

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

Pr SANDOZ ZOPICLONE

Zopiclone

Comprimés dosés à 5,0 et à 7,5 mg

Hypnotique et sédatif

Sandoz Canada Inc.
145, Jules-Léger
Boucherville, QC
J4B 7K8

Date de révision : 7 avril 2017

Numéro de contrôle de la présentation : 203575

Tables des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES.....	12
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....	14
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	15
SURDOSAGE.....	16
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	17
CONSERVATION ET STABILITÉ	20
FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	20
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES	22
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	22
ESSAIS CLINIQUES.....	23
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE.....	24
TOXICOLOGIE.....	26
RÉFÉRENCES	33
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR.....	38

Pr Sandoz Zopiclone

Zopiclone

Comprimés dosés à 5,0 et à 7,5 mg

Hypnotique et sédatif

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme pharmaceutique / Teneur	Tous les ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimés de 5 mg et 7,5 mg	amidon de maïs, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydrogénophosphate de calcium, hydroxypropylméthyl cellulose, lactose, maltodextrine, polydextrose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et triacétylglycérol. Le comprimé à 7,5 mg contient aussi : laque d'aluminium bleu brillant F.C.F., laque d'aluminium carmin d'indigo, laque d'aluminium jaune de quinoléine.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les troubles du sommeil peuvent constituer la manifestation apparente d'un trouble physique et/ou psychiatrique. En conséquence, la décision d'entreprendre un traitement symptomatique de l'insomnie doit être prise seulement après une évaluation soignée du patient.

Sandoz Zopiclone (zopiclone) est indiqué pour le traitement de courte durée et le soulagement symptomatique de l'insomnie caractérisée par des difficultés d'endormissement, des réveils nocturnes fréquents et/ou un réveil précoce.

On ne doit généralement pas administrer Sandoz Zopiclone pendant plus de 7 à 10 jours consécutifs. L'emploi de ce médicament pendant plus de 2 ou 3 semaines consécutives nécessite une réévaluation complète du patient. Il convient de prescrire Sandoz Zopiclone pour des périodes de traitement de courte durée (7 à 10 jours) et il ne faut pas le prescrire en quantité supérieure à plus de 1 mois de traitement.

L'usage des hypnotiques doit être limité au traitement des cas d'insomnie qui perturbe les capacités fonctionnelles du patient pendant le jour.

Personnes âgées (> 65 ans)

Étant donné que certains des effets indésirables de la zopiclone peuvent être liés à la dose, il faut prescrire aux personnes âgées la plus petite dose faisant preuve d'efficacité. Une sédation profonde inappropriée peut entraîner des chutes ou d'autres accidents fâcheux (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de la zopiclone n'ayant pas été établies chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans, cet agent n'est pas indiqué dans cette population.

CONTRE-INDICATIONS

Sandoz Zopiclone est contre-indiqué chez les patients présentant :

- Une hypersensibilité connue au médicament ou à tout ingrédient entrant dans sa composition. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT.
- Une myasthénie grave.
- Une insuffisance hépatique grave.
- Une insuffisance respiratoire grave (p. ex. un syndrome grave d'apnée du sommeil).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- Les troubles du sommeil peuvent constituer la manifestation apparente d'un trouble physique et/ou psychiatrique. En conséquence, la décision d'entreprendre un traitement symptomatique de l'insomnie doit être prise seulement après une évaluation soignée du patient.
- Sandoz Zopiclone (zopiclone) doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont des antécédents de réactions paradoxales consécutives à l'ingestion d'alcool et/ou de sédatifs.
- L'emploi des benzodiazépines pendant la grossesse peut causer des anomalies fœtales (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Il faut aviser le patient de ne pas prendre la zopiclone s'il sait qu'il ne pourra pas dormir une nuit complète avant de reprendre ses activités normales, car le médicament n'aura pas eu le temps d'être éliminé de l'organisme.
- Conduite automobile et autres situations exigeant de la vigilance mentale :
Compte tenu des propriétés pharmacologiques et de l'effet dépressur de la zopiclone sur le système nerveux central (SNC), Sandoz Zopiclone peut perturber la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. On doit donc déconseiller aux patients qui reçoivent ce médicament de se livrer à des activités dangereuses exigeant une grande vigilance mentale, notamment la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Pour ces mêmes raisons, il faut déconseiller aux patients de prendre de l'alcool ou un dépressur du SNC en même temps que la zopiclone (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Généralités

Les benzodiazépines et les agents de type benzodiazépine doivent être utilisés avec extrême prudence chez les patients ayant des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Étant donné que certains des effets indésirables de la zopiclone peuvent être liés à la dose, il faut prescrire la plus petite dose faisant preuve d'efficacité, particulièrement aux personnes âgées. Une sédation profonde inappropriée peut entraîner des chutes ou d'autres accidents fâcheux chez les personnes âgées. L'utilisation de la dose efficace la plus faible est également compatible avec la prise en charge d'autres risques liés à la dose de zopiclone (voir ci-après : Amnésie, Comportements complexes associés au sommeil, Effets déprimeurs sur le SNC et risque d'affaiblissement des facultés du lendemain, et Toxicomanie, pharmacodépendance et sevrage).

