

ZALEPLON (STARNOC^{MD})

Introduction

Le zaleplon (Starnoc^{MD}) est un hypnotique à courte durée d'action commercialisé au Canada depuis juin 2000 par la compagnie Servier. Il appartient à une nouvelle famille chimique non reliée par sa structure aux autres hypnotiques actuellement commercialisés. Le zaleplon n'est pas inscrit au formulaire du CHUQ ni à la liste des médicaments de la Régie de l'Assurance-Maladie du Québec.

Indications

L'indication pour l'utilisation du zaleplon approuvée au Canada est le traitement à court terme et le soulagement symptomatique de l'insomnie caractérisée par des difficultés d'endormissement⁽¹⁾.

Pharmacologie

Le zaleplon est un agent hypnotique et sédatif à courte durée d'action de la classe des pyrazolopyrimidines. Cette molécule fait partie d'une nouvelle famille chimique ayant été développée afin d'offrir un meilleur profil d'innocuité par rapport aux benzodiazépines. En effet, le zaleplon se lie sélectivement au récepteur oméga-1 du GABA_A (celui des benzodiazépines) contrairement au zopiclone (Imovane^{MD}) qui se lie près, mais non directement, du site de liaison du récepteur GABA_A.

Le zaleplon possède donc une structure chimique indépendante des benzodiazépines, des barbituriques ou autres médicaments à effet hypnotique connus^(2,3). En fait, seul le zolpidem (Ambien^{MD}) offre la même sélectivité au niveau du récepteur GABA_A mais par contre, il n'est disponible qu'aux États-Unis. Il reste toutefois à déterminer si cette sélectivité au niveau du sous-récepteur spécifique des benzodiazépines offre un avantage significatif au niveau clinique.

Pharmacocinétique

Le zaleplon démontre à toutes les doses une pharmacocinétique linéaire⁽⁴⁾. Son absorption est rapide et une réponse initiale est notée après 30 minutes⁽⁴⁾. Le pic de concentration plasmatique et la demi-vie d'élimination sont atteints dans l'espace d'une heure⁽⁴⁻⁶⁾. Il a une

biodisponibilité de 30 % en raison d'une biotransformation présystémique significative⁽⁴⁾. Lorsque le zaleplon est administré avec ou immédiatement après un repas copieux et riche en gras, son taux d'absorption est prolongé et ses effets peuvent être retardés même si l'aire sous la courbe et sa demi-vie restent inchangées⁽¹⁾.

Le zaleplon est lipophile, ayant un volume de distribution d'environ 1,4 L/Kg⁽⁴⁾. Sa liaison plasmatique aux protéines *in vitro* se situe approximativement à 60 %; toutefois, elle est indépendante de la concentration du zaleplon ce qui laisse supposer que la disposition du médicament ne devrait pas varier en fonction des fluctuations au niveau de sa liaison avec les protéines plasmatiques⁽¹⁾. Le zaleplon est également présent dans le lait maternel en faibles concentrations; toutefois sa demi-vie d'élimination dans le lait maternel est courte et ne diffère pas significativement de celle du plasma⁽⁷⁾. Le zaleplon est métabolisé principalement par le foie et subit un degré significatif de biotransformation présystémique ce qui explique la faible biodisponibilité de ce médicament⁽¹⁾. Le zaleplon est principalement métabolisé par l'enzyme aldéhyde oxydase en 5-oxo-zaleplon^(4,8). Un petit pourcentage de zaleplon est également métabolisé par le cytochrome CYP3A4 en deux métabolites oxydants (deséthylzaleplon et 5-oxo-deséthylzaleplon) étant par la suite métabolisés par glucuronidation sous forme conjuguée et éliminés ultérieurement dans l'urine⁽⁸⁾. Aucun métabolite du zaleplon n'est pharmacologiquement actif et moins de 1 % du zaleplon est excrété inchangé dans les urines⁽¹⁾. Suite à son administration orale, le zaleplon est éliminé rapidement, ayant une demi-vie moyenne d'une heure.

