

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Zopiclone Grindeks 3,75 mg comprimés pelliculés
Zopiclone Grindeks 5 mg comprimés pelliculés
Zopiclone Grindeks 7.5 mg comprimés pelliculés

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 3,75 mg, 5 mg et 7,5 mg de zopiclone, respectivement.

Excipients à effet notoire :

Chaque comprimé pelliculé à 5 mg contient 0,0017 mg de cochenille rouge A (E124).
Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Zopiclone Grindeks 3,75 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés de couleur blanche, ronds et biconvexes. Ils ont une surface lisse et mesurent environ 5 mm en diamètre.

Zopiclone Grindeks 5 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés de couleur bleue, ronds et biconvexes. Ils ont une surface lisse et mesurent environ 6 mm en diamètre.

Zopiclone Grindeks 7,5 mg se présente sous la forme de comprimés pelliculés ronds et de couleur blanche, convexes sur une face et portant une barre de cassure sur l'autre face. Ils mesurent environ 7 mm en diamètre. Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

La zopiclone est indiquée pour le traitement à court terme de l'insomnie chez l'adulte.

Les benzodiazépines et les substances qui y sont apparentées ne sont indiquées que lorsque l'affection est sévère, invalidante ou lorsqu'elle provoque une détresse extrême.

4.2 Posologie et mode d'administration

Posologie

Adultes

La durée du traitement doit être la plus courte possible. La dose efficace la plus faible doit être utilisée.

La dose initiale habituelle est de 5 mg en administration unique au moment du coucher et elle ne doit pas être renouvelée au cours de la même nuit. Pour les patients qui ne répondent pas à cette dose, la dose peut être augmentée à 7,5 mg.

La dose ne doit pas dépasser 7,5 mg par jour.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être aussi courte que possible (quelques jours à 2 semaines) et ne pas dépasser 4 semaines, en ce compris la réduction progressive. Dans certains cas, une prolongation du traitement au-delà de la durée maximale peut être nécessaire. Cependant, cela ne doit pas se faire sans

une réévaluation de l'état du patient, car le risque de dépendance ou d'abus augmente avec la dose et la durée du traitement (voir également rubrique 4.4).

Populations particulières

Patients âgés

Chez les patients âgés, la dose initiale habituelle est de 3,75 mg. La dose peut ensuite être augmentée à 5 mg et, si nécessaire, jusqu'à 7,5 mg.

Insuffisance rénale

Bien qu'on n'ait pas observé d'accumulation de la zopiclone ou de ses métabolites chez les patients insuffisants rénaux, il est conseillé de débiter le traitement chez les patients atteints d'une diminution de la fonction rénale avec une dose de 3,75 mg avec une dose de 3,75 mg.

Insuffisance hépatique ou insuffisance respiratoire chronique

Le traitement doit débiter à la dose de 3,75 mg. La dose peut ensuite être augmentée à 5 mg et, si nécessaire, jusqu'à 7,5 mg.

Population pédiatrique

Zopiclone Grindeks ne doit pas être administré chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de la zopiclone dans ce groupe d'âge n'ont pas été établies.

Mode d'administration

- Voie orale.
- Le comprimé doit être pris le soir, avant le coucher.
- Le comprimé doit être pris en position debout, car, en position allongée, l'absorption pourrait être retardée.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Insuffisance hépatique sévère
- Syndrome d'apnée du sommeil
- Myasthénie grave
- Insuffisance respiratoire sévère
- Antécédents de comportements complexes du sommeil après la prise de zopiclone (voir rubrique 4.4).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Avant de commencer le traitement par zopiclone, il convient de rechercher minutieusement la cause sous-jacente de l'insomnie.

Zopiclone Grindeks doit également être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues. La consommation concomitante d'alcool doit être évitée.

Dépendance

Le traitement par des agents sédatifs/hypnotiques, tels que la zopiclone, peut entraîner une dépendance physique et psychologique ou l'abus de ces médicaments.

Le risque de dépendance ou d'abus augmente avec la dose et la durée du traitement. Le risque de dépendance ou d'abus est également plus important chez les patients qui ont des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues si la zopiclone est prise dans un contexte de consommation d'alcool ou d'autres psychotropes.

Si une dépendance physique survient, une interruption soudaine du traitement peut induire des symptômes de sevrage, notamment une insomnie, des maux de tête, des douleurs musculaires, une

anxiété sévère, une tension, de l'agitation, une confusion et de l'irritabilité. Dans les cas sévères, les symptômes suivants peuvent survenir : troubles de la personnalité, déréalisation, hyperacousie, engourdissements et picotements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou crises épileptiques.