Avant de prescrire un hypnotique, il convient d'identifier la cause de l'insomnie, si possible, et de traiter les facteurs sous-jacents. Un échec thérapeutique après 7 à 10 jours de traitement peut témoigner de l'existence d'un trouble psychiatrique primitif, d'une maladie organique, ou encore d'une erreur d'appréciation du sommeil.

L'aggravation de l'insomnie ou l'apparition de nouveaux troubles de la pensée ou du comportement peuvent provenir d'un trouble psychiatrique ou physique non diagnostiqué. On a également signalé ce genre de manifestations chez des patients qui prenaient des médicaments qui agissent sur les récepteurs des benzodiazépines.

Il faut utiliser Sandoz Zopiclone avec prudence chez les patients ayant des antécédents de réactions paradoxales consécutives à l'ingestion d'alcool ou de sédatifs.

Les comprimés Sandoz Zopiclone contiennent du lactose. Les personnes atteintes de cette maladie héréditaire rare qu'est l'intolérance au galactose (galactosémie ou malabsorption du glucose-galactose) ne doivent pas prendre les comprimés Sandoz Zopiclone.

Pouvoir carcinogène et pouvoir mutagène

Voir la section TOXICOLOGIE.

Toxicomanie, pharmacodépendance et sevrage

L'utilisation de sédatifs-hypnotiques comme Sandoz Zopiclone peut entraîner l'apparition d'une dépendance physique ou psychologique, ou encore une toxicomanie. Le risque de dépendance ou de toxicomanie augmente avec la dose et la durée du traitement, de même qu'avec la prise concomitante d'alcool ou d'autres agents psychotropes; il est également plus élevé chez les patients qui ont des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie, et chez ceux qui ont d'importants troubles de la personnalité. L'anxiété diurne qui peut survenir entre deux doses et l'anxiété réactionnelle sont susceptibles d'augmenter le risque de dépendance à la zopiclone chez les patients qui reçoivent ce médicament.

Si une dépendance physique s'est développée chez un patient, l'interruption brusque du traitement s'accompagnera de symptômes de sevrage.

Des symptômes de sevrage semblables à ceux qui sont observés avec l'emploi de barbituriques ou d'alcool (convulsions, tremblements, crampes abdominales et musculaires, vomissements, transpiration, dysphorie, troubles de la perception et insomnie) sont apparus après l'arrêt soudain d'un traitement par des benzodiazépines et des agents de type benzodiazépine, notamment la zopiclone. Les symptômes les plus graves sont habituellement associés à la prise de doses élevées et à un usage prolongé, mais il se peut que le patient ayant reçu des doses thérapeutiques pendant seulement 1 ou 2 semaines présente de tels symptômes, notamment une anxiété pendant le jour survenant pendant l'intervalle qui sépare 2 prises nocturnes.

En conséquence, chez les patients ayant pris ce médicament pendant plus de quelques semaines, on doit éviter l'arrêt soudain du traitement et on recommande de réduire les doses progressivement. La réduction progressive des doses est particulièrement importante chez les patients ayant des antécédents de convulsions (voir EFFETS INDÉSIRABLES, Symptômes de sevrage).

Comme dans le cas de tout hypnotique, il ne faut renouveler l'ordonnance que si le patient est sous surveillance médicale.

Il peut être utile, au moment de commencer le traitement, d'expliquer au patient que celui-ci sera de durée limitée, et de lui expliquer précisément de quelle façon la posologie sera graduellement réduite.

Tolérance

Si l'efficacité des autres hypnotiques peut diminuer quelque peu en cas d'utilisation répétée, aucune tolérance n'a été constatée avec la zopiclone chez des patients qui en ont reçu pendant une période pouvant aller jusqu'à quatre semaines.

Populations particulières

Sandoz Zopiclone doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, ou encore d'insuffisance pulmonaire chronique grave. On recommande d'ailleurs d'ajuster la posologie chez ces patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). On a signalé des cas de dépression respiratoire chez des patients dont la fonction respiratoire était compromise. Comme les hypnotiques ont la capacité de déprimer le tonus respiratoire, des précautions doivent être observées si Sandoz Zopiclone est prescrit à des patients souffrant d'insuffisance respiratoire.

La zopiclone est contre-indiquée chez les patients atteints de myasthénie grave, d'insuffisance hépatique grave ou d'insuffisance respiratoire grave (p. ex. en présence d'un syndrome grave d'apnée du sommeil; voir CONTRE-INDICATIONS).

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves

De rares cas d'œdème de Quincke intéressant la langue, la glotte ou le larynx ont été signalés après la prise d'une dose initiale ou de doses subséquentes de zopiclone ou d'autres sédatifshypnotiques. Certains patients ont également présenté des symptômes additionnels évocateurs de réaction anaphylactique, comme la dyspnée, la fermeture de la gorge ou des nausées et des vomissements. D'autres ont dû recevoir des soins médicaux d'urgence. L'œdème de Quincke peut entraîner une obstruction respiratoire lorsqu'il touche la gorge, la glotte ou le

larynx, situation qui peut s'avérer mortelle. Les patients victimes d'œdème de Quincke après la prise de Sandoz Zopiclone ne doivent plus utiliser ce médicament.

