ANSM - Mis à jour le : 23/07/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZOPICLONE ARROW LAB 3,75 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zopiclone..... 3,75 mg

Pour un comprimé pelliculé.

Excipients à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 40,00 mg de lactose monohydraté.

Chaque comprimé pelliculé de 3,75 mg contient 0,06 mg de sodium.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé blanc, rond (diamètre 5,6 mm), biconvexe portant l'inscription « Z1 » sur une face et lisse sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Traitement de courte durée de l'insomnie chez l'adulte, incluant difficultés d'endormissement, réveil nocturne et réveil précoce, insomnie transitoire, occasionnelle ou chronique et insomnie secondaire à des désordres d'ordre psychiatrique, dans les situations où l'insomnie est invalidante ou entraîne une détresse importante pour le patient. L'utilisation continue à long terme n'est pas recommandée. La dose la plus faible doit toujours être privilégiée.

4.2. Posologie et mode d'administration

Utiliser la dose minimale efficace. La zopiclone doit être prise en une prise et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit. Le traitement doit être le plus court possible.

Posologie

Chez l'adulte

La posologie recommandée chez l'adulte est de 7,5 mg (deux comprimés de 3,75 mg ou un comprimé de 7,5 mg) par voie orale peu de temps avant le coucher.

Chez le sujet âgé

Une dose plus faible de 3,75 mg de zopiclone devra être utilisée pour commencer le traitement chez les personnes âgées. En fonction de l'efficacité et de la tolérance du patient, la dose peut être augmentée si cliniquement nécessaire.

Chez les insuffisants hépatiques

Comme l'élimination de la zopiclone peut être diminuée chez les patients présentant un disfonctionnement hépatique, une dose plus faible de 3,75 mg de zopiclone par nuit est recommandée. La dose standard de 7,5 mg de zopiclone peut être utilisée avec précaution dans certains cas, en fonction de l'efficacité et de la tolérance.

Chez les insuffisants rénaux

Même si aucune accumulation de zopiclone ou de ses métabolites n'a été observée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, il est cependant recommandé de débuter le traitement à la posologie de 3,75 mg chez ces patients.

Chez les insuffisants respiratoires chroniques

Chez les patients présentant une insuffisance respiratoire chronique, la dose initiale recommandée de zopiclone est de 3,75 mg. La dose peut peut-être augmentée ultérieurement à 7,5 mg.

Population pédiatrique

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

Durée du traitement

- Insomnie transitoire : 2 à 5 jours.
- Insomnie occasionnelle : 2 à 3 semaines.

Une phase de traitement ne doit pas durer plus de 4 semaines, comprenant la période de réduction de la posologie.

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

Le traitement doit être pris juste avant le coucher.

Mode d'administration

Voie orale uniquement. Chaque comprimé doit être avalé sans être sucé, mâché ou cassé.

4.3. Contre-indications

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la section 6.1

- myasthénie ;

- insuffisance respiratoire ;
- syndrome sévère d'apnée du sommeil ;
- enfants et adolescents de moins de 18 ans ;
- insuffisance hépatique sévère ;
- antécédents de comportements complexes du sommeil après la prise de zopiclone, voir rubrique 4.4.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

La cause de l'insomnie doit être identifiée dans la mesure du possible et les facteurs sous-jacents doivent être traités avant qu'un hypnotique ne soit prescrit.

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

Groupes particuliers de patients

Utilisation chez les insuffisants hépatiques

Une réduction de la dose est recommandée (voir rubrique 4.2). Les benzodiazépines ne sont pas indiquées pour traiter les patients présentant une insuffisance hépatique sévère à cause du risque d'encéphalopathie (voir rubrique 4.3).

Utilisation chez les insuffisants rénaux

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

Utilisation chez les insuffisants respiratoires

Les hypnotiques ont la capacité de déprimer la fonction respiratoire, des précautions doivent être observées si la zopiclone est prescrite à des patients avec une fonction respiratoire altérée. Une dose plus faible est recommandée pour les patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique, à cause du risque de dépression respiratoire.

