ANSM - Mis à jour le : 09/10/2024

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

ZOPICLONE TEVA SANTE 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Zopiclone..... 7.5 mg

Pour un comprimé pelliculé sécable de 173 mg.

Excipient à effet notoire : Chaque comprimé contient 31,37 mg de lactose monohydraté.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Ce médicament se présente sous forme de comprimés pelliculés sécables blancs, inodores, ronds, convexes. Les comprimés sont embossés « ZOC 7,5 » avec une barre de cassure sur une face et une ligne de séparation sur l'autre face.

Le comprimé peut être divisé en doses égales.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

Les indications sont limitées au traitement de courte durée des troubles sévères du sommeil chez l'adulte :

- insomnie occasionnelle,
- insomnie transitoire.

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Dose

Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée.

ZOPICLONE TEVA SANTE 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable doit être pris en une seule prise le soir au coucher **au lit**, et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit.

Le dosage à 3,75 mg est plus particulièrement adapté au sujet âgé de plus de 65 ans et aux populations à risque.

La posologie habituelle est :

- Adulte de moins de 65 ans : 7,5 mg par jour.

- Patient âgé de plus de 65 ans : la posologie recommandée est de 3,75 mg par jour et ne peut être qu'exceptionnellement portée à 7,5 mg.

- Sujet insuffisant hépatique ou en cas d'insuffisance respiratoire modérée : la posologie recommandée est de 3,75 mg par jour (voir rubrique 5.2).

- Sujet insuffisant rénal : il est recommandé de commencer le traitement par 3,75 mg par jour (voir rubrique 5.2).

Dans tous les cas, la posologie ne doit pas dépasser 7,5 mg par jour.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de la zopiclone n'ont pas été démontrées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Par conséquent, la zopiclone n'est pas recommandée dans cette population.

Durée

Le traitement doit être aussi bref que possible. Il ne doit pas excéder 4 semaines y compris la période de réduction de la posologie (voir rubrique 4.4).
La durée du traitement doit être présentée au patient :

- 2 à 5 jours en cas d'insomnie occasionnelle (comme par exemple lors d'un voyage),

- 2 à 3 semaines en cas d'insomnie transitoire (comme lors de la survenue d'un événement grave).

Dans certains cas, il pourra être nécessaire de prolonger le traitement au-delà des périodes préconisées; cette prolongation au-delà des périodes préconisées 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).

Mode d'administration

Voie orale.

4.3. Contre-indications

Ce médicament ne doit jamais être utilisé dans les situations suivantes:

- hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1,

- insuffisance respiratoire sévère,

- syndrome d'apnée du sommeil,

- insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),

- myasthénie,

- antécédents de comportements complexes du sommeil après la prise de zopiclone (voir rubrique 4.4).

- enfants et adolescents de moins de 18 ans (voir rubrique 4.2).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Mises en garde

Tolérance pharmacologique

L'effet sédatif ou hypnotique des benzodiazépines et apparentés peut diminuer progressivement malgré l'utilisation de la même dose en cas d'administration durant plusieurs semaines.

Il n'a pas été observé de tolérance notable avec ZOPICLONE TEVA SANTE, pour des durées de traitement allant jusqu'à 4 semaines.

Dépendance

Tout traitement par les benzodiazépines et apparentés, et plus particulièrement en cas d'utilisation prolongée, peut entraîner un état de pharmacodépendance physique et psychique.

Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement. Le risque d'abus et de dépendance est plus élevé chez les patients ayant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou d'alcoolisme, de toxicomanie et d'abus médicamenteux. La zopiclone doit être prescrite avec une extrême prudence chez les patients souffrant ou présentant des antécédents d'abus ou de dépendance à l'alcool, aux drogues ou aux médicaments.

Une pharmacodépendance peut survenir à doses thérapeutiques et/ou chez des patients sans facteur de risque individualisé.

Avec la zopiclone, cet état de pharmacodépendance a été rapporté de façon exceptionnelle à doses thérapeutiques.

Si une dépendance physique s'installe, une interruption soudaine du traitement sera accompagnée de symptômes de sevrage, pouvant être des maux de tête, douleurs musculaires, anxiété importante, tension, agitation, confusion et irritabilité.

Dans les cas sévères les symptômes suivants peuvent apparaitre, déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissements et picotements des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou crises d'épilepsie.