Les symptômes de sevrage peuvent apparaître quelques jours après l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à courte durée d'action, et en particulier en cas de doses élevées, des symptômes peuvent même apparaître pendant l'intervalle entre les doses.

Insomnie rebond

Un syndrome transitoire, où les symptômes qui ont conduit au traitement par un agent sédatif/hypnotique reviennent sous une forme intensifiée lorsque le traitement est arrêté. Le risque que ces symptômes surviennent est plus grand en cas d'arrêt brutal, en particulier après un traitement prolongé avec des somnifères. Il est donc recommandé que le patient soit informé et qu'il lui soit conseillé de réduire progressivement la dose (voir également la rubrique 4.9 Effets indésirables). Le traitement par somnifères doit être temporaire ou intermittent afin de réduire le risque de problèmes de sevrage.

Durée du traitement

La durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir rubrique 4.2), sans toutefois dépasser 4 semaines, en ce compris la réduction progressive. Cette période ne doit être dépasser qu'après une réévaluation de l'état de santé du patient. Il peut être utile d'informer le patient en début de traitement que la durée pendant laquelle il sera traité sera de courte durée, et de lui expliquer précisément comment réduire la dose progressivement.

Il est également important d'attirer son attention sur la possibilité d'un effet rebond afin qu'il ne s'inquiète pas inutilement de ces symptômes pendant la période de sevrage.

Trouble psychomoteur

Comme tout autre sédatif/hypnotique, la zopiclone a des effets déprimeurs sur le SNC. Des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent l'administration. Le risque de trouble psychomoteur, y compris l'incapacité de conduire, augmente dans les situations suivantes :

- Ce médicament est pris moins de 12 heures avant une activité nécessitant de la vigilance (voir rubrique 4.7) ;
- La prise d'une dose supérieure à la dose recommandée ;
- Ce médicament est pris conjointement à d'autres déprimeurs du SNC, à de l'alcool, à des substances illégales ou à d'autres médicaments qui augmentent les concentrations sanguines de la zopiclone (voir rubrique 4.5).

Les patients doivent être mis en garde contre les occupations dangereuses nécessitant une vigilance complète ou une coordination motrice (telles que l'utilisation de machines ou la conduite d'un véhicule à moteur) après l'administration de zopiclone, et en particulier au cours des 12 heures qui suivent cette administration.

Amnésie antérograde

Une amnésie antérograde peut survenir, en particulier si le sommeil est interrompu ou si l'heure du coucher est retardée après la prise de Zopiclone Grindeks. Elle peut apparaître dans les heures qui suivent l'administration.

Pour réduire le risque d'amnésie antérograde, il doit être conseillé au patient de :

- prendre le comprimé immédiatement avant le coucher ou lorsqu'il est déjà au lit,
- créer les conditions les plus propices à une nuit de sommeil complète (7-8 heures).

Tolérance

L'effet hypnotique des benzodiazépines à courte durée d'action et des substances apparentées aux benzodiazépines peut diminuer après quelques semaines d'utilisation. Cependant, pour la zopiclone, aucune tolérance claire n'est survenue pendant une période de traitement pouvant aller jusqu'à 4 semaines.

Somnambulisme et comportements associés

Un somnambulisme et d'autres comportements du sommeil complexes, tels que « conduire en dormant », cuisiner et manger, avoir des relations sexuelles ou passer des appels téléphoniques pendant son sommeil, sans aucun souvenir de l'événement, ont été rapportés chez des patients ayant pris leur première dose ou toute autre dose suivante de zopiclone et qui n'étaient pas complètement éveillés. Les patients ne se souviennent généralement pas de ces événements.

Ils peuvent gravement se blesser ou blesser d'autres personnes lorsqu'ils ont ces comportements complexes du sommeil. De telles blessures peuvent avoir une issue fatale.

L'utilisation d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC avec de la zopiclone peut augmenter le risque de tels comportements, tout comme l'utilisation de doses dépassant la dose maximale recommandée.

L'arrêt du traitement doit être fortement envisagé chez les patients qui rapportent de tels comportements (voir rubrique 4.3). Le risque de survenue de ce comportement semble augmenter lorsque la zopiclone est prise avec de l'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC ou encore lorsque la dose maximale recommandée est dépassée.