Utilisation chez les enfants

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 n'ont pas été établies chez les enfants et les jeunes adultes de moins de 18 ans.

Utilisation chez les personnes âgées

Les personnes âgées devront recevoir une dose réduite (voir rubrique 4.2). Compte tenu de l'effet myorelaxant de la zopiclone, il existe un risque de chute, surtout chez les personnes âgées si elles se lèvent la nuit.

Risque de dépendance

L'expérience clinique avec la zopiclone suggère que le risque de dépendance est réduit quand la durée du traitement est limitée à 4 semaines.

Les benzodiazépines et les substances apparentées aux benzodiazépines (même à doses thérapeutiques) peuvent entrainer le développement de dépendance ou d'abus physique et psychologique à ces produits. Plus la dose administrée est forte et la durée du traitement longue, plus le risque de dépendance ou d'abus augmentent ; le risque de dépendance est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents d'abus d'alcool, de drogues ou de médicaments, ou chez ceux 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. Si une dépendance physique survient, l'arrêt brutal du traitement s'accompagnera de symptômes de sevrage (voir Mises en garde spéciales et précautions d'emplois). Ils peuvent se manifester sous forme de céphalées, de douleurs musculaires, d'une anxiété extrême, d'une tension, d'une agitation, d'une confusion et d'une 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 ou crises d'épilepsie. De rares cas d'abus ont été rapportés.

Syndrome de sevrage

L'arrêt du traitement par la zopiclone est rarement associé à un syndrome de sevrage quand la durée du traitement est limitée à 4 semaines. Les patients peuvent bénéficier d'une diminution progressive de la dose avant l'arrêt complet du traitement (voir rubrique 4.8).

Dépression

Comme avec d'autres hypnotiques, la zopiclone ne peut constituer un traitement de la dépression et peut même en masquer les symptômes (le passage à l'acte de suicide chez de tels patients peut être majoré). Toute cause sous-jacente d'insomnie doit être investiguée et prise en charge avant de traiter les symptômes, pour éviter de masquer les effets potentiellement graves d'une dépression. Des tendances suicidaires peuvent être présentes, par conséquent, la quantité de zopiclone la plus faible possible doit être fournie à ces patients afin de réduire le risque de surdosage intentionnel par le patient. Puisque l'insomnie peut être un symptôme de dépression, le patient devrait être réévalué si l'insomnie persiste.

Suicide

Plusieurs études épidémiologiques montrent une augmentation de l'incidence des suicides et des tentatives de suicides chez les patients dépressifs ou non, traités par des benzodiazépines et autres hypnotiques, y compris la zopiclone. Le lien de causalité n'est pas établi.

Rebond d'insomnie

L'interruption d'un traitement par benzodiazépines ou agents apparentés aux benzodiazépines peut entraîner une réapparition transitoire et exacerbée des symptômes ayant motivé le traitement. Cet épisode de rebond peut s'accompagner d'autres symptômes tels que troubles de l'humeur, anxiété et agitation. Etant donné que le risque de survenue d'un phénomène de sevrage ou de rebond est accru après un traitement prolongé ou en cas d'interruption brutale du traitement, il est recommandé de réduire progressivement les doses et de conseiller le patient en conséquence.

Une phase de traitement doit utiliser la dose efficace la plus faible pour la durée minimale nécessaire pour un traitement efficace. Voir « Posologie » pour obtenir des conseils sur le

schéma thérapeutique possible. Une phase de traitement ne doit pas durer plus de 4 semaines, y compris la phase de diminution progressive (voir rubrique 4.8).

Accoutumance

L'effet hypnotique des benzodiazépines et des agents apparentés aux benzodiazépines peut diminuer en cas d'administration répétée durant plusieurs semaines. Cependant, aucun cas d'accoutumance marquée n'a été rapporté avec la zopiclone pour des traitements ne dépassant pas 4 semaines.