Neurologie

Conduite automobile et autres situations exigeant de la vigilance mentale

Compte tenu des propriétés pharmacologiques et de l'effet dépresseur de la zopiclone sur le SNC, ce médicament peut perturber la capacité à conduire un véhicule ou à utiliser des machines. On doit donc conseiller aux patients qui le reçoivent de ne pas se livrer à des activités dangereuses exigeant une grande vigilance mentale, notamment la conduite d'un véhicule ou l'utilisation de machines. Pour ces mêmes raisons, il faut leur déconseiller de prendre de l'alcool ou un dépresseur du SNC en même temps que la zopiclone (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Effets dépresseurs sur le SNC et risque d'affaiblissement des facultés du lendemain

Comme d'autres médicaments sédatifs/hypnotiques, Sandoz Zopiclone a des effets dépresseurs sur le SNC. Parce qu'il agit rapidement, Sandoz Zopiclone doit être pris juste avant d'aller au lit.

On doit déconseiller aux patients de se livrer à des activités dangereuses exigeant une grande vigilance mentale ou de la coordination motrice, comme la conduite d'un véhicule motorisé ou l'utilisation de machines, après la prise du médicament.

La capacité de s'adonner à de telles activités peut être perturbée le jour suivant la prise de Sandoz Zopiclone. Le risque d'une perturbation psychomotrice du lendemain, y compris la diminution de la capacité de conduire, augmente lorsque la zopiclone est prise au cours d'une nuit de sommeil incomplète, lors de la prise d'une dose supérieure à la dose recommandée et en cas d'administration concomitante d'autres dépresseurs du SNC ou d'autres médicaments qui augmentent la concentration de zopiclone dans le sang. Les patients doivent être avertis de ne pas prendre Sandoz Zopiclone en pareilles circonstances.

La dose efficace la plus faible pour le patient devrait être utilisée.

La zopiclone ne doit pas être prise avec de l'alcool ou d'autres hypnotiques sédatifs (y compris d'autres produits à base de zopiclone) au coucher ou au milieu de la nuit. Si l'utilisation concomitante d'un autre dépresseur du SNC ou d'un médicament qui augmente la concentration sanguine de zopiclone est cliniquement justifiée, des ajustements de la posologie de zopiclone peuvent être nécessaires.

Même si la zopiclone est prise comme indiqué, certains patients peuvent encore avoir une concentration sanguine de zopiclone suffisamment élevée pour ressentir un affaiblissement des facultés dans la matinée (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Information à transmettre aux patients concernant le risque d'affaiblissement des facultés du lendemain : Informez les patients que Sandoz Zopiclone peut causer un affaiblissement des facultés le lendemain et que ce risque augmente si les instructions posologiques ne sont pas suivies à la lettre. Informez les patients de ne pas conduire un véhicule ni se livrer à des activités dangereuses exigeant une grande vigilance avant de connaître la façon dont le médicament les

affecte le lendemain. Informez les patients qu'ils doivent attendre au moins 12 heures après la prise de Sandoz Zopiclone avant de conduire un véhicule ou de se livrer à d'autres activités nécessitant une grande vigilance mentale, même s'ils ont pris Sandoz Zopiclone selon les instructions et ne se sentent pas somnolents le matin; cela est particulièrement important pour les personnes âgées et les patients qui prennent la dose de 7,5 mg. Informez les patients que l'affaiblissement des facultés le lendemain peut être présent malgré un sentiment d'éveil complet.

Amnésie

On a signalé des cas d'amnésie antérograde plus ou moins graves suivant l'administration de doses thérapeutiques de benzodiazépines ou d'agents de type benzodiazépine. Ce phénomène est rarement observé avec la zopiclone. Une amnésie antérograde peut se produire, en particulier si le sommeil est interrompu ou que le patient tarde à se mettre au lit après la prise du médicament. L'amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose administrée; les personnes âgées seraient particulièrement à risque.

Chez les personnes qui prenaient des benzodiazépines, on a également signalé des cas d'amnésie globale passagère et d'« amnésie du voyageur », ces derniers étant survenus chez des personnes qui avaient pris ce genre de médicament pour s'endormir, souvent au milieu de la nuit, au cours d'un voyage. L'amnésie globale passagère et l'amnésie du voyageur sont imprévisibles et ne sont pas nécessairement associées à la dose administrée.

Pour réduire le risque d'amnésie antérograde, le patient doit veiller à prendre le médicament juste avant d'aller dormir. Il faut aviser le patient de ne pas prendre Sandoz Zopiclone s'il sait qu'il ne pourra pas dormir une nuit complète avant de reprendre ses activités normales, car le médicament n'aura pas eu le temps d'être éliminé de l'organisme.

