopiclone peut être nécessaire en cas d'administration conjointe à des inhibiteurs du CYP3A4.

À l'inverse, les concentrations plasmatiques de la zopiclone peuvent être réduites en cas d'administration conjointe à des inducteurs du CYP3A4, tels que la rifampicine, la néfazodone, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis. Une augmentation de la dose de zopiclone peut être nécessaire en cas d'administration conjointe à des inducteurs du CYP3A4.

Une étude à dose unique a révélé que la prise concomitante de zopiclone et de carbamazépine additionne leurs effets sédatifs. Cependant, vu que la carbamazépine est un inducteur puissant du CYP3A4, on s'attend à ce que l'utilisation prolongée de la carbamazépine entraîne une diminution des taux plasmatiques de zopiclone et réduise par conséquent ses effets hypnotiques.

Le métoprolol augmente la concentration de zopiclone dans le plasma tandis que l'atropine la diminue.

L'association de zopiclone avec des relaxants musculaires peut accroître l'effet relaxant musculaire.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Trop peu d'informations relatives à la zopiclone sont disponibles pour évaluer son innocuité durant la grossesse et l'allaitement chez l'être humain.

Grossesse

La zopiclone ne doit être utilisée pendant la grossesse qu'en cas de nécessité absolue. À ce jour, la zopiclone n'a produit aucun effet délétère dans le cadre des études animales sauf en cas de doses toxiques très élevées pour la mère.

Toute femme en âge de procréer recevant une prescription de zopiclone, doit être informée de la nécessité de consulter son médecin si elle désire ou soupçonne être enceinte afin de discuter de l'arrêt de la zopiclone.

Si la zopiclone est administrée durant la dernière trois mois de la grossesse ou durant le travail, des effets sur le nouveau-né, tels qu'hypothermie, hypotonie, dépression respiratoire modérée, diminution du tonus musculaire et du réflexe de succion (« syndrome du bébé mou » ou « floppy infant syndrome ») peuvent être attendus. Les nourrissons nés de mères qui ont pris des benzodiazépines ou des substances apparentées de manière chronique au cours des derniers stades de la grossesse peuvent avoir développé une dépendance physique et être exposés à un certain risque de développer des symptômes de sevrage au cours de la période postnatale.

Allaitement

L'utilisation de la zopiclone est à éviter en cas d'allaitement, car elle est excrétée dans le lait maternel à de faibles concentrations.

Fertilité

Des études à long terme en double aveugle (7,5 mg de zopiclone pendant 84 jours) menées chez des volontaires en bonne santé n'ont révélé aucune modification du volume de l'éjaculat, de la concentration du sperme, de la mobilité ou de la morphologie du sperme. Dans plusieurs études, une infertilité a été observée chez des animaux mâles (voir rubrique 5.3).

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

La sédation, l'amnésie, la diminution de la concentration et l'affaiblissement de la fonction musculaire peuvent entraver l'aptitude à conduire un véhicule ou à utiliser

des machines. Dès lors, les patients ne devraient pas conduire de véhicules ni utiliser de machines après la prise d'une dose.

Les patients doivent être informés de ne pas conduire un véhicule ni d'utiliser de machines le lendemain du traitement jusqu'à ce qu'il ait été établi que leur performance n'est pas altérée.

Il a été rapporté que le risque que le zopiclone affecte négativement la capacité de conduite automobile augmente avec la prise concomitante d'alcool. Il est dès lors recommandé de ne pas conduire lors de la prise concomitante de zopiclone et d'alcool. Cette association peut également affecter la capacité du patient à conduire et à utiliser des machines le lendemain matin.

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

Rare : Réactions allergiques, y compris réactions cutanées

Très rare : Réactions anaphylactique et/ou angioedème

Affections psychiatriques

Peu fréquent : Cauchemars, agitation

Rare : Etat confusionnel, atténuation des émotions, irritabilité, agressivité, hallucinations, psychoses, troubles de la libido

Indéterminé : Dépendance, nervosité, délires, colère, humeur dépressive, somnambulisme et autres comportements anormaux (éventuellement associés à une amnésie).

Voir ci-dessous sous « Dépression », « Réactions psychiatriques et paradoxales », « Syndrome de sevrage », « Somnambulisme et comportements associés » et « Dépendance ».

Affections du système nerveux

Fréquent : Somnolence (résiduelle) le lendemain, diminution de la vigilance, dysgueusie (goût amer)

Peu fréquent : Céphalées, vertiges

Rare : Amnésie antérograde

Voir ci-dessous sous « Amnésie ».

