

**AVIS SUR LES
MÉDICAMENTS**

zopiclone

IMOVANE 3,75 mg,

comprimé pelliculé

Mise à disposition d'une nouvelle présentation

Adopté par la Commission de la transparence le 14 décembre 2022

→ Insomnie

→ Secteur : Hôpital

L'essentiel

Avis favorable au remboursement dans le traitement de courte durée des troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire.

Quel progrès ?

Pas de progrès de la nouvelle présentation en comprimés pelliculés (B/100) par rapport aux présentations déjà disponibles.

1. Contexte

Il s'agit d'une demande d'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités et divers services publics de la spécialité IMOVANE (zopiclone) 3,75 mg sous forme **de boîte de 100 comprimés pelliculés**, indiquée dans le traitement de courte durée des troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire.

Cette spécialité est un complément de gamme des spécialités IMOVANE (zopiclone) 3,75 mg, comprimé pelliculé (B/5, B/14, B/20¹ et B/30) et IMOVANE (zopiclone) 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable (B/14 et B/20), déjà inscrites aux collectivités.

Pour rappel, dans son avis de renouvellement d'inscription du 16 septembre 2015, la Commission a considéré que le service médical rendu (SMR) des spécialités IMOVANE (zopiclone) 3,75 mg, comprimé pelliculé (B/5 et B/14) et IMOVANE (zopiclone) 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable (B/5 et B/14) restait faible² dans le traitement des troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire.

2. Indications

« Les indications sont limitées au traitement de courte durée des troubles sévères du sommeil dans les cas suivants :

- Insomnie occasionnelle,
- Insomnie transitoire ».

3. Modifications de RCP apportées

Les rubriques du RCP qui ont été modifiées sont les suivantes :

- ➔ 4.1. Indications thérapeutiques : limitation de l'indication au traitement **de courte durée** des troubles sévères du sommeil **chez l'adulte**^b.
- ➔ 4.2. Posologie et mode d'administration : ajout des risques de dépendance et d'abus en cas de traitement prolongé^b.
- ➔ 4.3. Contre-indications : ajout de la contre-indication suivante : « antécédents de comportements complexes du sommeil après la prise de zopiclone »^f.
- ➔ 4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi :
 - ajout des risques concernant la prise concomitante d'opioïdes^{d,f} et du risque de suicide^{d,f},
 - ajout d'informations sur les altérations des fonctions psychomotrices^a, le risque d'abus et de dépendance^e et de somnambulisme et comportements associés^f.

¹ Non commercialisée en France.

² Avis de la Commission de la Transparence de IMOVANE (zopiclone) du 15/09/2015. Disponible sur : https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-14221_IMOVANE_PIS_RI_Avis1_CT14221.pdf (consulté en ligne le 29/11/2022).

Rectificatif en date du : a : 04/05/2015 ; b : 04/05/2016 ; c : 09/02/2017 ; d : 02/10/2017 ; e : 20/12/2018 ; f : 16/04/2019 ; g : 02/02/2021 et h : 25/02/2022.

- ➔ 4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions : ajout de l'interaction avec les opioïdes^d.
- ➔ 4.6. Fertilité, grossesse et allaitement : ajout de données issues d'études de cohorte et d'études cas-témoins^c.
- ➔ 4.8. Effets indésirables : ajout des effets indésirables de type délire^h, comportement complexes du sommeil^f, paresthésie^b, troubles cognitifs^b et dépression respiratoire^b.

Le tableau comparatif des modifications de RCP est présenté en annexe.

4. Comparateurs cliniquement pertinents

Les comparateurs cliniquement pertinents sont les mêmes que ceux identifiés pour les spécialités NOXIBEN (eszopiclone) (cf. avis de la Commission de la Transparence du 15/12/2021³) et les spécialités NOXIBEN (eszopiclone, laboratoire GL PHARMA GMBH) elles-mêmes.

5. Conclusions de la Commission

Considérant l'ensemble de ces données et informations et après débat et vote, la Commission estime :

5.1 Service Médical Rendu

- ➔ Les perturbations du sommeil et le retentissement diurne associé peuvent avoir des conséquences néfastes sur le fonctionnement quotidien et la survenue ou l'aggravation de pathologies somatiques ou psychiques. L'insomnie occasionnelle ou transitoire peut devenir chronique et peut être ainsi source de complications personnelles et sociales avec des répercussions socioprofessionnelles.
- ➔ La spécialité IMOVANE (zopiclone) 3,75 mg, comprimé pelliculé (B/100) est un médicament à visée symptomatique.
- ➔ Le rapport efficacité/effets indésirables de IMOVANE (zopiclone) 3,75 mg, comprimé pelliculé (B/100) est, comme pour l'ensemble des hypnotiques benzodiazépines et produits apparentés, faible à court terme et insuffisant au-delà de 4 semaines.
- ➔ Il existe de nombreuses alternatives thérapeutiques, parmi lesquelles les thérapies non médicamenteuses et les autres produits apparentés aux benzodiazépines.
- ➔ IMOVANE (zopiclone) 3,75 mg, comprimé pelliculé (B/100) comme l'ensemble des hypnotiques benzodiazépines et apparentés, s'inscrit dans une stratégie à court terme en seconde intention dans le traitement des insomnies occasionnelles ou transitoires chez l'adulte, habituellement sur une courte durée et uniquement en cas de troubles sévères, au regard des alternatives disponibles.