Comportements complexes associés au sommeil

Divers comportements complexes associés au sommeil, comme la *conduite en état de sommeil* (c.-à-d. la conduite d'un véhicule par un sujet qui n'est pas encore complètement éveillé après la prise d'un sédatif-hypnotique et qui oubliera son geste) ont été signalés chez des patients qui avaient pris de la zopiclone. D'autres comportements potentiellement dangereux ont été signalés chez des patients qui ont quitté leur lit après avoir pris un sédatif-hypnotique et qui n'étaient pas encore totalement éveillés, notamment la préparation et la consommation d'aliments, l'utilisation du téléphone, le départ du domicile, etc. Comme dans les cas de conduite en état de sommeil, les patients ne se souviennent généralement pas de leurs gestes. Bien que des comportements complexes associés au sommeil puissent survenir chez des patients n'ayant reçu que de la zopiclone aux doses recommandées, la consommation concomitante d'alcool ou la prise d'autres dépresseurs du SNC en même temps que la prise de zopiclone semblent augmenter le risque que le patient ait de telles réactions, tout comme la prise d'une quantité de zopiclone supérieure à la dose recommandée.

Sandoz Zopiclone et l'alcool ne doivent pas être pris en même temps.

La zopiclone doit être utilisée avec prudence chez les patients qui prennent d'autres dépresseurs du SNC.

La prudence est de mise chez les patients qui ont des antécédents personnels ou familiaux de somnambulisme. Bien que des comportements complexes associés au sommeil aient été signalés chez des patients qui avaient des antécédents de somnambulisme comme chez d'autres qui n'en avaient pas, il est possible que certains patients prédisposés soient davantage susceptibles de présenter de tels comportements durant un traitement par Sandoz Zopiclone.

L'utilisation de Sandoz Zopiclone n'est pas recommandée chez les patients atteints d'autres troubles qui ont une incidence sur le sommeil et qui induisent de fréquents réveils (p. ex. apnée du sommeil, syndrome de mouvements périodiques des jambes, syndrome des jambes sans repos), car ces patients peuvent également être plus susceptibles d'avoir des comportements complexes associés au sommeil.

Le traitement par Sandoz Zopiclone doit être limité à de courtes périodes (voir INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Les patients doivent être avertis de ne pas dépasser la dose recommandée.

L'utilisation concomitante de zopiclone et d'inhibiteurs puissants du CYP3A4 commande la prudence (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

En raison des risques qu'ils présentent pour le patient lui-même et pour son entourage, on doit sérieusement songer à interrompre le traitement par Sandoz Zopiclone chez les patients qui signalent avoir eu des comportements complexes associés au sommeil.

Insomnie de rebond

L'interruption du traitement par un hypnotique peut donner lieu à un syndrome passager dans lequel les symptômes qui avaient commandé l'administration d'une benzodiazépine ou d'un agent de type benzodiazépine reviennent en force. Ce syndrome peut du reste être accompagné d'autres réactions, notamment de variations de l'humeur, d'anxiété et d'agitation.

Étant donné que ce phénomène est plus susceptible de se produire après une interruption brusque du traitement – en particulier si ce dernier a cours depuis longtemps –, on recommande de diminuer la posologie graduellement et d'informer le patient en conséquence (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il est important que le patient soit conscient de la possibilité d'insomnie de rebond; ainsi, lorsque le traitement sera interrompu, l'anxiété créée par l'anticipation de tels symptômes sera moins prononcée.

Psychiatrie

Troubles de la pensée et modifications comportementales psychotiques

On a signalé, quoique rarement, la survenue de troubles de la pensée et d'autres modifications du comportement chez des personnes qui prenaient des benzodiazépines ou des agents de type benzodiazépine, y compris la zopiclone (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Certaines de ces modifications peuvent être caractérisées par une diminution de l'inhibition et se manifester par un comportement agressif ou extraverti d'allure excessive, semblable à celui que l'on observe après la prise d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC (p. ex. les sédatifs/hypnotiques). Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on traite des patients ayant des antécédents de comportement violent ou de réactions inhabituelles suite à l'administration de sédatifs, dont l'alcool, les

benzodiazépines ou les agents de type benzodiazépine. Les modifications de comportement de nature psychotique signalées comprennent les comportements bizarres, l'énervement, l'agitation, l'irritabilité, les hallucinations, le délire, la colère, les cauchemars et la dépersonnalisation. Ces troubles du comportement associés à l'emploi de benzodiazépines ou d'agents de type benzodiazépine ont été signalés plus souvent lors d'une utilisation prolongée et/ou de doses élevées, mais peuvent survenir pendant un traitement de courte durée, un traitement d'entretien ou pendant la période de sevrage.

On peut rarement établir avec certitude les causes des troubles du comportement. Ces troubles peuvent en effet être imputables à une pharmacothérapie, survenir spontanément ou découler d'un trouble psychiatrique sous-jacent. Néanmoins, l'apparition de tout nouveau signe ou symptôme préoccupant de troubles du comportement exige une évaluation soignée et immédiate. Si tel est le cas, l'utilisation du médicament doit être interrompue. La survenue de telles réactions est plus probable chez les personnes âgées.

Fonction cognitive

Les benzodiazépines et les agents de type benzodiazépine affectent le rendement intellectuel, notamment la capacité de concentration, l'attention et la vigilance. Le risque de confusion est plus élevé chez les patients âgés et les patients présentant une atteinte cérébrale.