En général, les concentrations plasmatiques de zaleplon diminuent en dessous des niveaux détectables dans un délai de six heures après son administration⁽⁴⁾. Le zaleplon est principalement éliminé par voie rénale : 71 % de la dose est excrétée dans l'urine et 17 % est éliminée dans les selles⁽⁸⁾. L'excrétion biliaire du zaleplon est une voie mineure d'élimination⁽⁸⁾. Le tableau I résume les caractéristiques pharmacocinétiques du zaleplon.

Tableau I : Paramètres pharmacocinétiques

Biodisponibilité orale	30 %
Temps de demi-vie	1 heure
Pic plasmatique	1 heure
Liaison aux protéines plasmatiques	60 %
Volume de distribution	1,4 L/Kg
Métabolisme	Extensivement par le foie
Élimination	Reins: 71 %

Fécès: 17 %

Sommaire des études cliniques

L'efficacité hypnotique du zaleplon, administré à des doses de 5, 10 et 20 mg a été étudié à la fois chez des adultes et des patients âgés atteints d'insomnie chronique dans des études cliniques à court terme⁽⁹⁻¹⁶⁾. La plupart des études comparaient l'efficacité du zaleplon avec le placebo et aucune étude possédant une puissance statistique suffisante n'a encore comparé son efficacité avec celle des autres hypnotiques couramment prescrits. La principale mesure d'efficacité du zaleplon a été la mesure subjective du délai d'endormissement. La qualité du sommeil ainsi que son maintien (augmentation de la durée du sommeil et diminution du nombre de réveils) ont été également évalués.

1) Diminution du délai d'endormissement

Chez l'adulte, le délai d'endormissement a été significativement réduit par rapport au placebo avec le zaleplon à une dose de 5, 10 et 20 mg dans le cadre d'études se déroulant sur 3 à 5 semaines et une relation dose-réponse est observée⁽⁹⁻¹⁶⁾. Dans ces études, la latence du sommeil a été de 10 à 20 minutes inférieure à celle du placebo. Pour toute la durée des études cliniques, les doses de 10 et 20 mg de zaleplon ont donné des résultats constamment supérieurs au placebo pour diminuer le délai d'endormissement⁽⁹⁻¹⁶⁾.

2) Amélioration de la qualité du sommeil et de son maintien

La zaleplon n'améliore pas la qualité du sommeil peu importe la dose administrée selon la littérature scientifique actuelle⁽⁹⁻¹⁶⁾. Pour ce qui est du maintien du sommeil, le zaleplon à une dose de 5 et 10 mg ne l'améliore pas d'une façon significative par rapport au placebo dans les études cliniques⁽⁹⁻¹⁶⁾. Cependant, quant à l'effet d'une dose de 20 mg sur le maintien du sommeil, les résultats ne sont pas concluants. À cette dose, la durée du sommeil est augmentée d'une manière significative mais, par contre, aucun effet sur la diminution du nombre de réveils n'a été rapporté^(12,14).

3) Efficacité du zaleplon chez la personne âgée

Des personnes âgées atteintes d'insomnie ont été évaluées dans le cadre d'études de deux semaines comparant les effets du zaleplon 5 mg et 10 mg à ceux du placebo au moyen d'une mesure subjective du délai d'endormissement. L'effet du zaleplon 5 et 10 mg sur le délai d'endormissement a été supérieur au placebo d'une manière significative pour toute la durée des études. Cependant, le maintien

et la qualité du sommeil n'ont pas été significativement améliorés⁽¹⁷⁻¹⁹⁾.

Réactions indésirables et interactions

Le traitement avec le zaleplon à une dose de 5, 10 et 20 mg est généralement bien toléré chez l'adulte et chez la personne âgée. Les effets indésirables les plus couramment observés dans les études cliniques avec un traitement à court et à long terme avec le zaleplon sont associés au système nerveux central soient : des maux de tête (20-35 %), des étourdissements (9-15 %), de la somnolence (5 %) et de la fatigue (5 %). Des effets indésirables gastro-intestinaux tels que des nausées, dyspepsie et douleurs abdominales sont également rapportés⁽⁹⁻¹⁴⁾. L'incidence d'effets indésirables chez les personnes âgées est similaire à celle de la population générale^(17,18).