Amnésie

Une amnésie antérograde peut survenir, notamment si le sommeil est interrompu ou si le coucher est retardé après la prise du comprimé. Pour réduire ce risque, les patients ne devront prendre le comprimé que quand ils sont certains d'aller se coucher pour la nuit et qu'ils peuvent avoir une nuit de sommeil entière (un sommeil ininterrompu de 8 heures).

Altérations des fonctions psychomotrices

Comme d’autres sédatifs/hypnotiques, la zopiclone exerce un effet dépresseur 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 administrée conjointement à d’autres dépresseurs 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.

Autres réactions psychiatriques et paradoxales

D'autres réactions psychiatriques et paradoxales ont été rapportées (voir rubrique 4.8), notamment nervosité, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, accès de colère, cauchemars, hallucinations, comportement inapproprié et autres troubles du comportement sont connus pour apparaître avec l'utilisation d'agents sédatifs/hypnotiques comme la zopiclone. Dans ce cas, le traitement doit être interrompu. Ces symptômes sont plus susceptibles d'apparaître chez le sujet âgé.

Somnambulisme et comportements associés

Des comportements complexes du sommeil, tels que le somnambulisme et d’autres comportements associés comme « dormir au volant » ou préparer à manger et manger ou passer des coups de téléphone sans s'en souvenir, ont été rapportés chez des patients ayant pris de la zopiclone et qui n'étaient pas complètement éveillés. Ces événements peuvent se produire après la première prise ou toute utilisation ultérieure de zopiclone. La consommation d'alcool et autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) avec la zopiclone augmente le risque de ces comportements, ainsi que la prise de zopiclone à des doses supérieures aux doses maximales recommandées. L'arrêt de la zopiclone doit être fortement envisagé chez les patients rapportant de tels comportements (voir rubrique 4.3).

Risque lié à l’utilisation concomitante d’opioïdes

La prise concomitante de benzodiazépines et autres médicaments hypnotiques sédatifs, y compris la 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 benzodiazépines doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont inadéquates.

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, la durée de prise concomitante doit être la plus courte possible (voir aussi les recommandations générales rubrique 4.2).

Le patient doit être étroitement suivi concernant les signes de dépression respiratoire et de sédation. À cet égard, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants afin qu’ils soient avertis de ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Excipients

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.

ZOPICLONE ARROW LAB contient du sodium. Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, c’est-à-dire qu’il est essentiellement « sans sodium ».

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

Associations déconseillées

L'absorption de boissons alcoolisées pendant le traitement est déconseillée car elle peut majorer l'effet sédatif de la zopiclone. Cela peut affecter particulièrement l’aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Associations à prendre en compte

En association avec des dépresseurs du SNC, une augmentation de l'effet dépressif central peut avoir lieu. Le bénéfice thérapeutique de l’administration concomitante avec des antipsychotiques (neuroleptiques), des hypnotiques, des anxiolytiques/sédatifs, des antidépresseurs, des analgésiques narcotiques, des médicaments antiépileptiques, des anesthésiques et des antihistaminiques sédatifs, doit donc être soigneusement pesée. L'effet euphorisant des analgésiques narcotiques peut également être potentialisé, ce qui risque d'entraîner une augmentation de la dépendance psychique. Les composés qui inhibent certaines enzymes hépatiques (notamment le cytochrome P450) peuvent renforcer l'activité des benzodiazépines et des substances apparentées aux benzodiazépines.

Les composés qui inhibent certaines enzymes hépatiques (notamment le cytochrome P450) peuvent renforcer l'activité des benzodiazépines et des agents apparentés aux benzodiazépines. Étant donné que la zopiclone est métabolisée par l’isoenzyme du cytochrome P450 (CYP)3A4 (voir rubrique 5.2), les taux plasmatiques de zopiclone, et par conséquent son effet, peuvent être augmentés en cas de co-administration avec des inhibiteurs du CYP3A4, tels que l’érythromycine, la clarithromycine, les antifongiques azolés tels que le kétoconazole, l’itraconazole et le ritonavir. Une réduction de la dose de zopiclone peut être nécessaire en cas d’administration conjointe à des inhibiteurs du CYP3A4.