Anxiété et agitation

Des cas d'augmentation de l'anxiété et/ou de l'agitation diurne ont été observés chez des patients traités par la zopiclone. Cette manifestation peut être due à un sevrage interdose causé par la courte demi-vie d'élimination du médicament.

Dépression

Il faut utiliser Sandoz Zopiclone avec prudence chez les patients présentant des signes et des symptômes de dépression qui pourraient s'aggraver avec l'emploi d'agents hypnotiques. Les risques d'automutilation (p. ex. surdosage intentionnel) étant élevés chez les patients dépressifs, ceux-ci ne devraient avoir en leur possession que la plus petite quantité nécessaire de médicament.

Comme dans le cas des autres hypnotiques, la zopiclone ne constitue pas un traitement contre la dépression; au contraire, elle peut même en masquer les symptômes.

Fonction rénale

La zopiclone doit être administrée avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance rénale. On recommande d'ajuster la posologie en conséquence (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Peau

Les éruptions cutanées peuvent être le signe d'une hypersensibilité médicamenteuse. L'administration de zopiclone doit être interrompue si une éruption cutanée apparaît (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Populations et cas particuliers

Grossesse

L'emploi de la zopiclone durant la grossesse n'est pas recommandé.

L'emploi des benzodiazépines pendant la grossesse peut causer des anomalies fœtales. Les résultats de plusieurs études portent à croire que l'emploi des benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse occasionne une augmentation du risque de malformations congénitales.

On ne dispose pas de données suffisantes permettant d'établir l'innocuité de la zopiclone pendant la grossesse. C'est pourquoi l'utilisation de Sandoz Zopiclone pendant la grossesse n'est pas recommandée. Toute femme en âge de procréer à qui on prescrit Sandoz Zopiclone doit être avisée des risques possibles pour le fœtus et incitée à consulter son médecin afin de cesser le traitement si elle prévoit devenir enceinte ou pense être enceinte.

Pendant les dernières semaines de la grossesse, l'administration de benzodiazépines à des doses thérapeutiques a entraîné une dépression du SNC chez le nouveau-né attribuable à la distribution transplacentaire. On peut s'attendre à observer des effets semblables lors de l'utilisation de la zopiclone, étant donné ses effets pharmacologiques. Des effets tels qu'hypothermie, hypotonie et dépression respiratoire sont à prévoir chez le nouveau-né si la mère a reçu Sandoz Zopiclone au cours des trois derniers mois de la grossesse ou pendant le travail.

L'utilisation chronique d'agents sédatifs/hypnotiques en fin de grossesse peut créer une dépendance physique chez l'enfant et exposer le nouveau-né à des symptômes de sevrage pendant la période postnatale.

Allaitement

La zopiclone est excrétée dans le lait maternel, à des concentrations pouvant atteindre 50 % des taux plasmatiques. On ne dispose pas de données suffisantes sur la zopiclone pour évaluer son innocuité durant l'allaitement. Par conséquent, l'administration de Sandoz Zopiclone chez les mères qui allaitent n'est pas recommandée.

Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de la zopiclone chez l'enfant et l'adolescent âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies. Sandoz Zopiclone ne doit pas être prescrit aux enfants.

Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les patients âgés sont particulièrement vulnérables aux effets indésirables liés à la dose, tels que la somnolence, les étourdissements ou les troubles de la coordination. Une sédation excessive et inappropriée peut entraîner des chutes ou des accidents fâcheux. En conséquence, la dose de Sandoz Zopiclone ne doit pas dépasser 5 mg chez les personnes âgées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Personnes âgées). L'amnésie antérograde est un phénomène associé à la dose auquel les personnes âgées peuvent être particulièrement sensibles.

Surveillance et épreuves de laboratoire

On a signalé des cas isolés de résultats de tests anormaux quant aux paramètres suivants : augmentation des valeurs d'AST, d'ALT ou de phosphatase alcaline.

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

L'effet indésirable le plus fréquent associé à l'emploi de la zopiclone est une perturbation du goût (goût amer). La somnolence marquée et/ou les troubles de la coordination sont les manifestations d'une intolérance au médicament ou de l'administration de doses excessives.

Effets indésirables du médicament observés durant les essais cliniques

Les essais cliniques étant menés dans des conditions très particulières, il est possible que les taux d'effets indésirables observés dans ces conditions ne reflètent pas les taux observés en pratique. Par conséquent, ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements que les essais cliniques fournissent sur les effets indésirables d'un médicament sont utiles pour déterminer les événements indésirables associés aux médicaments, et pour en évaluer les taux approximatifs.

On a observé les effets indésirables suivants chez des patients prenant la zopiclone. On a mis en *italique* les effets observés plus souvent chez les patients prenant la zopiclone que chez les patients traités par un placebo quand le lien de cause à effet n'a pas pu être clairement établi.

