

MENTIONS LEGALES COMPLETES CUMULEES

IMOVANE Zopiclone

DENOMINATIONS

IMOVANE 3,75 mg, comprimé pelliculé.
IMOVANE 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable.

COMPOSITIONS QUALITATIVES ET QUANTITATIVES

IMOVANE 3,75 mg, comprimé pelliculé :

Zopiclone 3,75 mg.

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, amidon de blé, carboxyméthylamidon sodique (type A), stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171), macrogol 6000.

IMOVANE 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable :

Zopiclone 7,5 mg.

Excipients : Noyau : lactose monohydraté, hydrogénophosphate de calcium, amidon de blé, carboxyméthylamidon sodique de type A, stéarate de magnésium. *Pelliculage :* hypromellose, dioxyde de titane (E 171).

FORMES PHARMACEUTIQUES

Comprimé pelliculé et comprimé pelliculé sécable.

DONNEES CLINIQUES

Indications thérapeutiques :

Les indications sont limitées aux troubles sévères du sommeil dans les cas suivants :
- insomnie occasionnelle,
- insomnie transitoire.

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 aura lieu immédiatement avant le coucher. 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.

Sujet 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 (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Sujet insuffisant rénal : il est recommandé de commencer le traitement par 3,75 mg par jour (cf. propriétés pharmacocinétiques).

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

Durée :

Le traitement doit être aussi bref que possible, de quelques jours à 4 semaines, y compris la période de réduction de la posologie (cf. Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi).

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.

Coût du traitement journalier :

Pour une posologie de 3,75 mg par jour : 0,21 à 0,31 euro.

Pour une posologie de 7,5 mg par jour : 0,22 à 0,36 euro.

Contre-indications :

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

- hypersensibilité à la zopiclone 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,
- en cas d'hypersensibilité ou d'intolérance au gluten, en raison de la présence d'amidon de blé (gluten).

Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi :

Mises en garde :

En raison de la présence de lactose, ce médicament est contre-indiqué en cas de galactosémie congénitale, de syndrome de malabsorption du glucose et du galactose ou de déficit en lactase.

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,
- antécédents d'autres dépendances médicamenteuses ou non, y compris alcoolique,
- anxiété.

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. 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.

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.

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.

Pour diminuer ces risques, il est conseillé de prendre le médicament immédiatement avant le coucher (cf. Posologie et mode d'administration) et de se mettre dans les conditions les plus favorables pour une durée de sommeil ininterrompue de plusieurs 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 :

- aggravation de l'insomnie, 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.

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 (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

Chez des personnes âgées ou souffrant 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 (cf. Posologie et mode d'administration).

Ce phénomène n'a pas été observé en cas d'insuffisance rénale dans les études réalisées avec la zopiclone (cf. Propriétés pharmacocinétiques).

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.

Précautions d'emploi :

La plus grande prudence est recommandée en cas d'antécédents d'alcoolisme ou d'autres dépendances, médicamenteuses ou non (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions).

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 de traitement :

Elle doit être clairement énoncée au patient, en fonction du type de l'insomnie (cf. Posologie et mode d'administration).

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.

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.

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).

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 (cf. Posologie et mode d'administration et Mises en gardes).

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

Association déconseillée :

- 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. Éviter la prise de boissons alcoolisées et de médicaments contenant de l'alcool.

Associations à prendre en compte :

- Autres dépresseurs du système nerveux central : dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution autres que buprénorphine) ; antidépresseurs sédatifs (amitriptyline, doxépine, miansérine, mirtazapine, trimipramine) ; neuroleptiques ; barbituriques ; anxiolytiques ; autres hypnotiques ; antihistaminiques H1 sédatifs ; antihypertenseurs centraux ; baclofène ; thalidomide ; pizotifène.

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

De plus, pour les dérivés morphiniques (analgésiques, antitussifs et traitements de substitution), barbituriques : risque majoré de dépression respiratoire, pouvant être fatale en cas de surdosage.

- Buprénorphine :

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.

Grossesse et allaitement :

Grossesse :

Les données animales n'ont pas mis en évidence d'effet tératogène du zopiclone. Les données cliniques sont insuffisantes à ce jour pour les expositions au premier 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 du zopiclone aux 2^{ème} et/ou 3^{ème} 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 une à trois semaines en fonction de la demi-vie de la benzodiazépine prescrite. A doses élevées, une dépression respiratoire ou des apnées, et une hypothermie réversibles 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, il est préférable, par mesure de prudence, d'éviter d'utiliser le 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.

Allaitement :

L'utilisation de ce médicament pendant l'allaitement est déconseillée.

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. L'association avec d'autres médicaments sédatifs doit être déconseillée ou prise en compte en cas de conduite automobile ou d'utilisation de machines (cf. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions). Si la durée de sommeil est insuffisante, le risque d'altération de la vigilance est encore accru.

Effets indésirables :

Les effets indésirables sont en rapport avec la dose ingérée et la sensibilité individuelle du patient.

L'effet indésirable le plus souvent observé est une amertume buccale.

Effets indésirables neuro-psychiatriques (cf. rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) :

- Amnésie antérograde, qui peut survenir aux doses thérapeutiques, le risque augmentant proportionnellement à la dose,
- Troubles du comportement, modifications de la conscience, irritabilité, agressivité, agitation,
- Dépendance physique et psychique, même à doses thérapeutiques avec syndrome de sevrage ou de rebond à l'arrêt du traitement,
- Sensations ébrieuses, céphalées, exceptionnellement ataxie,
- Confusion, baisse de vigilance voire somnolence (particulièrement chez le sujet âgé), insomnie, cauchemars, tension,
- Modifications de la libido.

Effets indésirables cutanés :

- éruptions cutanées, prurit, urticaires superficielles ou profondes (angioedème).

Effets indésirables oculaires :

- diplopie.

Effets indésirables généraux :

- hypotonie musculaire, asthénie.

Effets indésirables digestifs :

- troubles gastro-intestinaux.

Anomalies biologiques :

- très rarement, augmentation des transaminases et/ou des phosphatases alcalines, pouvant exceptionnellement réaliser un tableau d'atteinte hépatique.

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 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 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.

PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES**Propriétés pharmacodynamiques :**

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.

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.

Métabolisme :

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 de 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.

PRESENTATIONS, NUMEROS D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE ET PRIXIMOVANE 3,75 mg, comprimé pelliculé :

- 360 524.1 : 5 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) – 1,57 euro – Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect.
- 360 525.8 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) – 2,91 euros – Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect.

IMOVANE 7,5 mg, comprimé pelliculé sécable :

- 328 498.9 : 5 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) – 1,78 euro – Remb. Séc. Soc. 65 %.
- 347 485.6 : 14 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) – 3,08 euros – Remb. Séc. Soc. 65 % - Collect.
- 327 420.6 : 20 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) – Collect.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.

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

EXPLOITANT

Sanofi-aventis france.

1-13, boulevard Romain Rolland – 75014 PARIS.

Tél : 01 57 63 23 23.

Information médicale et Pharmacovigilance : Tél. 0 800 394 000 – Fax :
01 57 62 06 62.

DATE DE REVISION

Novembre 2005/V4