Très rare : Crises convulsives

Fréquence indéterminée : Ataxie (principalement au début du traitement et disparaît habituellement avec une administration répétée), paresthésie, troubles cognitifs tels qu'altération de la mémoire, trouble de l'attention, trouble du langage

Affections oculaires

Fréquence indéterminée : Diplopie (principalement au début du traitement et disparaît habituellement avec 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 : Xérostomie

Peu fréquent : Nausées, vomissements

Rare : Diarrhée

Fréquence indéterminée : Dyspepsie

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rare : Urticaire ou rash, prurit, sudation

Affections musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquence indéterminée : Faiblesse musculaire

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquent : Fatigue

Fréquence indéterminée : Étourdissements, incoordination, instabilité

Investigations

Très rare : Élévation légère à modérée des transaminases sériques et/ou de la phosphatase alcaline

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

Rare : Chute (il existe un risque de chute, et donc de fractures, principalement chez les patients âgés) (voir rubrique 4.4)

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, tension, instabilité psychomotrice, 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.

Amnésie :

Une amnésie antérograde peut se manifester à des posologies thérapeutiques ; ce risque augmente à des posologies plus élevées. Les effets amnésiques peuvent être associés à un comportement inadapté (voir Rubrique 4.4).

Dépression :

Une dépression pré-existante peut être révélée au cours de l'utilisation de benzodiazépines ou de substances apparentées.

Réactions psychiatriques et « paradoxales » :

On sait que des réactions, telles que nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, délire, accès de fureur, cauchemars, hallucinations, psychoses, comportement inadapté et autres effets indésirables comportementaux, surviennent lors de l'utilisation de benzodiazépines ou de substances apparentées. Ces effets sont plus susceptibles de se manifester chez les personnes âgées.

Somnambulisme et comportements associés :

Il existe un risque accru de somnambulisme et d'autres comportements associés, avec amnésie de l'événement chez les patients qui ont pris de la zopiclone et n'étaient pas totalement éveillés (voir rubrique 4.4). Il semble exister un risque accru pour ce type de comportement en cas de consommation concomitante d'alcool, d'autres déprimeurs du SNC et d'utilisation de la zopiclone à des doses dépassant la dose maximale recommandée (voir Rubrique 4.4)

Dépendance :

L'utilisation (même à des doses thérapeutiques) peut entraîner le développement d'une dépendance physique : l'arrêt du traitement peut provoquer des phénomènes de sevrage ou de rebond (voir Rubrique 4.4). Une dépendance psychologique peut apparaître. Des abus ont été rapportés.

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
1000 Bruxelles
Madou
Site internet : www.notifieruneffetindesirable.be
E-mail : adr@afmps.be

4.9 Surdosage

La plus petite 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. 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 déprimeurs 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

Le traitement d'un surdosage doit être symptomatique et de soutien et se focaliser particulièrement sur les fonctions respiratoire et cardiaque. Envisager l'utilisation de charbon actif si un adulte a ingéré plus de 150 mg ou un enfant plus de 1,5 mg/kg dans l'heure qui suit. Sinon, envisager un lavage gastrique chez les adultes dans l'heure suivant un surdosage potentiellement mortel. Si la dépression du SNC est sévère, l'utilisation de flumazénil doit être envisagée. Celui-ci possède une courte demi-vie (environ une heure). NE PAS L'UTILISER EN CAS DE SURDOSAGE MIXTE OU COMME TEST « DIAGNOSTIQUE ». L'hémodialyse n'a aucun effet thérapeutique en cas de surdosage de zopiclone.

Pour la pratique générale, consulter le centre antipoison local (ou sources d'information équivalentes) pour la prise en charge d'un surdosage.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hypnotiques et sédatifs ; médicaments apparentés aux benzodiazépines, code ATC : N05CF01.

La zopiclone est un agent hypnotique appartenant à la classe des cyclopyrrolones parmi les agents psychothérapeutiques. Bien que structurellement non apparentée aux benzodiazépines, la zopiclone se lie avec une forte affinité et spécificité au complexe récepteur macromoléculaire GABA_A-benzodiazépine régulant les canaux chlorure. La zopiclone se lie sur un site différent de celui des benzodiazépines et induit différentes modifications conformationnelles du complexe récepteur, modifiant ainsi l'activité du canal chlorure.