L’administration concomitante de zopiclone et d’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. En cas

d’administration concomitante de zopiclone et d’inducteurs du CYP 3A4, une augmentation de la posologie peut être envisagée.

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

+Opioïdes

L'association des médicaments sédatifs, tels que benzodiazépines ou substances apparentées, tels que ZOPICLONE ARROW LAB, avec des opioïdes augmente le risque de sédation, de dépression respiratoire, de coma et de décès à cause des effets additifs de dépression du système nerveux central. La dose et la durée de traitement concomitant doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

La zopiclone ne doit pas être utilisée durant la grossesse. Les études chez l'animal n'ont pas mis en évidence d'effet délétère direct ou indirect sur la toxicité pour la reproduction. La zopiclone traverse le placenta.

De nombreuses données (sur plus de 1000 grossesses) issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines ou à des substances apparentées aux benzodiazépines au cours du 1e trimestre de la grossesse. Cependant, dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de la survenue de fentes labio-palatines a été observée avec les benzodiazépines.

En cas de prise de benzodiazépines ou de substances apparentées aux benzodiazépines aux 2ème et/ou 3ème trimestres de grossesse, une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits.

De plus, si la zopiclone est administrée durant les trois derniers mois de la grossesse ou durant le travail, des effets sur le nouveau-né, tels qu’hypothermie, hypotonie, difficultés d'alimentation (« syndrome de l’enfant mou ») et dépression respiratoire sont attendus, en raison des propriétés pharmacologiques du produit. Des cas de dépression respiratoire sévère ont été rapportés chez le nouveau-né.

Les enfants nés de mères ayant pris des benzodiazépines ou des substances apparentées aux benzodiazépines de manière chronique au cours des derniers stades de la grossesse peuvent avoir développé une dépendance physique et risquent de développer des symptômes de sevrage au cours de la période postnatale. Une surveillance appropriée du nouveau-né durant la période postnatale est recommandée.

Lorsque la zopiclone est prescrite à une femme en âge de procréer, elle doit être avisée de prendre contact avec son médecin au sujet de l’arrêt du traitement si elle envisage une grossesse ou pense être enceinte.

Allaitement

La zopiclone passe dans le lait maternel. Bien que la concentration de zopiclone dans le lait maternel soit faible, l’administration de zopiclone doit être évitée pendant l'allaitement.

Fertilité

Des études conduites à long terme en double aveugle chez des volontaires sains n'ont pas révélé de modification du volume de l'éjaculat, de la concentration du sperme, de la mobilité et

morphologie des spermatozoïdes à une posologie de 7,5 mg de zopiclone pendant 84 jours.

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

A cause de ses propriétés pharmacologiques et de son effet sur le système nerveux central la zopiclone peut influer de façon conséquente l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. 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 ;
- une dose plus élevée que la dose recommandée est prise, ou ;
- la zopiclone est administrée conjointement à d'autres dépresseurs du SNC, à de l'alcool ou à d'autres médicaments qui augmentent la concentration sanguine de la zopiclone.

Les patients doivent être avertis de ne pas effectuer d'opérations dangereuses nécessitant une acuité mentale intacte, telles que conduire des véhicules ou utiliser des machines après l'administration de zopiclone, et en particulier durant les 12 heures suivantes.

4.8. Effets indésirables

Les fréquences des évènements indésirables sont définies comme suit : très fréquents (? 1/10) ; fréquents (? 1/100 à 1/10) ; peu fréquents (? 1/1 000 à 1/100) ; rares (? 1/10 000 à 1/1 000) ; très rares (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Affections du système immunitaire

Très rares : angiœdème, réactions anaphylactiques, syndrome de Stevens-Johnson, nécrolyse épidermique toxique, érythème polymorphe.