L'insomnie de rebond causée par l'arrêt de la prise de zaleplon a été évaluée par rapport aux niveaux de base jusqu'à trois nuits suivant l'arrêt du traitement^(9-14,17-18). Dans l'ensemble, l'insomnie de rebond semble se produire de façon limitée après l'administration du zaleplon en comparaison avec le placebo^(12,14,17). Celle-ci semble plus fréquemment notée à la dose maximale recommandée de zaleplon (20 mg) et seules quelques études laissent croire que l'insomnie de rebond serait fonction de la dose⁽¹²⁾. Le zaleplon ne semble pas causer de réaction de sevrage aux doses utilisées^(12,14).

Le zaleplon ne cause pas de tolérance lorsque administré sur une courte période de temps et cet effet n'a pas été observé dans les études cliniques s'étendant jusqu'à 5 semaines^(11,12,14,17,18). Il n'y a pas d'évidence de développement de tolérance aux effets hypnotiques du zaleplon à une dose de 5 et 10 mg au coucher selon les données préliminaires d'études à long terme (6 à 12 mois) chez la population adulte et les personnes âgées^(20,21). Le zaleplon est principalement métabolisé par l'enzyme aldéhyde oxydase et très peu de médicaments empruntent cette voie métabolique⁽²²⁾. Le zaleplon est également métabolisé à un degré moindre par le cytochrome CYP3A4 et on pourrait s'attendre à ce que les inhibiteurs et les inducteurs de cette enzyme affectent la clairance du zaleplon^(23,24). Les concentrations plasmatiques du zaleplon sont augmentées de 85 % avec la coadministration de la cimétidine et cet effet peut possiblement survenir avec les autres inhibiteurs puissants du cytochrome CYP3A4 tels que le ketoconazole et l'érythromycine^(23,24). Lorsque le zaleplon est administré en concomitance avec un de ces médicaments, il est conseillé de diminuer la dose de ce dernier à 5 mg. Inversement, un inducteur de cette enzyme tel que la rifampicine peut provoquer une baisse

importante des concentrations plasmatiques de zaleplon⁽²³⁾. Les interactions significatives sont regroupées au tableau II.

Tableau II: Interactions médicamenteuses⁽²²⁻²⁴⁾

Médicaments	Mécanisme d'action
Dépresseurs du SNC (alcool, antidépresseurs, antipsychotiques, anticonvulsivants)	Potentialisation de l'effet dépressif sur le SNC (effet pharmacologique additif possible)

Précautions et contre-indications

Le zaleplon est contre-indiqué chez les patients présentant une hypersensibilité connue au médicament ou à n'importe lequel de ses excipients. Les benzodiazépines et autres agents de type benzodiazépine devraient être administrés avec extrême prudence aux patients présentant des antécédents d'abus d'alcool ou de drogues. Le zaleplon, comme les autres hypnotiques, exerce un effet dépressif sur le système nerveux central et les patients doivent être avertis de ne pas se livrer à des activités dangereuses exigeant une grande vigilance mentale ou coordination motrice après avoir ingéré le médicament. Le zaleplon peut également produire des effets dépressifs supplémentaires lorsque associé à la prise d'autres médicaments ayant eux-mêmes un effet dépressif sur le système nerveux central. L'innocuité et l'efficacité de cette molécule n'ont pas encore été établies chez les moins de 18 ans et chez les femmes enceintes ou allaitant^(1,3).

L'absorption et l'élimination du zaleplon ne sont pas significativement influencées par l'âge; toutefois, une réduction de la dose est recommandée chez la population gériatrique parce que ceux-ci sont généralement plus sensibles aux effets des hypnotiques⁽²⁰⁾. Les paramètres pharmacocinétiques du zaleplon ne sont pas substantiellement modifiés par l'insuffisance rénale et aucun ajustement posologique n'est requis pour ces patients⁽²⁵⁾. Toutefois, la clairance du zaleplon est réduite chez les patients présentant une insuffisance hépatique⁽²⁶⁾. La dose de zaleplon doit être réduite en présence d'insuffisance hépatique légère à modérée étant donné que sa clairance orale peut être diminuée jusqu'à 87 % chez ces patients; l'utilisation du zaleplon chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère doit être évitée⁽²⁶⁾.