Système nerveux central : *Somnolence, étourdissements, confusion, amnésie antérograde ou troubles de la mémoire, sensation ébrieuse, euphorie, cauchemars, agitation, anxiété ou nervosité, hostilité, dépression, diminution de la libido, perturbation de la libido, anomalies de la coordination, céphalées, hypotonie, tremblements, spasmes musculaires, paresthésie, troubles de l'élocution.*

Hallucinations, agressivité, irritabilité et chutes (chez des personnes âgées surtout).

Appareil cardiovasculaire : Palpitations.

Appareil digestif : *Goût amer, sécheresse buccale, langue saburrale, mauvaise haleine, nausées, vomissements, dyspepsie, diarrhée, constipation, anorexie ou augmentation de l'appétit.*

Troubles généraux et problèmes au point d'administration : *Asthénie, frissons, fatigue.*

Appareil respiratoire : Dyspnée.

Sens spéciaux : Amblyopie

Peau : Éruptions cutanées, taches sur la peau, transpiration, prurit. Les éruptions cutanées et le prurit peuvent être un signe d'hypersensibilité au médicament; le cas échéant, interrompre le traitement.

De très rares cas d'œdème de Quincke et/ou de réactions anaphylactiques ont été signalés.

Métabolisme et nutrition : Perte pondérale.

Appareil locomoteur : sensation de lourdeur dans les membres.

Épreuves de laboratoire : Des cas isolés de résultats anormaux des épreuves de laboratoire ont été observés. Ont ainsi été signalés de très rares cas d'augmentation légère ou modérée des transaminases sériques et/ou de la phosphatase alcaline sanguine.

Patients âgés : La fréquence des palpitations, des vomissements, de l'anorexie, de la sialorrhée, de la confusion, de l'agitation, de l'anxiété, des tremblements et de la transpiration tend à être plus élevée chez les patients âgés que chez les patients plus jeunes. L'amnésie antérograde est un phénomène associé à la dose auquel les personnes âgées peuvent être particulièrement sensibles.

Symptômes de sevrage : Des cas de syndrome de sevrage ont été signalés par suite de l'interruption du traitement par la zopiclone (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Toxicomanie, pharmacodépendance et sevrage). Les symptômes de sevrage sont variables et peuvent comprendre diverses manifestations telles qu'insomnie de rebond, douleur musculaire, anxiété, tremblements, transpiration, agitation, confusion, céphalées, palpitations, tachycardie, délire, cauchemars, hallucinations et irritabilité. Les symptômes suivants peuvent se produire dans les cas graves : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, sensation d'engourdissement et de picotement dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, hallucinations. Des convulsions peuvent avoir lieu dans de très rares cas.

Pharmacovigilance

Troubles psychiatriques : Agitation, délire, colère, comportements anormaux (possiblement associés à l'amnésie) et somnambulisme (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Comportements complexes associés au sommeil). De rares cas de syndrome de sevrage et de dépendance ont été signalés.

Troubles respiratoires : Dépression respiratoire.

Troubles du système nerveux : Ataxie, paresthésie (non associée au sevrage).

Troubles de la vue : Diplopie.

Troubles digestifs : Dyspepsie.

Troubles de l'appareil locomoteur et des tissus conjonctifs : Faiblesse musculaire.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Interactions médicamenteuses pouvant avoir des conséquences graves

La zopiclone peut entraîner des effets dépresseurs additifs sur le SNC si elle est administrée en concomitance avec des antihistaminiques sédatifs, des anticonvulsivants, des analgésiques narcotiques, des anesthésiques ou des médicaments psychotropes qui peuvent eux-mêmes produire une dépression du SNC.

L'apparition de tout nouveau signe ou symptôme comportementaux requiert une évaluation soignée et immédiate.

Aperçu

La probabilité d'interaction médicamenteuse causée par le déplacement d'un médicament lié est faible.

Interactions médicament-médicament

Alcool

On recommande d'éviter la consommation d'alcool pendant un traitement par Sandoz Zopiclone (voir la section MISES EN GARDE, Comportements somnambuliques complexes). La prise de Sandoz Zopiclone risque d'accroître l'effet dépresseur de l'alcool sur le SNC.

Dépresseurs du SNC

Sandoz Zopiclone peut entraîner des effets dépresseurs additifs sur le SNC s'il est administré en concomitance avec des antihistaminiques sédatifs, des anticonvulsivants, des analgésiques narcotiques, des anesthésiques ou des médicaments psychotropes, comme les antipsychotiques (neuroleptiques), les hypnotiques, les sédatifs-anxiolytiques, ainsi que les antidépresseurs qui peuvent eux-mêmes produire une dépression du SNC. Dans le cas des analgésiques narcotiques, l'euphorie peut également être plus prononcée, ce qui peut entraîner une augmentation de la dépendance psychologique.

Médicaments ayant un effet sur les enzymes du cytochrome P450

Étant donné que Sandoz Zopiclone est métabolisé par l'isoenzyme 3A4 (CYP3A4) du cytochrome P450 (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique et Métabolisme), l'administration concomitante de médicaments qui inhibent cette enzyme – comme l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole ou le ritonavir – peut faire augmenter la concentration plasmatique de zopiclone. Il peut donc être nécessaire de réduire la dose de Sandoz Zopiclone lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4. Réciproquement, la concentration plasmatique de Sandoz Zopiclone peut diminuer lors de l'administration concomitante d'un inducteur du CYP3A4 comme la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou le millepertuis. Il peut donc être nécessaire d'augmenter la dose de zopiclone lors de l'administration concomitante d'un inducteur du CYP3A4.