Autres réactions psychiatriques et paradoxales

Des réactions telles que de l'impatience, de l'agitation, de l'irritabilité, de l'agressivité, un délire, de la colère, des cauchemars, des hallucinations, une psychose, un comportement inapproprié et d'autres troubles comportementaux peuvent survenir pendant un traitement par des benzodiazépines et des substances apparentées aux benzodiazépines. Dans ce cas, le médicament doit être arrêté. Ces réactions sont plus fréquentes chez les personnes âgées.

Suicide / dépression / épisode dépressif majeur

Certaines études épidémiologiques mettent en évidence une augmentation de l'incidence des idéations suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides chez les patients souffrant ou non de dépression et traités par des benzodiazépines et d'autres hypnotiques, dont la zopiclone. Cependant, aucune relation de cause à effet n'a été établie.

Comme c'est le cas d'autres hypnotiques, la zopiclone ne constitue pas un traitement de la dépression ; elle peut même en masquer les symptômes (et précipiter le suicide chez de tels patients).

Chez les personnes présentant un épisode dépressif majeur :

Les benzodiazépines et les médicaments apparentés aux benzodiazépines ne doivent pas être prescrits en monothérapie, car ils pourraient permettre l'installation d'une dépression sous-jacente susceptible de devenir persistante, ce conduirait à une augmentation du risque de suicide.

En raison du risque de suicide chez ces patients, la dose de zopiclone la plus faible possible doit être utilisée chez ces patients afin d'éviter la possibilité d'un surdosage intentionnel.

Risques associés à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de Zopiclone Grindeks et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma et le décès. En raison de ces risques, la prescription concomitante de sédatifs, tels que des benzodiazépines ou des médicaments apparentés comme Zopiclone Grindeks, avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels d'autres options de traitement sont impossibles. Si la décision est prise de prescrire Zopiclone Grindeks en concomitance avec des opioïdes, la dose efficace la plus faible doit être utilisée et la durée du traitement doit être la plus courte possible (voir également la recommandation posologique générale à la rubrique 4.2).

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

Populations particulières

Insuffisance hépatique

Une réduction de la dose est recommandée, voir rubrique 4.2. Les benzodiazépines ne sont pas indiquées pour traiter des patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, car elles pourraient entraîner une encéphalopathie (voir rubrique 4.3).

Insuffisance respiratoire

Une plus faible dose est recommandée chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique en raison du risque de dépression respiratoire.

Insuffisance rénale

Une réduction de la dose est recommandée (voir rubrique 4.2).

Patients âgés

Les patients âgés doivent recevoir une dose réduite (voir rubrique 4.2). Il y a un risque de chutes, en particulier chez les patients âgés lorsqu'ils se lèvent pendant la nuit, en raison de l'effet myorelaxant de la zopiclone.

Population pédiatrique

Zopiclone Grindeks ne doit pas être administré chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans. La sécurité et l'efficacité de la zopiclone dans ce groupe d'âge n'ont pas été établies.

Excipients

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

Les comprimés pelliculés à 5 mg contiennent de la cochenille rouge A (E124) susceptible de provoquer des réactions allergiques.

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

Utilisation concomitante non recommandée :

Alcool

La prise concomitante d'alcool n'est pas recommandée. L'effet sédatif Zopiclone Grindeks peut être augmenté lorsque le médicament est associé à de l'alcool. Cela concerne la capacité à conduire et à utiliser des machines.

Interaction à considérer avec précaution

Dépresseurs du SNC

L'association avec d'autres dépresseurs du SNC, tels que les neuroleptiques, les hypnotiques, les anxiolytiques / sédatifs, les antidépresseurs, les analgésiques narcotiques, les antiépileptiques, les anesthésiques et les antihistaminiques sédatifs, est à considérer avec prudence, car l'effet supprimeur de la zopiclone sur le système nerveux central peut être augmenté dans ce cas.

Dans le cas des analgésiques narcotiques, il peut également y avoir une potentialisation de l'euphorie qui peut mener à une augmentation de la dépendance psychologique.

Opioides

L'utilisation concomitante de sédatifs, tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés comme Zopiclone Grindeks, avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès en raison de l'effet déprimeur additif sur le SNC. La dose et la durée de l'utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Inhibiteurs du CYP3A4 / inducteurs du CYP3A4

Étant donné que la zopiclone est métabolisée via le CYP3A4, les taux plasmatiques de zopiclone peuvent augmenter si elle est administrée conjointement à un inhibiteur du CYP3A4, tels que des antibiotiques macrolides, des azolés, des inhibiteurs de protéase du VIH et du jus de pamplemousse. Il peut être nécessaire de réduire la dose de zopiclone pendant un traitement concomitant par inhibiteurs du CYP3A4.