Troubles psychiatriques

Peu fréquents : cauchemars, agitation.

Rares : état confusionnel, trouble de la libido, irritabilité, agressivité, hallucinations.

Fréquence indéterminée : nervosité, délire, accès de colère, humeur dépressive, comportement anormal (potentiellement associé à une amnésie) et comportements complexes du sommeil, dont le somnambulisme (voir rubrique 4.4 : somnambulisme et comportement associé), dépendance (voir rubrique 4.4), syndrome de sevrage (voir ci-dessous).

Troubles du système nerveux

Fréquents : dysgueusie (sensation de goût amer), somnolence (résiduelle).

Peu fréquents : étourdissements, maux de tête.

Rares : amnésie antérograde.

Fréquence indéterminée : ataxie, paresthésie, troubles cognitifs tels que perte de mémoire, trouble de l'attention et trouble de la parole.

Troubles oculaires

Fréquence indéterminée : diplopie.

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Rare : dyspnée (voir rubrique 4.4).

Fréquence indéterminée : dépression respiratoire (voir rubrique 4.4).

Troubles gastro-intestinaux

Fréquents : sécheresse buccale.

Peu fréquents : nausées, vomissements.

Rare : diarrhée.

Fréquence indéterminée : dyspepsie.

Troubles hépatobiliaires

Très rares : augmentation des taux de transaminases et/ou phosphatases alcalines dans le sang (légère à modérée).

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Rares : urticaire ou éruption cutanée, prurit.

Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif

Fréquence indéterminée : faiblesse musculaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Peu fréquents : asthénie.

Fréquence indéterminée : étourdissements, incoordination.

Blessures, intoxications et complications procédurales

Rares : chutes (surtout chez les personnes âgées).

Un syndrome de sevrage a été rapporté lors de l'arrêt de la zopiclone (voir rubrique 4.4). Les symptômes de sevrage varient et peuvent comprendre une insomnie rebond, douleurs musculaires, anxiété, tremblements, transpiration, agitation, confusion, maux de tête, palpitations, tachycardie, délires, cauchemars, hallucinations, crises de panique, douleurs/crampes musculaires, troubles gastro-intestinaux et irritabilité. Dans les cas graves, les symptômes suivants peuvent apparaître : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotements des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations. Dans de très rares cas, des convulsions peuvent survenir.

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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet :https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

4.9. Surdosage

La dose létale n'est pas connue.

Symptômes

Dans le cas des surdosages rapportés, le surdosage se manifeste généralement par des degrés variables de dépression du système nerveux central, allant de la somnolence au coma selon la quantité ingérée. Dans les cas légers, les symptômes comprennent une somnolence, une confusion et une léthargie ; dans les cas plus graves, les symptômes peuvent comprendre une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une méthémoglobinémie, une dépression respiratoire et un coma. Le surdosage ne devrait pas mettre la vie en danger sauf s'il est associé à d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool. D'autres facteurs de risque, tels que la présence de

maladies concomitantes et l'état affaibli du patient, peuvent contribuer à la sévérité des symptômes et très rarement conduire à une issue fatale.

Prise en charge

Un traitement symptomatique et de soutien dans un environnement clinique adapté est recommandé, l'attention devrait être portée sur les fonctions respiratoires et cardiovasculaires.

Le charbon actif peut être envisagé si un adulte a ingéré depuis moins d'une heure plus de 150 mg ou un enfant plus de 1,5 mg/kg. Alternativement, le lavage gastrique peut être envisagé chez l'adulte dans l'heure suivant une surdose potentiellement mortelle. Une hémodialyse n'est pas utile, du fait du large volume de distribution de la zopiclone. Si la dépression du SNC est sévère, l'utilisation de flumazénil peut être envisagée. Il a une demi-vie courte (environ une heure). IL NE DOIT PAS ETRE UTILISE EN CAS DE SURDOSAGE MIXTE OU COMME TEST « DIAGNOSTIQUE ». La prise en charge devrait inclure des mesures symptomatiques et de soutien général, y compris des voies aériennes et la surveillance des signes cardiaques et vitaux jusqu'à un état stable.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : hypnotiques et sédatifs, code ATC : N05CF01.