Les effets de l'érythromycine sur la pharmacocinétique de la zopiclone ont été étudiés chez 10 sujets en bonne santé, ce qui a permis de constater que l'ASC de la zopiclone augmente de 80 %

en présence d'érythromycine. Les effets hypnotiques du médicament peuvent donc être plus prononcés lors de l'administration concomitante d'érythromycine.

Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi d'interactions avec les aliments.

Interactions médicament-herbes médicinales

On n'a pas établi d'interactions avec les herbes médicinales.

Interactions médicament-mode de vie

La consommation concomitante d'alcool pendant le traitement n'est pas recommandée, car la zopiclone peut entraîner des effets déprimeurs additifs sur le SNC (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Comportements complexes associés au sommeil).

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Dose recommandée et ajustement posologique

Utilisez la dose efficace la plus faible de Sandoz Zopiclone pour le patient.

Un traitement par Sandoz Zopiclone (zopiclone) ne devrait généralement pas durer plus de 7 à 10 jours consécutifs. L'emploi de ce médicament pendant plus de 2 ou 3 semaines de suite exige une réévaluation complète du patient.

Ce médicament doit être administré immédiatement avant le coucher.

Posologie chez l'adulte

La dose initiale recommandée est de 3,75 mg (un demi-comprimé de 7,5 mg). La dose peut ensuite être portée à 5 mg, puis à 7,5 mg si cela est indiqué sur le plan clinique. Chez certains patients, les doses plus élevées se traduisent par des concentrations sanguines de zopiclone suffisamment élevées dans la matinée pour nuire à la capacité de conduire un véhicule et d'effectuer d'autres activités qui nécessitent une grande vigilance (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets déprimeurs sur le SNC et risque d'affaiblissement des facultés du lendemain).

La dose ne doit pas dépasser 7,5 mg (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Patients âgés (≥ 65 ans)

Chez le patient âgé et/ou affaibli, la dose initiale recommandée est de 3,75 mg (un demi-comprimé de 7,5 mg), administrée au coucher. On peut augmenter la dose à 5,0 mg si l'administration de la dose initiale ne permet pas d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

Patients atteints d'insuffisance hépatique

La dose recommandée est de 3,75 mg (un demi-comprimé de 7,5 mg), mais elle peut varier suivant l'acceptabilité et l'efficacité du traitement. Si cela est indiqué sur le plan clinique, on peut administrer 5 mg de zopiclone, à condition de le faire avec prudence.

Sandoz Zopiclone (zopiclone) est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique grave (voir CONTRE-INDICATIONS).

Patients atteints d'insuffisance rénale

Bien qu'on n'ait pas observé d'accumulation de zopiclone ou de ses métabolites chez les personnes atteintes d'insuffisance rénale, on recommande de commencer le traitement à la dose de 3,75 mg (un demi-comprimé de 7,5 mg) chez les patients qui présentent un dysfonctionnement rénal. Si cela est indiqué sur le plan clinique, on peut administrer 5 mg de zopiclone, à condition de le faire avec prudence.

Patients atteints d'insuffisance respiratoire chronique

La dose recommandée est de 3,75 mg (un demi-comprimé de 7,5 mg), mais peut varier suivant l'acceptabilité et l'efficacité du traitement. Dans certains cas, on peut administrer une dose allant jusqu'à 7,5 mg, à condition de le faire avec prudence.

La zopiclone est contre-indiquée chez les patients présentant une insuffisance respiratoire grave, p. ex. les patients atteints d'un syndrome grave d'apnée du sommeil (voir CONTREINDICATIONS).

Emploi avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4

Une dose initiale de 3,75 mg (un demi-comprimé de 7,5 mg) au coucher est recommandée (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si cela est indiqué sur le plan clinique, une dose de 5 mg peut être utilisée avec prudence dans les cas appropriés.

Emploi avec des dépresseurs du SNC

Un ajustement de la posologie peut être nécessaire lorsque Sandoz Zopiclone est associé à d'autres dépresseurs du SNC en raison d'effets potentiellement additifs (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Enfants (< 18 ans)

Sandoz Zopiclone (zopiclone) n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

SURDOSAGE

Signes et symptômes

Le surdosage se manifeste généralement par une dépression du système nerveux central de degré variable, allant de la somnolence au coma, dépendamment de la quantité ingérée. Dans les cas légers, les symptômes comprennent la somnolence, la confusion et la léthargie; dans les cas plus graves, on peut observer de l'ataxie, de l'hypotonie, une hypotension, une méthémoglobinémie, une dépression respiratoire ainsi que le coma. Le surdosage ne devrait pas menacer le pronostic vital, à moins que la victime n'ait également pris d'autres dépresseurs du SNC ou encore de l'alcool.

D'autres facteurs de risque, comme la présence d'une maladie concomitante ou le mauvais état de santé général du patient, peuvent contribuer à accentuer la gravité du surdosage et, dans de très rares cas, entraîner le décès.