À l'inverse, les taux plasmatiques de zopiclone peuvent diminuer si elle est administrée avec des inducteurs du CYP3A4, tels que le phénobarbital, la phénytoïne, la carbamazépine, la rifampicine et les produits contenant du millepertuis. La dose de zopiclone pourrait devoir être augmentée.

Érythromycine

L'effet de l'érythromycine sur la pharmacocinétique de la zopiclone a été étudié chez des sujets sains. L'ASC de la zopiclone augmente de 80 % en présence d'érythromycine, probablement du fait que l'érythromycine inhibe le métabolisme des médicaments métabolisés par le CYP3A4. Par conséquent, l'effet hypnotique de la zopiclone peut être augmenté.

Itraconazole

En cas d'administration conjointe avec l'itraconazole (qui inhibe le métabolisme médié par le CYP3A4), la biodisponibilité de la zopiclone est augmentée d'environ 70 %/

Rifampicine

La rifampicine induit fortement le métabolisme de la zopiclone, probablement via le CYP3A4. Sa concentration plasmatique diminue d'environ 80 % et son effet dans les tests psychomoteurs est significativement réduit.

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

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

Les études effectuées chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effets délétères directes ou indirects sur la reproduction.

La zopiclone traverse le placenta.

Les grandes quantités de données sur les femmes enceintes (plus de 1000 résultats concernant la grossesse) recueillies à partir d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence de malformations suite à une exposition aux benzodiazépines ou aux substances apparentées aux benzodiazépines au cours du troisième mois de la grossesse. Cependant, certaines études de contrôle de cas font état d'une incidence accrue de fentes labio-palatines associées à l'utilisation de benzodiazépines pendant la grossesse.

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

L'administration de benzodiazépines ou de substances apparentées aux benzodiazépines, dont la zopiclone, à la fin de la grossesse ou pendant le travail, a été associée à des effets sur le nouveau-né, tels que l'hypothermie, l'hypotonie, les difficultés d'alimentation (« syndrome du bébé mou ») et la dépression respiratoire, en raison de l'action pharmacologique du produit. Des cas de dépression respiratoire néonatale sévère ont été rapportés.

Par ailleurs, les nourrissons nés de mères ayant pris des sédatifs/hypnotiques de façon chronique au cours des derniers stades de la grossesse peuvent avoir développé une dépendance physique et présenter un risque de développer des symptômes de sevrage pendant la période postnatale.

Une surveillance appropriée du nouveau-né pendant la période postnatale est recommandée.

Si Zopiclone Grindeks est prescrit à une femme en âge de procréer, il doit lui être conseillé de consulter son médecin au sujet de l'arrêt du produit si elle a l'intention de devenir enceinte ou si elle pense être enceinte.

Allaitement

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

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

La zopiclone peut avoir une influence importante sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Pendant un traitement par zopiclone, la réactivité peut être réduite. Cela doit être pris en compte pour les activités nécessitant de la vigilance, par exemple la conduite automobile ou la réalisation d'un travail de précision, en particulier au cours des 12 premières heures suivant l'administration de zopiclone. Pour réduire ce risque, une période de repos ininterrompue d'au moins 12 heures est recommandée entre la prise de zopiclone et la conduite automobile, l'utilisation de machines ou le travail en hauteur.

En outre, le risque est plus important en cas de consommation simultanée d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC. Le risque est même encore plus élevé lorsque la durée de sommeil est insuffisante. Les patients doivent être avertis qu'ils doivent éviter l'alcool ou autres substances psychoactives lorsqu'ils prennent de la zopiclone.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Environ 10 % des patients traités ont présenté une forme d'effet indésirable. L'effet indésirable le plus fréquent était un goût amer, souvent transitoire. Dans les essais cliniques, il est survenu chez 4 % des patients, et était suivi par la somnolence qui était dépendante de la dose.

Tableau des effets indésirables

Les fréquences des effets indésirables sont classées comme suit dans le tableau ci-dessous : 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).

Ces effets sont liés à la fois à la dose prise et à la sensibilité du patient.