Mécanisme d'action

La zopiclone est un hypnotique apparenté aux benzodiazépines du groupe des cyclopyrrolones. Elle induit rapidement et maintient le sommeil sans réduction des phases de sommeil paradoxal et préserve le sommeil à ondes lentes. Des effets résiduels négligeables sont observés le lendemain matin. Ses propriétés pharmacologiques comprennent des effets hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques, anticonvulsivants et myorelaxants. Ces effets sont liés à sa forte affinité et son action agoniste spécifique au niveau des récepteurs centraux appartenant au complexe de récepteurs macromoléculaires « GABA-A » qui module l'ouverture des canaux ioniques aux ions chlorure. Cependant, il a été démontré que la zopiclone et d'autres cyclopyrrolones agissent sur un site différent de celui des benzodiazépines, y compris des changements conformationnels différents dans le complexe récepteur.

Effets pharmacodynamiques

Il a été démontré que la zopiclone augmente la durée et améliore la qualité du sommeil, diminue le nombre de réveils nocturnes et de réveils précoces. Ces effets sont associés à un profil électroencéphalographique caractéristique. Les études d'enregistrement du sommeil ont montré que la zopiclone diminue le stade I, respecte ou prolonge les stades de sommeil profond (III et IV) et respecte le sommeil paradoxal chez les patients souffrant d'insomnie.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

L'absorption de la zopiclone est rapide. Les concentrations maximales sont atteintes en 1 h 30 à 2 heures et s'élèvent à environ 30 et 60 ng/ml après administration de 3,75 mg et 7,5 mg respectivement. L'absorption est identique chez l'homme et la femme et n'est pas influencée par l'ingestion simultanée d'aliments ou la répétition des doses.

Distribution

La diffusion de la zopiclone est très rapide à partir du compartiment vasculaire. La fixation aux protéines plasmatiques est d'au moins 45 % et non-saturable. Il y a un faible risque d'interactions médicamenteuses en raison de la liaison aux protéines. Le volume de distribution est de 91,8 à 104,6 litres. Aux doses comprises entre 3,75 mg et 15 mg, la clairance plasmatique est indépendante de la dose. Après administration répétée, il n'y a pas d'accumulation et les variations interindividuelles paraissent légères.

En cas d'allaitement, la cinétique de la zopiclone dans le lait maternel est superposable à celle dans le plasma, le rapport lait/plasma de la zopiclone était d'environ 0,5 et est resté constant dans le temps, et la concentration maximale de zopiclone dans le lait a été trouvée entre 1 et 6 heures après l'administration maternelle. Le pourcentage estimé de la dose ingérée par le nourrisson n'excéderait pas 1 % de la dose administrée à la mère par 24 heures.

Métabolisme

Les principaux métabolites sont le dérivé N-oxydé (pharmacologiquement actif chez l'animal) et le métabolite N-déméthylé (pharmacologiquement inactif chez l'animal). Une étude in-vitro indique que le CYP 3A4 du cytochrome P450 est l'isoenzyme majoritairement impliquée dans le métabolisme de la zopiclone en ces deux métabolites, et que le CYP2C8 est également impliqué dans la formation de la N-déméthyl zopiclone. Leurs demi-vies apparentes sont respectivement d'environ 4h30 et 1h30. Aucune accumulation significative n'a été observée à doses répétées (15 mg) pendant 14 jours. Chez l'animal, aucune induction enzymatique n'a été observée même à forte dose.