Les palpitations et la tachycardie peuvent survenir comme symptômes de sevrage.

Les symptômes du sevrage peuvent se manifester dans les jours qui suivent l'arrêt du traitement. Pour les benzodiazépines à durée d'action brève, et surtout si elles sont données à doses élevées, les symptômes peuvent même se manifester dans l'intervalle qui sépare deux prises.

L'association de plusieurs benzodiazépines risque, quelle qu'en soit l'indication anxiolytique ou hypnotique, d'accroître le risque de pharmacodépendance.

Des cas d'abus ont également été rapportés.

Phénomène de rebond

Ce syndrome transitoire peut se manifester sous la forme d'une exacerbation de l'insomnie qui avait motivé le traitement par les benzodiazépines et apparentés.

Ce syndrome peut être accompagné d'autres réactions, notamment des troubles de l'humeur, des troubles du sommeil, de l'anxiété et de l'agitation. Dans la mesure où le risque de phénomène de sevrage ou de rebond est plus élevé après un traitement prolongé ou une interruption brutale du traitement, il est recommandé de réduire progressivement la posologie.

Altérations des fonctions psychomotrices

Comme toute autre substance sédative/hypnotique, zopiclone est un dépresseur du système nerveux central.

Des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

Le risque d'altération des fonctions psychomotrices, dont l'aptitude à conduire, augmente dans les situations suivantes :

- Prise de ce médicament moins de 12 heures avant d'exercer une activité qui requiert une vigilance (voir rubrique 4.7) ;
- Prise d'une dose supérieure à la dose recommandée ;
- Coadministration avec d'autres dépresseurs du système nerveux central, de l'alcool, des substances illicites, ou d'autres médicaments qui augmentent les concentrations sanguines de zopiclone (voir rubrique 4.5).

Prévenir les patients de ne pas entreprendre d'activités dangereuses requérant une vigilance totale ou une coordination motrice telles que l'utilisation de machines ou la conduite de véhicules suite à la prise de zopiclone et en particulier durant les 12 heures suivant cette prise.

Amnésie

Une amnésie antérograde est susceptible d'apparaître dans les heures qui suivent la prise, en particulier lorsque le sommeil est interrompu ou que le moment du coucher est retardé par rapport à la prise du comprimé.

Pour diminuer ces risques, il est conseillé de prendre le médicament immédiatement avant le coucher, voire au lit (voir rubrique 4.2), et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de plusieurs heures (7?8 heures) (voir rubrique 4.8).

Troubles du comportement

Chez certains sujets, les benzodiazépines et produits apparentés peuvent entraîner un syndrome associant à des degrés divers une altération de l'état de conscience et des troubles du comportement et de la mémoire.

Peuvent être observés :

- insomnie exacerbée, cauchemars, agitation, nervosité,
- idées délirantes, hallucinations, état confuso-onirique, symptômes de type psychotique,

- désinhibition avec impulsivité,
- euphorie, irritabilité,
- amnésie antérograde,
- suggestibilité.

Ce syndrome peut s'accompagner de troubles potentiellement dangereux pour le patient ou pour autrui, à type de :

- comportement inhabituel pour le patient,
- comportement auto- ou hétéro-agressif, notamment si l'entourage tente d'entraver l'activité du patient,
- conduites automatiques avec amnésie post-événementielle.

Ces manifestations imposent l'arrêt du traitement.

Somnambulisme et comportements associés

Des comportements complexes du sommeil, notamment le somnambulisme et d'autres comportements associés tels que conduire en état de somnambulisme, préparer et consommer des aliments, passer des appels téléphoniques ou avoir des relations sexuelles, accompagnés d'amnésie au réveil, ont été rapportés chez des patients qui ont pris de la zopiclone et n'étaient pas totalement éveillés.

Ces évènements peuvent se produire après la première prise ou toute utilisation ultérieure de zopiclone. Le traitement par zopiclone doit être immédiatement arrêté si un patient présente un comportement complexe du sommeil, en raison du risque pour lui-même et son entourage (voir rubriques 4.3, 4.5 et 4.8). La consommation d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) avec de la zopiclone semble augmenter le risque de tels comportements, tout comme la prise de zopiclone à des doses supérieures à la dose maximale recommandée.