Classe de système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
Affections du système immunitaire				Angioœdème, réactions anaphylactiques	
Affections psychiatriques		Agitation, cauchemars	État de confusion, troubles de la libido, irritabilité, agressivité, hallucinations, dépression*		Impatience, délire, colère, comportement anormal (éventuellement associé à une amnésie) et comportements complexes du sommeil, y compris somnambulisme (voir rubrique 4.4), psychose, dépendance physique et psychologique, syndrome de sevrage**
Affections du système nerveux	Dysgueusie (goût	Diminution de la vigilance,	Amnésie antérograde		Ataxie, paresthésie,

Classe de système d'organes	Fréquent	Peu fréquent	Rare	Très rare	Fréquence indéterminée
	amer/métallique), somnolence	mal de tête, étourdissements			troubles cognitifs tels qu'altération de la mémoire, troubles de l'attention, troubles du langage
Affections oculaires					Diplopie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales			Dyspnée		Dépression respiratoire
Affections gastro-intestinales	Bouche sèche	Nausées, malaise, douleurs abdominales			Dyspepsie, vomissements
Affections hépatobiliaires				Augmentation des transaminases sériques et augmentation de la phosphatase alcaline du sang (légère ou modérée)	
Affections de la peau et du tissu sous-cutané			Réactions allergiques cutanées (y compris éruption, démangeaisons, urticaire)		
Affections musculo-squelettiques et systémiques					Faiblesse musculaire
Troubles généraux et anomalies au site d'administration		Difficulté à se mettre en position debout le matin, fatigue (asthénie)			
Lésions, intoxications et complications d'intervention			Chute (principalement chez les patients âgés, voir rubrique 4.4)		

* Une dépression existante peut se manifester pendant l'utilisation de benzodiazépines ou de substances apparentées aux benzodiazépines.

** L'utilisation de zopiclone peut entraîner une dépendance physique même à des doses thérapeutiques, et l'arrêt du traitement peut provoquer des symptômes de sevrage ou un effet rebond (voir rubrique 4.4). Une dépendance psychologique peut également survenir. Un cas d'abus est survenu.

Description de certains effets indésirables

Un syndrome de sevrage a été rapporté à l'arrêt de la zopiclone (voir rubrique 4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi). Les symptômes de sevrage varient et peuvent inclure des difficultés à dormir, de l'anxiété, des tremblements, des sueurs, de l'agitation, une confusion, un mal de tête, des palpitations, une tachycardie, un délire, des cauchemars, des hallucinations et de l'irritabilité. Dans de très rares cas, des convulsions se sont également produites.

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

www.afmmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

e-mail: adr@fagg-afmmps.be

4.9 Surdosage

Toxicité

Fortes variations individuelles. Une dose de 5 mg a provoqué une intoxication légère chez un enfant de 1 an et demi. Une dose d'environ 30 mg a provoqué une intoxication modérée chez un enfant de 6 ans. Des doses de 22,5-50 mg chez les adultes et 40 mg chez les enfants ont provoqué une intoxication légère. Des doses de >50->100 mg ont causé une intoxication légère à modérée chez des adultes. Une dose de 187 mg et de l'alcool a provoqué une intoxication sévère chez des adultes.

Symptômes

Un surdosage se manifeste généralement par divers degrés de dépression du système nerveux central (chez les patients âgés, parfois, très prolongée) allant d'étourdissements au coma. Dans les cas légers, les symptômes incluent fatigue, étourdissements, somnolence, confusion, léthargie, perte de conscience, parfois précédée ou suivie d'agitation et d'hallucinations ; dans les cas plus graves, les symptômes incluent : ataxie, faiblesse musculaire (hypotonie), hypotension, méthémoglobinémie, dépression respiratoire (principalement en association avec l'alcool ou des dépresseurs du SNC) et le coma.

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, dans de très rares cas, provoquer une issue fatale.

Traitement

Un traitement symptomatique et de soutien dans un cadre clinique adéquat est recommandé.

L'attention sera portée sur la fonction respiratoire et la fonction cardiovasculaire. Un lavage gastrique ou du charbon activé est utile uniquement lorsqu'il est réalisé rapidement après l'ingestion. Le flumazénil est un antidote éventuellement utile pour soulager le SNC et la dépression respiratoire. Il est principalement indiqué en cas d'empoisonnement sévère pour éviter l'intubation et les soins respiratoires. Il faut noter que la durée de l'effet du flumazénil est plus courte que celle de la zopiclone. L'hémodialyse n'est pas utile pour traiter un surdosage en raison du large volume de distribution de la zopiclone.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Hypnotiques et sédatifs ; médicaments liés aux benzodiazépines,
Code ATC : N05CF01