Élimination

La faible valeur de la clairance rénale de la zopiclone inchangée (en moyenne 8,4 ml/min) par rapport à la clairance plasmatique (232 ml/min) indique que la clairance de la zopiclone est essentiellement métabolique. La zopiclone est éliminée par voie urinaire (80 % environ) sous forme de métabolites libres (dérivés N-oxydé et N-déméthylé) et dans les fèces (16 % environ). Aux doses recommandées, la demi-vie d'élimination est d'environ 5 heures.

Groupes particuliers de patients

Différentes études conduites chez des sujets âgés n'ont pas mis en évidence d'accumulation plasmatique de la zopiclone lors d'administrations répétées, malgré une fonction rénale légèrement diminuée et une demi-vie d'élimination prolongée à environ 7 heures.

Chez l'insuffisant rénal, aucune accumulation de la zopiclone ou de ses métabolites n'a été détectée après administration prolongée. La zopiclone franchit la membrane de dialyse. Cependant, en cas de surdosage, l'hémodialyse n'est pas efficace en raison du volume de distribution important de la zopiclone et du faible poids moléculaire (voir rubrique 4.9).

Chez les patients souffrant d'une cirrhose du foie, la clairance plasmatique de la zopiclone est diminuée d'environ 40 % en raison du ralentissement de la déméthylation et un allongement de la demi-vie d'environ 8 heures est observé. Pour cette raison, la posologie initiale devra être réduite chez ces patients.

5.3. Données de sécurité préclinique

Toxicité chronique

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.

Mutagénicité et carcinogénicité

Les études *in vitro* et *in vivo* n'ont révélé aucune mutagénicité associée à la zopiclone.

A partir des études réalisées chez le rat et la souris, il peut être conclu qu'il n'y a pas de potentiel carcinogène pour les patients traités à long terme par la zopiclone.

L'augmentation de l'incidence du cancer mammaire observée chez les rats femelles, à des concentrations très supérieures au maximum plasmatique des doses thérapeutiques, a été attribuée à une augmentation du taux sérique de 17-bêta œstradiol.

L'augmentation de l'incidence de tumeurs de la thyroïde observée chez le rat, était associée à une augmentation des taux sériques de TSH. Chez l'homme, la zopiclone n'a pas d'effet sur les hormones thyroïdiennes.

Toxicité pour la reproduction

Une diminution de la fertilité a été observée dans des études animales menées chez le rat. La zopiclone n'a pas affecté 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. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé : Lactose monohydraté, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, amidon prégélatinisé (amidon de maïs), povidone (K-30), carboxyméthylamidon sodique (Type A), stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose, macrogol, dioxyde de titane (E171).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5, 10, 14, 20, 28, 30, 50,60 et 90 comprimés pelliculés sous plaquettes thermoformée (PVC blanc opaque/aluminium).

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

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

ARROW GENERIQUES
26 AVENUE TONY GARNIER
69007 LYON

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

- 34009 301 527 9 9 : Comprimés sous plaquettes (PVC blanc opaque/aluminium). Boîte de 5
- 34009 301 528 0 5 : Comprimés sous plaquettes (PVC blanc opaque/aluminium). Boîte de 10
- 34009 301 528 1 2 : Comprimés sous plaquettes (PVC blanc opaque/aluminium). Boîte de 14
- 34009 301 528 2 9 : Comprimés sous plaquettes (PVC blanc opaque/aluminium). Boîte de 20
- 34009 301 528 3 6 : Comprimés sous plaquettes (PVC blanc opaque/aluminium). Boîte de 28
- 34009 301 528 5 0 : Comprimés sous plaquettes (PVC blanc opaque/aluminium). Boîte de 30
- 34009 550 571 4 7 : Comprimés sous plaquettes (PVC blanc opaque/aluminium). Boîte de 50
- 34009 550 571 5 4 : Comprimés sous plaquettes (PVC blanc opaque/aluminium). Boîte de 60
- 34009 550 571 6 1 : Comprimés sous plaquettes (PVC blanc opaque/aluminium). Boîte de 90

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

La durée de prescription de ce médicament ne peut dépasser 4 semaines