Risque d'accumulation

Les benzodiazépines et apparentés (comme tous les médicaments) persistent dans l'organisme pour une période de l'ordre de 5 demi-vies (voir rubrique 5.2).

Chez des personnes âgées ou souffrantes d'insuffisance hépatique, la demi-vie peut s'allonger considérablement. Lors de prises répétées, le médicament ou ses métabolites atteignent le plateau d'équilibre beaucoup plus tard et à un niveau beaucoup plus élevé. Ce n'est qu'après l'obtention d'un plateau d'équilibre qu'il est possible d'évaluer à la fois l'efficacité et la sécurité du médicament.

Une adaptation posologique peut être nécessaire (voir rubrique 4.2).

Ce phénomène n'a pas été observé en cas d'insuffisance rénale dans les études réalisées avec la zopiclone (voir rubrique 5.2)

Risques associés à l'utilisation concomitante d'opioïdes :

L'utilisation concomitante de ZOPICLONE TEVA SANTE et d'opioïdes peut entraîner une sédation, une dépression respiratoire, un coma ou le décès. En raison de ces risques, la

prescription concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou médicaments apparentés comme ZOPICLONE TEVA SANTE avec des opioïdes doit être réservée aux patients pour lesquels les alternatives thérapeutiques sont inadéquates. Si la décision est prise de prescrire ZOPICLONE TEVA SANTE de façon concomitante avec des opioïdes, il convient d'utiliser la dose efficace la plus faible et la durée du traitement doit être aussi courte que possible (voir également les recommandations posologiques générales à la rubrique 4.2).

Les patients doivent être suivis étroitement pour détecter des signes et symptômes éventuels de dépression respiratoire et de sédation. A ce sujet, il est fortement recommandé d'informer les patients et leurs soignants (le cas échéant) de faire attention à ces symptômes (voir rubrique 4.5).

Sujet âgé

Les benzodiazépines et produits apparentés doivent être utilisés avec prudence chez le sujet âgé, en raison du risque de sédation et/ou d'effet myorelaxant qui peuvent favoriser les chutes, avec des conséquences souvent graves dans cette population, et en raison de la fréquence plus importante des troubles du comportement.

Précautions particulières d'emploi

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (voir rubrique 4.5).

Dans tous les cas, l'évaluation de l'insomnie doit être systématiquement réalisée, et ses causes traitées, avant la prescription d'un hypnotique.

Une insomnie peut révéler un trouble physique ou psychiatrique sous-jacent. La persistance ou l'aggravation de l'insomnie après une période courte de traitement rend nécessaire une réévaluation du diagnostic clinique.

Durée du traitement

Elle doit être clairement énoncée au patient, en fonction du type de l'insomnie (voir rubrique 4.2).

La dose efficace la plus faible possible doit être utilisée et la durée de traitement doit être la plus courte possible (voir rubrique 4.2), et ne doit pas dépasser 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie. Cette durée ne peut être dépassée qu'après réévaluation de l'état du patient.

Suicide-Dépression – Episode dépressif majeur

Certaines études épidémiologiques montrent une augmentation de l'incidence des idées suicidaires, des tentatives de suicide et des suicides chez les patients dépressifs ou non, et traités par des benzodiazépines et autres hypnotiques, y compris la zopiclone. Cependant, le lien de causalité n'a pas été établi.

L'insomnie pouvant être un des symptômes de la dépression, celle-ci doit être traitée. En cas de persistance de l'insomnie, le patient doit être réévalué.

Chez le sujet présentant un épisode dépressif majeur :

Les benzodiazépines et apparentés ne doivent pas être prescrits seuls car ils laissent la dépression évoluer pour son propre compte avec persistance ou majoration du risque suicidaire.

Le risque suicidaire étant présent chez ces patients, la plus petite quantité de zopiclone doit être mise à disposition de ces patients (prescription et délivrance) afin de limiter la possibilité d'un surdosage intentionnel.

Modalités d'arrêt progressif du traitement

Elles doivent être énoncées au patient de façon précise.

Outre la nécessité de décroissance progressive des doses, les patients devront être avertis de la possibilité d'un phénomène de rebond, afin de minimiser l'insomnie qui pourrait découler des symptômes liés à cette interruption, même progressive.

Le patient doit être prévenu du caractère éventuellement inconfortable de cette phase.