³ Avis de la Commission de la Transparence de NOXIBEN (eszopiclone) du 15/12/2021. Disponible sur : www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-19375_NOXIBEN_PIC_INS_AvisDef_CT19375.pdf (consulté en ligne le 29/11/2022).

→ Intérêt de santé publique

IMOVANE (zopiclone) 3,75 mg, comprimé pelliculé (B/100) n'est pas susceptible d'avoir un impact supplémentaire sur la santé publique par rapport aux présentations déjà inscrites.

La Commission considère que le service médical rendu par la spécialité IMOVANE (zopiclone) 3,75 mg, comprimé pelliculé (B/100) est faible dans l'indication de l'AMM.

La Commission donne un avis favorable à l'inscription sur la liste des spécialités agréées à l'usage des collectivités dans l'indication et aux posologies de l'AMM.

5.2 Amélioration du Service Médical Rendu

Cette spécialité est un complément de gamme qui n'apporte pas d'amélioration du service médical rendu (ASMR V) par rapport aux présentations déjà inscrites.

6. Population cible

La population cible de IMOVANE (zopiclone) 3,75 mg, comprimé pelliculé (B/100) correspond aux patients adultes âgés de plus de 18 ans traités à l'hôpital pour des troubles sévères du sommeil sur une courte durée dans les cas suivants : insomnie occasionnelle, insomnie transitoire.

L'introduction de IMOVANE (zopiclone) 3,75 mg, comprimé pelliculé (B/100) dans la stratégie thérapeutique n'est pas de nature à modifier la population cible.

A titre indicatif, selon les données GERS hôpital pour l'année 2021, le nombre d'unités vendues pour la spécialité IMOVANE (zopiclone) 3,75 mg, comprimé pelliculé est de 2 703 406.

7. Recommandations de la Commission

→ Recommandations particulières

La Commission rappelle que la durée de prescription de l'eszopiclone, comme pour l'ensemble des hypnotiques benzodiazépines et apparentés, ne doit pas dépasser 4 semaines.

Concernant la prise en charge thérapeutique des patients, la Commission rappelle :

- qu'en cas d'échec des mesures d'hygiène du sommeil, le recours aux prises en charge non médicamenteuses telles que les thérapies cognitivo-comportementales est à favoriser avant toute instauration d'un traitement médicamenteux hypnotique,
- qu'une évaluation précise et complète de la situation médico-psycho-sociale du patient, ainsi que de ses habitudes du sommeil est à réaliser avant toute prescription d'un traitement hypnotique,
- qu'aucune benzodiazépine hypnotique ou molécule apparentée n'a d'indication dans le traitement de l'insomnie chronique ; par ailleurs, le profil de tolérance de ces médicaments expose à des conséquences délétères s'aggravant avec la durée d'exposition (en particulier chez les personnes à risque telles que les personnes âgées),
- qu'une dépendance à ces produits est possible, même en l'absence de facteur de risque de dépendance.

Par ailleurs, la Commission maintient ses recommandations :

- d'une meilleure information du public sur les risques de l'utilisation chronique de ces médicaments et sur leur bon usage par la mise en œuvre d'une campagne médiatique percutante et répétée à destination du grand public,
- de renforcer la formation initiale et continue des professionnels de santé sur le bon usage des benzodiazépines et leurs modalités d'arrêt,
- de développer l'usage et l'accès aux prises en charge non médicamenteuses (thérapies cognitivo-comportementales),
- de soutenir les mesures qui pourront être préconisées par l'ANSM, dans le cadre de ses missions pouvant permettre une meilleure utilisation de ces produits.