Posologie et administration

Le zaleplon doit être pris juste avant le coucher ou après que le patient soit allé au lit et qu'il ait éprouvé de la difficulté à s'endormir. Il doit alors disposer d'au moins quatre heures avant de devoir reprendre ses activités normales afin de diminuer le risque théorique de développer une amnésie antérograde. La prise de zaleplon pendant ou juste après un repas copieux et riche en gras ralentit son absorption et peut prolonger le délai d'endormissement. La dose recommandée de zaleplon chez l'adulte est de 10 mg au coucher. Une dose de 5 mg au coucher est recommandée pour la population gériatrique et chez les patients ayant une insuffisance

Médicaments	Mécanisme d'action
Inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, phénytoïne, carbamazépine, phénobarbital etc)	Interaction pharmacocinétique potentielle (diminution de l'efficacité du zaleplon)
Inhibiteurs du CYP3A4 (érythromycine, cimétidine, kétoconazole etc)	Interaction pharmacocinétique potentielle (augmentation de l'effet sédatif du zaleplon)

hépatique légère à modérée. Une diminution de la dose chez les insuffisants rénaux n'est pas nécessaire; toutefois le zaleplon n'a pas été suffisamment étudié chez les patients présentant une insuffisance rénale sévère. La posologie maximale est de 20 mg par nuit et cette dose doit être considérée chez les patients n'ayant pas répondu à des doses moins élevées de zaleplon^(1,3).

Généralement, le traitement avec hypnotique tel que le zaleplon ne devrait pas excéder 7 à 10 jours d'utilisation consécutive. La réévaluation complète du patient est recommandée si l'utilisation dure plus de 2 à 3 semaines consécutives. L'utilisation des hypnotiques devrait être limitée à l'insomnie qui, en dérégulant le sommeil, vient perturber le bon fonctionnement du patient dans sa journée⁽¹⁾.

Coût

Le zaleplon est disponible en capsules de 5 et 10 mg sous forme de plaquettes d'aluminium alvéolées. Le coût d'acquisition du médicament pour le pharmacien est de 1,07 \$ la capsule de 5 mg et de 1,31 \$ la capsule de 10 mg.

Place dans la thérapie

Le profil pharmacocinétique du zaleplon (courte demi-vie, absence de métabolites actifs) fait de ce médicament un choix de première ligne pour les patients ayant de la difficulté à s'endormir. Sa courte durée d'action et son absorption rapide permettent l'administration de ce médicament pour l'insomnie occasionnelle lorsque le patient dispose encore de quatre heures avant de devoir se lever. Toutefois, les données sur l'efficacité du zaleplon pour améliorer la qualité du sommeil et augmenter le temps total de sommeil sont limitées. Par ailleurs, des études avec une puissance adéquate sont requises pour comparer l'efficacité relative et l'innocuité du zaleplon avec celle des autres hypnotiques présentement sur le marché. La place réelle du zaleplon dans le traitement de l'insomnie reste encore à être déterminée; cependant le zaleplon s'avère une option intéressante à court terme pour les patients ayant de la difficulté à trouver le sommeil.

Conclusion

Le zaleplon est un hypnotique d'une nouvelle classe doté d'un profil pharmacologique et pharmacocinétique uniques ainsi qu'un profil d'innocuité favorable. L'expérience clinique et la réalisation d'études comparatives nous aideront à définir précisément la place de ce nouvel hypnotique dans le traitement de l'insomnie.

Préparé par : Frédéric Ouellet, B.Pharm., M. Sc. L'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ.

Révisé par : Arthur Pirès MD, FRCP (c) et par Esthel Rochefort B.Pharm, M.Sc.
Références :