Population pédiatrique

La tolérance et l'efficacité de la zopiclone n'ont pas été démontrées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Par conséquent, la zopiclone n'est pas recommandée dans cette population.

Populations particulières

Insuffisant respiratoire

Chez l'insuffisant respiratoire, il convient de prendre en compte l'effet dépresseur des benzodiazépines et apparentés (d'autant que l'anxiété et l'agitation peuvent constituer des signes d'appel d'une décompensation de la fonction respiratoire qui justifie le passage en unité de soins intensifs) (voir rubrique 4.8).

Sujet âgé, insuffisant rénal

Aucune accumulation de la zopiclone n'a été mise en évidence après utilisation prolongée. Cependant, par mesure de prudence, il est recommandé de réduire la posologie de moitié (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Insuffisant hépatique

Les benzodiazépines et apparentés ne sont pas adaptés au traitement des patients atteints d'insuffisance hépatique sévère, car ils peuvent provoquer une encéphalopathie.

Excipients

Lactose

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

Sodium

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

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

Médicaments sédatifs

Il faut prendre en compte le fait que de nombreux médicaments ou substances peuvent additionner leurs effets dépresseurs du système nerveux central et contribuer à diminuer la vigilance. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuse la conduite de véhicules et l'utilisation de machines. Il s'agit des dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), des neuroleptiques, des barbituriques, des benzodiazépines, des anxiolytiques autres que les benzodiazépines (par exemple, le méprobamate), des hypnotiques, des antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine),

des antihistaminiques H1 sédatifs, des antihypertenseurs centraux, du baclofène et du thalidomide.

Médicaments hypnotiques

Les hypnotiques actuellement prescrits sont soit des benzodiazépines et apparentés (zolpidem, zopiclone), soit des antihistaminiques H1. Outre une majoration de la sédation lorsqu'ils sont prescrits avec d'autres médicaments dépresseurs du SNC, ou en cas de consommation alcoolique, il faut prendre en compte également, pour les benzodiazépines, la possibilité de majoration de l'effet dépresseur respiratoire lorsqu'elles sont associées avec des morphinomimétiques, d'autres benzodiazépines, ou du phénobarbital, et cela notamment chez le sujet âgé.

Opioïdes

L’utilisation concomitante de sédatifs tels que les benzodiazépines ou les médicaments apparentés comme ZOPICLONE TEVA SANTE avec des opioïdes augmente le risque de sédation, dépression respiratoire, coma et décès en raison de l’effet cumulatif de dépression du SNC. La posologie et la durée de l’utilisation concomitante doivent être limitées (voir rubrique 4.4).

Associations déconseillées

+ Alcool (boisson ou excipient)

Majoration par l’alcool de l’effet sédatif des benzodiazépines et apparentés. L’altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l’utilisation de machines.

Eviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l’alcool.

+ Sodium (oxybate de)

Majoration de la dépression centrale. L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

Associations faisant l'objet de précautions d’emploi

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l’efficacité de la zopiclone par augmentation de son métabolisme hépatique. Surveillance clinique. Utiliser éventuellement un autre hypnotique.

Associations à prendre en compte

+ Barbituriques

Risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

+ Autres hypnotiques

Majoration de la dépression centrale.

+ Autres médicaments sédatifs

Majoration de la dépression centrale.

L'altération de la vigilance peut rendre dangereuses la conduite de véhicules et l'utilisation de machines.

+ Buprénorphine

Avec la buprénorphine utilisée en traitement de substitution : risque majoré de dépression respiratoire pouvant être fatale.

Evaluer attentivement le rapport bénéfice/risque de cette association. Informer le patient de la nécessité de respecter les doses prescrites.

+ Clozapine

Risque accru de collapsus avec arrêt respiratoire et/ou cardiaque.

+ Clarithromycine, érythromycine, télithromycine

Légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.

+ Kétoconazole, itraconazole, voriconazole

Légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.

+ Nelfinavir, inhibiteur de protéase boosté par ritonavir

Légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.

En cas d'utilisation d'antalgiques opiacés, une potentialisation du sentiment d'euphorie peut apparaître, ce qui peut conduire à une augmentation de la dépendance psychologique.

L'association du zopiclone avec les myorelaxants peut augmenter la relaxation musculaire.