8. Informations administratives et réglementaires

Calendrier d'évaluation	Date de validation administrative* : 16 septembre 2022 Date d'examen et d'adoption : 14 décembre 2022
Présentation concernée	IMOVANE 3,75 mg, comprimé pelliculé – plaquette(s) PVC-Aluminium de 100 comprimés (CIP : 34009 564 264 8 5)
Demandeur	SANOFI-AVENTIS FRANCE
Liste concernée	Collectivités (CSP L.5123-2)
AMM	Date initiale (procédure nationale) : 19/11/2002
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I Prescription limitée à 4 semaines
Code ATC	N05CF01

* : cette date ne tient pas compte des éventuelles périodes de suspension pour incomplétude du dossier ou liées à la demande du laboratoire

IMOVANE 3,75 mg, 14 décembre 2022

Toutes nos publications sont téléchargeables sur www.has-sante.fr

9. Annexe – RCP de la spécialité IMOVANE (zopiclone) 3,75 mg, comprimé pelliculé

En **jaune** : les textes ajoutés et en **vert** : les textes modifiés

AMM du 13/12/2013	AMM en vigueur (rectificatif en date du 25/02/2022)
2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Zopiclone..... 3,75 mg Pour un comprimé pelliculé. Excipients : lactose, amidon de blé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.	2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE Zopiclone 3,75 mg Pour un comprimé pelliculé. Excipients à effet notoire : lactose, amidon de blé (contenant du gluten) (voir rubrique 4.4). Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.
4.1. Indications thérapeutiques Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants : • insomnie occasionnelle, • insomnie transitoire.	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 Voie orale. L'utilisation de IMOVANE n'est pas recommandée chez l'enfant en l'absence d'études. Dose Dans tous les cas, le traitement sera initié à la dose efficace la plus faible et la dose maximale ne sera pas dépassée. La prise doit avoir lieu le soir au coucher, au lit. [...]	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. IMOVANE 3,75 mg comprimé pelliculé doit être pris en une seule prise le soir au coucher au lit, et ne doit pas être ré-administré durant la même nuit. [...] Population pédiatrique

Durée

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 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. Ceci impose des évaluations précises et répétées de l'état du patient.

4.3. Contre-indications

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

- Hypersensibilité à la zopichlone ou à l'un des autres constituants,
- Insuffisance respiratoire sévère,
- Syndrome d'apnée du sommeil,
- Insuffisance hépatique sévère, aiguë ou chronique (risque de survenue d'une encéphalopathie),
- myasthénie,
- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coéliquaue).

La tolérance et l'efficacité de la zopichlone n'ont pas été démontrées chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans. Par conséquent, la zopichlone 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,
- Chez les patients présentant une allergie au blé (autre que la maladie coéliquaue),

	• 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 Mises en garde Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). Ce médicament peut être administré en cas de maladie coéliquae. L'amidon de blé peut contenir du gluten, mais seulement à l'état de trace, et est donc considéré comme sans danger pour les sujets atteints d'une maladie coéliquae. 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 IMOVANE, 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. Divers facteurs semblent favoriser la survenue de la dépendance : • durée du traitement, • dose,	4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi Mises en garde Excipients à effet notoire • Lactose Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares). • Amidon de blé (contenant du gluten) Ce médicament contient une très faible teneur en gluten (provenant de l'amidon de blé) et est donc peu susceptible d'entraîner des problèmes en cas de maladie coéliquae. Un comprimé ne contient pas plus de 3 microgrammes de gluten. Les patients avec une allergie au blé (différente de la maladie coéliquae), ne doivent pas prendre ce médicament (voir rubrique 4.3). 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 IMOVANE 3,75 mg, comprimé pelliculé, pour des durées de traitement allant jusqu'à 4 semaines. Dépendance Tout traitement par la zopiclone peut entraîner le développement d'abus et/ou d'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'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique,
- anxiété.

[...]

Cet état peut entraîner à l'arrêt du traitement un phénomène de sevrage.

Certains symptômes sont fréquents et d'apparence banale : insomnie, céphalées, anxiété importante, myalgies, tension musculaire, irritabilité.

D'autres symptômes sont plus rares : agitation voire épisode confusionnel, paresthésies des extrémités, hyperréactivité à la lumière, au bruit, et au contact physique, dépersonnalisation, déréalisation, phénomènes hallucinatoires, convulsions.

[...]

AMNÉSIE ET ALTÉRATIONS DES FONCTIONS PSYCHOMOTRICES

Une amnésie antérograde ainsi que des altérations des fonctions psychomotrices sont susceptibles d'apparaître dans les heures qui suivent la prise.

antécédents d'abus ou de dépendance à l'alcool, aux drogues ou aux médicaments.

[...]

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 apparaître : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissements et picotements des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations ou crises d'épilepsie.

[...]

Altérations des fonctions psychomotrices

Comme toute autre substance sédatrice/hypnotique, la 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 la 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.

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).

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 tels que la conduite automobile nocturne (c'est-à-dire conduite d'un véhicule sans être complètement éveillé après la prise d'un sédatif-hypnotique) avec amnésie post-événementielle ont été signalés chez des patients qui ont pris de la zopiclone. Bien que les comportements liés au somnambulisme puissent se produire au cours

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).