Ses propriétés pharmacodynamiques sont : anxiolyse, sédation, hypnose, anticonvulsion et relaxation musculaire

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La zopiclone est rapidement absorbée. Les pics de concentration plasmatique sont atteints après 1½ - 2 heures et sont d'environ 30 et 60 ng/ml après l'administration respective de 3,75 mg et 7,5 mg. L'absorption est identique chez l'homme et la femme et n'est pas influencée par l'ingestion simultanée de nourriture ou par la répétition des doses.

Distribution

La zopiclone est rapidement distribuée à partir du compartiment vasculaire. La liaison aux protéines plasmatiques est d'au moins 45% et n'est pas saturable.

La diminution du taux plasmatique n'est pas dépendante de la dose entre 3,75 et 15 mg.

La demi-vie d'élimination est d'environ 5 heures aux doses recommandées.

Aucune accumulation n'a lieu après une administration répétée et les différences individuelles semblent légères.

Moins de 1,0% de la dose ingérée par la mère est éliminée dans le lait maternel

Biotransformation

Les principaux métabolites sont le dérivé N-oxydé (pharmacologiquement actif chez l'animal) et le métabolite N-déméthylé (pharmacologiquement inactif chez l'animal). Leurs demi-vies apparentes sont respectivement d'environ 4,5 heures et 7,4 heures. Aucune accumulation significative du composé n'a été observée après une administration répétée. (15 mg) pendant 14 jours. Aucune induction enzymatique n'a été observée chez l'animal, y compris à des doses élevées.

Élimination

La faible clairance rénale de la zopiclone (en moyenne 8,4 ml/min) comparée à la clairance plasmatique (232 ml/min) montre que l'élimination de la zopiclone est essentiellement métabolique. La zopiclone est éliminée dans l'urine (environ 80%) sous forme de métabolites non conjugués (dérivés N-oxydés et N-déméthylés) et dans les selles (environ 16%).

Populations de patients spécifiques :

Diverses études menées chez des patients âgés n'ont révélé aucune accumulation plasmatique de la zopiclone après des doses répétées, malgré une légère diminution de la fonction rénale et un allongement de la demi-vie d'élimination à environ 7 heures.

En cas d'insuffisance rénale, aucune accumulation de la zopiclone ou de ses métabolites n'a été détectée après une administration prolongée. La zopiclone traverse la membrane de dialyse.

Chez les patients atteints de cirrhose hépatique, le ralentissement du processus de déméthylation entraîne un retard d'environ 40% de la clairance plasmatique de la zopiclone. C'est pourquoi un ajustement posologique est nécessaire chez ces patients.

5.3 Données de sécurité préclinique

Des effets hépatotoxiques ont été observés dans le cadre d'études de toxicité à dose répétée menées chez le rat et le chien. Chez le chien, une anémie a été observée dans certaines études.

La zopiclone n'est pas mutagène tant dans les tests in vitro qu'in vivo.

L'augmentation de l'incidence de carcinomes mammaires observée chez le rat femelle à des concentrations très supérieures à la concentration plasmatique maximale des doses thérapeutiques humaines a été attribuée à une augmentation des taux sériques de 17- β -oestradiol. L'augmentation de l'incidence de tumeurs de la thyroïde observée chez le rat a été associée à une augmentation des taux sériques de TSH. Chez l'homme, la zopiclone n'a pas d'effet sur les hormones thyroïdiennes.

Une diminution de la fertilité a été observée dans deux études menées chez le rat.

La zopiclone n'a présenté aucun effet néfaste sur la fertilité chez le lapin.

Des retards de développement fœtal et des effets foetotoxiques ont été observés chez le rat et le lapin uniquement à des doses bien supérieures à la posologie humaine maximale. Il n'existe aucune preuve de potentiel tératogène.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Lactose
Hydrogénophosphate de calcium
Amidon de maïs
Povidone
Stéarate de magnésium
Hypromellose
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400

6.2 Incompatibilités

Sans objet

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25 °C
A conserver dans l'emballage d'origine

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Boîtes en carton contenant des plaquettes en PVC/PVdC/Aluminium de 5 ou 7 comprimés, disponibles en emballages de 5, 7, 10, 14, 20, 21, 28, 30, 56, 60, 84, 90 et 100 comprimés.

Également disponible en emballages en vrac de 100 et 500 comprimés dans un récipient en polypropylène.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

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

Viatrix GX, Terhulpssteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart

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

BE213342 (piluliers) – BE213351 (plaquettes)

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

Date de première autorisation : 05/06/2000

Date de dernier renouvellement : 28/10/2011

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

05/2023

Date d'approbation: 06/2023