Les composés qui inhibent ou induisent certaines enzymes hépatiques (en particulier le cytochrome P450) peuvent augmenter ou réduire l'activité des benzodiazépines et apparentés.

Dans la mesure où le zopiclone est principalement métabolisé par le CYP3 A4, les niveaux plasmatiques de zopiclone, et de ce fait l'effet du zopiclone, peuvent être augmentés lorsqu'il est utilisé en association avec des médicaments qui inhibent le CYP3 A4. Il faut envisager une réduction de dose si le zopiclone est co-administré avec des inhibiteurs du CYP3 A4. Les médicaments inducteurs du CYP3 A4 peuvent réduire les taux plasmatiques de zopiclone et ainsi en diminuer son effet.

Une étude à dose unique a mis en évidence que la prise concomitante de zopiclone et de carbamazépine augmente l'effet sédatif. Cependant, étant donné que la carbamazépine est un inducteur puissant du CYP3A4, il est attendu que l'utilisation prolongée de la carbamazépine puisse entraîner une diminution des taux plasmatiques de zopiclone et réduise par conséquent ses effets hypnotiques.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

La sécurité d'utilisation chez la femme enceinte et pendant l'allaitement n'a pas été établie.

Grossesse

De nombreuses données issues d'études de cohorte n'ont pas mis en évidence la survenue d'effets malformatifs lors d'une exposition aux benzodiazépines au cours du 1° 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. Selon ces données, l'incidence des fentes labio-palatines chez les nouveau-nés serait inférieure à 2/1000 après exposition aux benzodiazépines au cours de la grossesse alors que le taux attendu dans la population générale est de 1/1000.

En cas de prise de benzodiazépines à fortes doses aux 2° et/ou 3° trimestres de grossesse une diminution des mouvements actifs fœtaux et une variabilité du rythme cardiaque fœtal ont été décrits.

Un traitement en fin de grossesse par benzodiazépines même à faibles doses, peut être responsable chez le nouveau-né de signes d'imprégnation tels qu'hypotonie axiale, troubles de la succion entraînant une faible prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néo-natal est possible, même en l'absence de signes d'imprégnation. Il est caractérisé notamment par une hyperexcitabilité, une agitation et des trémulations du nouveau-né survenant à distance de l'accouchement. Le délai de survenue dépend de la demi-vie d'élimination du médicament et peut être important quand celle-ci est

longue.

Compte tenu de ces données, par mesure de prudence, l'utilisation de zopiclone est déconseillée au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En cas de prescription de zopiclone à une femme en âge de procréer, celle-ci devrait être avertie de la nécessité de contacter son médecin si une grossesse est envisagée ou débutée afin qu'il réévalue l'intérêt du traitement.

En fin de grossesse, s'il s'avère réellement nécessaire d'instaurer un traitement par zopiclone, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

Allaitement

Bien que la concentration de zopiclone dans le lait maternel soit très faible, ce médicament ne doit pas être utilisé pendant l'allaitement.

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

La zopiclone peut influer de façon conséquente l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines.

Prévenir les conducteurs de véhicules et les utilisateurs des machines, comme avec tout autre hypnotique, du risque possible d'amnésie, de difficulté de concentration et faiblesse musculaire, de somnolence, d'allongement du temps de réaction, de vertiges, de torpeur, de vision floue ou double, et d'une diminution de la vigilance ainsi que d'une altération de la conduite qui peuvent diminuer la capacité à conduire des véhicules et utiliser des machines particulièrement pendant les 12 heures suivants l'administration de zopiclone (voir rubrique 4.8).

Afin de minimiser ce risque, une période de repos ininterrompue de 12 heures minimum est recommandée entre la prise de zopiclone et la conduite automobile, l'utilisation des machines ou tout travail en hauteur.

L'altération de l'aptitude à conduire et des comportements tels que l'endormissement au volant peuvent apparaitre sous zopiclone utilisée seule à dose thérapeutique.

De plus, ces phénomènes sont accentués par la prise concomitante d'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (voir rubriques 4.4 et 4.5). Les patients doivent être informés de ne pas prendre d'alcool ou d'autres substances psychoactives lors d'un traitement par zopiclone.

L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (voir rubrique 4.5).

Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

4.8. Effets indésirables

Les effets indésirables ont été classés en fonction de leur incidence en utilisant la classification suivante :

Très fréquent (?1/10) ; fréquent (?1/100, 1/10) ; peu fréquent (?1/1000, 1/100) ; rare (?1/10000 1/1000) ; très rare (1/10 000) ; fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Ils sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

Affections psychiatriques

- Peu fréquent : agitation, cauchemars.

- Rare : sentiments d'engourdissement, confusion, dépression, modifications de la conscience, modifications de la libido, irritabilité, agressivité, agression, hallucinations, psychoses et somnambulisme (voir rubrique 4.4).

- Très rare : diminution de la libido.

- Fréquence indéterminée : troubles du comportement, idées délirantes, accès de colère, nervosité, comportements complexes du sommeil incluant somnambulisme (voir rubrique 4.4), dépendance physique et psychique même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement (voir rubrique 4.4), confusion, insomnie, tension.

Des symptômes de type psychotique, comportement inapproprié et autres troubles du comportement sont possibles au cours de la prise de benzodiazépines et apparentées.

Dans de rares cas, elles peuvent être importantes.

Ces symptômes sont plus susceptibles d'apparaître chez le sujet âgé et chez l'enfant (voir rubrique 4.4).

Dépression

Une dépression latente peut se déclarer pendant un traitement par les benzodiazépines ou apparentées (voir rubrique 4.4).

Affections du système nerveux

- Fréquent : baisse de la vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), dysgueusie (goût amer ou métallique).

- Peu fréquent : sensations ébrieuses, céphalées, vertiges.

- Rare : amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose. L'amnésie peut s'accompagner de comportements inappropriés (voir rubrique 4.4).

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- Rare : dyspnée.

- Fréquence indéterminée : dépression respiratoire.

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

- Rare : éruptions cutanées, prurit, urticaire.

- Très rare : angiœdème.

Affections musculo-squelettiques et systémiques

- Fréquence indéterminée : hypotonie musculaire.

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

- Rare : asthénie.

Affections du système immunitaire

- Très rare : angiœdème, réactions anaphylactiques.

Affections oculaires

- Fréquence indéterminée : diplopie.

Affections gastro-intestinales

- Fréquent : sécheresse buccale.
- Peu fréquent : nausée.
- Rare : dyspepsie, vomissement, troubles gastro-intestinaux.

Affections hépatobiliaires

- Très rare : augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines sanguines pouvant exceptionnellement réaliser un tableau d'atteinte hépatique.

Lésions, intoxications et complications liées aux procédures

- Rare : chute (particulièrement chez le sujet âgé) (voir rubrique 4.4).

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

Le pronostic vital peut être menacé, notamment dans les cas de polyintoxication impliquant d'autres dépresseurs du système nerveux central (y compris l'alcool).

En cas de prise massive, les signes de surdosage se manifestent principalement par une dépression du SNC pouvant aller de la somnolence jusqu'au coma, selon la quantité ingérée.

Les cas bénins se manifestent par des signes de confusion mentale, une léthargie.

Les cas plus sérieux se manifestent par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une méthémoglobinémie, une dépression respiratoire, exceptionnellement un décès.

En cas de surdosage oral antérieur à 1 heure, l'induction de vomissement sera pratiquée si le patient est conscient ou, à défaut, un lavage gastrique avec protection des voies aériennes.

Passé ce délai, l'administration de charbon activé peut permettre de réduire l'absorption.

Une surveillance particulière des fonctions cardio-respiratoires en milieu spécialisé est recommandée. L'hémodialyse n'est pas utile pour traiter un surdosage, du fait du large volume de distribution de la zopiclone.

L'administration de flumazénil injectable peut être utile pour le diagnostic et/ou le traitement d'un surdosage intentionnel ou accidentel en benzodiazépines.

L'antagonisme par le flumazénil de l'effet des benzodiazépines peut favoriser l'apparition de troubles neurologiques (convulsions), notamment chez le patient épileptique.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : HYPNOTIQUES ET SEDATIFS, code ATC : N05CF01.

(N: système nerveux central)

La zopiclone appartient à la famille chimique des cyclopyrrolones et est apparentée à la classe des benzodiazépines.

Elle a une activité pharmacodynamique qualitativement semblable à celle des autres composés de cette classe:

- myorelaxante,
- anxiolytique,
- sédative,
- hypnotique,
- anticonvulsivante,
- amnésiante.

Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur un récepteur central faisant partie du complexe "récepteurs macromoléculaires GABA-OMEGA", également appelés BZ1 et BZ2 et modulant l'ouverture du canal chlore.

Chez l'homme, 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 électro-encéphalographique caractéristique, différent de celui des benzodiazépines. Les études d'enregistrement du sommeil ont montré que la zopiclone diminue le stade I, prolonge le stade II, respecte ou prolonge les stades de sommeil profond (III et IV) et respecte le sommeil paradoxal.

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, 60 et 115 ng/mL respectivement après administration de 3,75 mg, 7,5 mg et 15 mg. La biodisponibilité est de l'ordre de 80 %.

L'absorption n'est pas modifiée par l'heure de la prise ou la répétition des doses ni selon le sexe.

Distribution

La distribution du produit est très rapide à partir du compartiment vasculaire. La fixation aux protéines plasmatiques est faible (environ 45 %) et non saturable. Le risque d'interaction médicamenteuse lié à une défixation protéique est très faible.

Décroissance plasmatique: entre 3,75 mg et 15 mg, la décroissance plasmatique est indépendante de la dose.

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

Les benzodiazépines et molécules apparentées passent la barrière hémato-encéphalique ainsi que dans le placenta et le lait maternel. En cas d'allaitement, la cinétique de la zopiclone dans le lait maternel est superposable à celle du plasma. Le pourcentage estimé de la dose ingérée par le nourrisson n'excéderait pas 0,2 % de la dose administrée à la mère par 24 heures.

Biotransformation

La zopiclone est fortement métabolisée au niveau du foie.

Parmi les métabolites, les 2 principaux sont le dérivé N-oxyde (pharmacologiquement actif chez l'animal) et le dérivé N-déméthylé (pharmacologiquement inactif chez l'animal). Leurs demi-vies apparentes évaluées à partir des données urinaires, sont respectivement 4 h 30 et 7 h 30, en accord avec le fait qu'ils n'ont pas montré d'accumulation significative à doses répétées (15 mg) pendant 14 jours. Chez l'animal, il n'a pas été mis en évidence d'induction enzymatique, même à fortes doses.

Élimination

La faible valeur de la clairance rénale de la zopiclone inchangée (en moyenne 8,4 mL/mn) comparée à la clairance plasmatique (232 mL/mn) indique que la clairance de la zopiclone est essentiellement métabolique. Le produit est éliminé par voie urinaire, 80 % environ, sous forme de métabolites libres (dérivés N-oxyde et N-déméthylé) et par les fèces, 16 %environ.

Populations à risque

- Sujet âgé: le métabolisme hépatique diminue légèrement et la demi-vie a une valeur moyenne de 7 heures. Malgré cela, différentes études n'ont pas mis en évidence d'accumulation plasmatique de la zopiclone lors d'administrations répétées.

- Insuffisance rénale: aucune accumulation de la zopiclone ou de ses métabolites n'a été décelée après utilisation prolongée. La zopiclone franchit la membrane de dialyse.

  L'hémodialyse n'est pas utile pour traiter un surdosage, du fait du large volume de distribution de la zopiclone.

- Cirrhose: la clairance plasmatique de la zopiclone est nettement diminuée par ralentissement de la déméthylation: la posologie devra donc être adaptée.

5.3. Données de sécurité préclinique

Sans objet.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Lactose monohydraté, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, amidon de maïs, amidon prégélatinisé, croscarmellose sodique, stéarate de magnésium, silice colloïdale anhydre.
Pelliculage : dioxyde de titane (E171), hypromellose.

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

A conserver à une température ne dépassant pas 25°C et conserver le conditionnement primaire dans l'emballage extérieur, à l'abri de la lumière.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

5 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
14 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
20 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
28 comprimés en flacon (verre).
30 comprimés en flacon (verre).
Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

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

TEVA SANTE
100-110, ESPLANADE DU GENERAL DE GAULLE
92931 PARIS LA DÉFENSE CEDEX

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

- 34009 352 984 7 8 : 5 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 352 985 3 9 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 352 987 6 8 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 352 988 2 9 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).

- 34009 352 989 9 7 : 28 comprimés en flacon (verre).
- 34009 352 990 7 9 : 30 comprimés en flacon (verre).

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.