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,
- **Délire ou** 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 événements peuvent se produire après la première prise ou toute utilisation ultérieure de zopiclone. Le traitement par zopiclone doit être

d'une monothérapie par zopiclone aux doses thérapeutiques, la prise associée d'alcool et d'autres dépresseurs du système nerveux central semble augmenter le risque de tels comportements tout comme la prise de zopiclone à des doses supérieures à la dose maximale recommandée.

En raison du risque pour le patient et son entourage, l'arrêt de la zopiclone est recommandé chez les patients ayant eu des troubles liés au somnambulisme (voir rubriques 4.5 et 4.8).

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).

[...]

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 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 concernant la prise concomitante d'opioïdes

La prise concomitante de benzodiazépines et autres médicaments hypnotiques sédatifs, y compris la zopiclone et d'opioïdes peut entraîner 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, et le patient doit être étroitement suivi concernant les signes de dépression respiratoire et de sédation (voir rubrique 4.5).

[...]

Suicide - Dépression – Episode dépressif majeur

DÉPRESSION – ÉPISODE DÉPRESSIF MAJEUR

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.

[...]

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

[...]

Associations déconseillées

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.

[...]

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.

[...]

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

[...]

Opioïdes

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

Associations déconseillées

+ Alcool

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.

Associations faisant l'objet de précautions d'emploi

+ Rifampicine

Diminution des concentrations plasmatiques et de l'efficacité du zolpicon 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.

+ Morphiniques

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

[...]

+ Nelfinavir, ritonavir

Légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone

4.6. Grossesse et allaitement

Grossesse

+ 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.

[...]

+ Nelfinavir, inhibiteur de protéase boosté par ritonavir

Légère augmentation des effets sédatifs de la zopiclone.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène de la zopiclone. Les données cliniques sont insuffisantes à ce jour pour les expositions au 1er trimestre.

Par analogie avec des molécules apparentées (benzodiazépines) :

- une diminution des mouvements actifs fœtaux et de la variabilité du rythme cardiaque fœtal est possible en cas de prise de la zopiclone aux 2ème et/ou 3ème trimestres de grossesse à fortes doses.

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 mauvaise prise de poids. Ces signes sont réversibles, mais peuvent durer 1 à 3 semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. À doses élevées, une dépression respiratoire ou de s'apnées, et une hypothermie réversibles peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal 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, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser la zopiclone au cours de la grossesse quel qu'en soit le terme.

En fin de grossesse, s'il s'avère 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.

[...]

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 1er 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 2ème et/ou 3ème 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. À doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie peuvent apparaître chez le nouveau-né. Par ailleurs, un syndrome de sevrage néonatal 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 la 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 la zopiclone, éviter de prescrire des doses élevées et tenir compte, pour la surveillance du nouveau-né, des effets précédemment décrits.

[...]

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

Prévenir les conducteurs de véhicules et utilisateurs de machines du risque possible de somnolence.

Ce phénomène est accentué par la prise de boissons alcoolisées ou de médicaments contenant de l'alcool.

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.

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

La zopiclone peut influencer 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 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 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 apparaître sous zopiclone utilisée seule à dose thérapeutique.

De plus, ces phénomènes sont accentués par la prise concomitante d'alcool ou d'autres déprimeurs 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.

4.8 Effets indésirables

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

Affections psychiatriques

- Peu fréquent: agitation, cauchemars.
- Rare : modifications de la conscience, modifications de la libido, irritabilité, agressivité, agression, hallucinations.
- **Fréquence non connue** : troubles du comportement, idées délirantes, accès de colère, nervosité, 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.

4.8. Effets indésirables

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

Très fréquent ($\geq 1/10$) : fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$) : peu fréquent ($\geq 1/1000$, $< 1/100$) : rare ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$) : très rare ($< 1/10000$) : 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 : modifications de la conscience, modifications de la libido, irritabilité, agressivité, agression, hallucinations.

Des symptômes de type psychotique, comportement inapproprié et autres troubles du comportement sont possibles au cours de la prise de benzo-diazépines et **apparentée**.

Dans de rares cas, elles peuvent être importantes.

Ces symptômes sont plus susceptibles d'apparaître chez le sujet âgé et chez l'enfant.

[...]

Affections du système nerveux

- Fréquent: baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), dysgueusie.
- Peu fréquent: sensations ébrieuses, céphalées.
- Rare : amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose.
- Exceptionnellement : ataxie.

[...]

- **Fréquence indéterminée** : troubles du comportement, **délire ou idées délirantes**, accès de colère, nervosité, **comportements complexes du sommeil incluant** le 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 benzo-diazépines 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.

[...]

Affections du système nerveux

- Fréquent : baisse de la vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), dysgueusie.
- Peu fréquent : sensations ébrieuses, céphalées.
- Rare : amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose.

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

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

- **Rare : dyspnée.**
- **Fréquence indéterminée : dépression respiratoire.**

[...]