1. Servier Canada Inc. Monographie de Starnoc^{MD}. Laval (Québec). 2000.
2. Dämgen K, Lüddens H. Zaleplon displays selectivity to recombinant GABA_A receptors different from zolpidem, zopiclone and benzodiazepines. *Neurosci Res Commun* 1999; 25(3): 139-48.
3. Beer B, Clody DE, Mangano R et al. A review of the preclinical development of zaleplon, a novel non-benzodiazepine hypnotic for the treatment of insomnia. *CNS Drug Rev* 1997; 3(3): 207-24.
4. Rosen AS, Fournier P, Darwish M et al. Zaleplon pharmacokinetics and absolute bioavailability. *Biopharm Drug Dispos* 1999; 20: 171-5.
5. Greenblatt DJ, Harmatz JS, von-Moltke LL et al. Comparative kinetics and dynamics of zaleplon, zolpidem and placebo. *Clin Pharmacol Ther* 1998; 64: 553-61.
6. Beer B, Ieni JR, Wu W-H et al. A placebo-controlled evaluation of single escalating doses of CL284, 846, a non-benzodiazepine hypnotic. *J Clin Pharmacol* 1994; 34: 335-44.
7. Darwish M, Martin PT, Cevallos WH et al. Rapid disappearance of zaleplon from breast milk after oral administration to lactating women. *J Clin Pharmacol* 1999; 39: 670-4.
8. Lee W-H, Amorusi P, DeMaio W et al. Metabolic disposition of radiolabeled zaleplon (CL-284846) in healthy male volunteers. *Wyeth-Ayerst*, 1998.
9. Walsh JK, Fry J, Erwin CW et al. Efficacy and tolerability of 14-day administration of zaleplon 5 mg and 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Clin Drug Invest* 1998; 16(5): 347-54.
10. Cluydts R. A 28-night evaluation of the efficacy, next-day effects and withdrawal potential of zaleplon and zolpidem in outpatients with primary insomnia. Minneapolis: McGraw-Hill Healthcare Information Group 2000: 14-24.
11. Walsh JK, Vogel GW, Scharf M et al. A five week, polysomnographic assessment of zaleplon 10 mg for the treatment of primary insomnia. *Sleep Med* 2000; 1: 41-9.
12. Elie R, Rütther E, Farr I et al. Sleep latency is shortened during 4 weeks of treatment with zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic. *J Clin Psychiatry* 1999; 60: 536-44.
13. Dietrich B, Farr I. Zaleplon: dose response evaluation in primary insomnia. *Sleep Research* 1995; 24A: 116.
14. Fry J, Scharf M, Mangano R et al. Zaleplon improves sleep without producing rebound effects in outpatients with insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 2000; 15: 141-52.
15. Elie R. Zaleplon is effective in reducing time to sleep onset. *Wyeth-Ayerst*, 1999.
16. Elie R. Zaleplon is effective in reducing time to sleep onset. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 Suppl 5: S-361.
17. Ancoli-Israel S, Walsh JK, Mangano RM et al. Zaleplon, a novel nonbenzodiazepine hypnotic, effectively treats insomnia in elderly patients without causing rebound effects. *J Clin Psychiatry* 1999; 1(4): 114-20.
18. Hedner J, Yaeche R, Emilien G et al. Zaleplon shortens subjective sleep latency and improves subjective sleep quality in elderly patients with insomnia. *Int J Geriatr Psychiatry*. 2000;15(8):704-12.
19. Hedner J, Emilien G, Salinas E. Improvement in sleep latency and sleep quality with zaleplon in elderly patients with primary insomnia. *J Sleep Res* 1998; 7 (suppl 2): 115.
20. Hedner, Mangano R. Zaleplon provides safe long-term treatment of insomnia in the elderly. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 Suppl 5: S-362.
21. Scharf M. The safety of long-term treatment of insomnia with zaleplon. *Eur Neuropsychopharmacol* 1999; 9 Suppl 5: S-360
22. Darwish M. Analysis of potential drug interactions with zaleplon. A compilation of recent zaleplon abstracts and posters. *Wyeth Ayerst*, 1999.
23. Darwish M. Overview of drug-interaction studies with zaleplon. *Sleep* 1999; 22 Suppl: S-280.
24. Darwish M. Analysis of potential drug interactions with zaleplon. *J Am Geriatr Soc* 1999; 47:S-62.
25. Wickland C, Patat A. The pharmacokinetics and safety of zaleplon in patients with renal impairment. *Sleep Research* 1999; 2 Suppl 1: 172.
26. Wickland C, Patat A. The safety and pharmacokinetics of zaleplon in hepatically impaired patients. *Sleep Research* 1999; 2 Suppl 1: 171.

L'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ.

** M. Ouellet était résident à L'Hôtel-Dieu de Québec du CHUQ au moment de la rédaction de ce bulletin.*

Toute reproduction, en tout ou en partie, de cette publication ne doit être faite que sous autorisation écrite du pharmacien coordonnateur du Centre d'information sur le médicament.