La zopiclone est un hypnotique de type benzodiazépine qui appartient au groupe des cyclopyrrolones. Les propriétés pharmacologiques sont : hypnotique, sédatif, anxiolytique, anticonvulsivant, relaxant musculaire. La zopiclone possède une forte affinité pour le site de liaison situé au sein du complexe macromoléculaire des récepteurs GABA_A où elle induit des changements conformationnels spécifiques et augmente la transmission normale des neurotransmetteurs GABA dans le SNC. La zopiclone agit rapidement (dans les 30 minutes environ), raccourcit la durée d'endormissement, prolonge la durée de sommeil et réduit le nombre de réveils au cours de la nuit. La quantité de sommeil paradoxal et de sommeil profond (stade III et IV) est maintenue à la dose recommandée.

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité de la zopiclone est d'environ 80 %. Les concentrations plasmatiques maximale sont atteintes en 1,5 à 2 heures. Elles sont d'environ 30 ng et 60 ng/ml après une dose de 3,75 et 7,5 mg respectivement. L'absorption est identique chez les femmes et chez les hommes, et elle n'est pas affectée par la prise simultanée de nourriture. L'absorption peut être retardée si la zopiclone est ingérée alors que le patient est en position horizontale.

Distribution

La zopiclone est rapidement distribuée à partir du compartiment vasculaire. Le volume de distribution est de 1,3 l/kg et le taux de liaison aux protéines est d'environ 45 % et n'est pas saturable. On estime que moins de 1 % de la dose ingérée par la mère devrait atteindre le nourrisson nourri au lait maternel.

Biotransformation

Il n'y a pas d'accumulation après administration répétée et les variations inter-individuelles semblent mineures. La zopiclone est intensément métabolisée dans le foie par décarboxylation.

Environ 11 % sont convertis en N-oxyde, qui est moins actif que la substance mère et n'a pas de signification clinique, et environ 15 % sont transformés en N-déméthylé inactif. Les demi-vies apparentes sont de 4,5 et 7,4 heures respectivement.

Élimination

La faible clairance rénale de la zopiclone (en moyenne 8,4 ml/min) par rapport à la clairance plasmatique (232 ml/min) montre que la zopiclone est essentiellement éliminée par métabolisme.

La demi-vie est de 5 heures et elle est de 7 heures chez les patients âgés. Dans diverses études menées chez les patients âgés, aucune accumulation de zopiclone n'a été observée dans le plasma après des doses répétées. La clairance plasmatique est réduite d'environ 40 % chez les patients souffrant d'une cirrhose hépatique en raison d'une diminution du processus de déméthylation, c'est pourquoi la dose doit être ajustée chez ces patients. Chez les patients insuffisants rénaux, aucune accumulation de zopiclone, qui traverse aussi la membrane de dialyse, ou de ses métabolites n'a été détectée après une administration prolongée.

Environ 80 % de la totalité de la dose de zopiclone sont excrétés dans les urines, principalement sous la forme de métabolites non conjugués (dérivés N-oxyde et N-diméthylé). Environ 16 % sont excrétés dans les fèces.

5.3 Données de sécurité préclinique

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

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Noyau du comprimé

Amidon de maïs
Hypromellose (type 2910) (E464)
Hydrogénophosphate de calcium (E341)
Glycolate d'amidon sodique (type A)
Cellulose microcristalline (E460)
Stéarate de magnésium (E572)

Pelliculage

Comprimés à 5 mg :

Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique)
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Monocaprylocaprate de glycérol (E471)
Poly(alcool vinylique) (E1203)
Carmin d'indigo (E132)
Cochenille rouge A (E124)
Jaune de quinoléine (E104)

Comprimés à 3,75 et 7,5 mg :

Copolymère greffé de macrogol et de poly(alcool vinylique)
Talc (E553b)
Dioxyde de titane (E171)
Monocaprylocaprate de glycérol (E471)
Poly(alcool vinylique) (E1203)

6.2 Incompatibilités

Sans objet.

6.3 Durée de conservation

2 ans.

6.4 Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes en aluminium PVC/PVdC//Alu contenant 10, 20, 30 ou 100 comprimés pelliculés.
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Pas d'exigences particulières pour l'élimination.

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

AS GRINDEKS
Krustpils iela 53,
Rīga, LV-1057,
Lettonie
Téléphone : +371 67083205
E-mail : grindeks@grindeks.com

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

BE663458
BE663459
BE663460

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

Date de première autorisation : 08/11/2024

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

12/2025