Les effets le plus souvent signalés à la suite de cas de surdosage volontaire ou accidentel comportant la prise de doses de zopiclone atteignant 340 mg étaient les suivants : prolongation du sommeil, somnolence, léthargie et ataxie.

Traitement recommandé

On recommande d'administrer un traitement de soutien symptomatique dans un cadre clinique approprié, et de porter une attention particulière aux fonctions respiratoire et cardiovasculaire du patient. Le lavage gastrique ou l'administration de charbon activé ne sont utiles que s'ils ont lieu peu de temps après l'ingestion.

L'hémodialyse n'est pas utile, car le volume de distribution de la zopiclone est trop élevé. Le flumazénil peut être un antidote efficace, mais il peut contribuer à l'apparition de symptômes neurologiques (agitation, anxiété, convulsions et labilité émotionnelle). Au besoin, administrer des liquides par voie intraveineuse.

Centre antipoison

Comme dans tous les cas de surdosage, on doit envisager la possibilité que la victime ait ingéré plusieurs médicaments. Au besoin, le médecin peut s'adresser au Centre antipoison de sa région pour obtenir les renseignements récents sur le traitement des cas de surdosage intéressant les médicaments hypnotiques.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, il faut communiquer avec le centre antipoison de sa région.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

La zopiclone, un dérivé de la cyclopyrrolone, est un hypnotique à courte durée d'action. La zopiclone est non liée par sa structure aux autres hypnotiques existants. Toutefois, le profil pharmacologique de la zopiclone est semblable à celui des benzodiazépines.

Sur le plan pharmacologique, la zopiclone est dotée de propriétés hypnotique, sédatif, anxiolytique, anticonvulsivante et myorelaxante. Ces effets sont liés à son action agoniste spécifique à l'endroit du récepteur GABA-A, complexe macromoléculaire qui module l'ouverture du canal ionique chlorure.

Pharmacodynamie

Dans le cadre d'études en laboratoire de sommeil d'une durée de 1 à 21 jours menées chez l'humain, la zopiclone a réduit le délai d'endormissement, augmenté la durée du sommeil et diminué le nombre de réveils nocturnes. La zopiclone a retardé le début du sommeil paradoxal, sans pour autant en réduire la durée totale de façon constante. La durée du stade 1 du sommeil a diminué, alors que celle du stade 2 a augmenté. Dans la plupart des études, on a observé que la durée des stades 3 et 4 du sommeil tendait à augmenter, mais on a également vu des cas ne présentant aucun changement, ou encore affichant une diminution. Les effets de la zopiclone sur les stades 3 et 4 du sommeil diffèrent de ceux des benzodiazépines, qui ont plutôt tendance à

supprimer le sommeil à ondes lentes. La signification clinique de cette observation demeure inconnue.

Lors de l'administration de médicaments hypnotiques, il se peut que la demi-vie de distribution alpha ($t_{1/2\alpha}$) et la demi-vie d'élimination bêta ($t_{1/2\beta}$) de l'hypnotique administré et de ses métabolites actifs influencent la durée de l'effet soporifique et le profil d'effets indésirables de ce médicament. Lorsque ces demi-vies sont longues, le médicament ou ses métabolites peuvent s'accumuler pendant les périodes de prise du médicament au coucher et occasionner une altération du fonctionnement cognitif et moteur pendant les heures de réveil.

Si les demi-vies sont courtes, le médicament et ses métabolites seront éliminés avant la prise de la prochaine dose. Ainsi, les effets résiduels liés à la sédation et à la dépression du SNC devraient être minimales, voire nuls. Si la demi-vie d'élimination du médicament est très courte, il se peut qu'une carence relative (au niveau des sites récepteurs) se manifeste à un moment donné pendant la période qui sépare 2 prises nocturnes. Cette séquence d'événements peut expliquer les 2 constatations cliniques suivantes, observées après plusieurs semaines de traitement nocturne (prise régulière au coucher) par des benzodiazépines ou des hypnotiques de type benzodiazépine à élimination rapide : 1) augmentation des réveils au cours du dernier tiers de la nuit; et 2) accentuation de l'anxiété pendant le jour (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pendant les longues périodes d'emploi régulier au coucher, une tolérance ou une adaptation pharmacodynamiques à certains des effets des benzodiazépines ou des hypnotiques de type benzodiazépine peut survenir. Toutefois, d'après les résultats de 2 études menées en laboratoire de sommeil auxquelles participaient 17 patients, l'administration de zopiclone pendant plus de quatre semaines n'a pas entraîné de tolérance.

Insomnie de rebond

Après l'arrêt du traitement par la zopiclone, certaines manifestations d'insomnie de rebond ont été observées au cours d'essais menés en laboratoire de sommeil et dans le cadre d'études cliniques (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Le traitement par la zopiclone a été associé à des effets résiduels liés à la dose (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).

Pharmacocinétique

Absorption : La zopiclone est absorbée rapidement et efficacement. Sa biodisponibilité est supérieure à 75 %, ce qui indique qu'elle ne subit à peu près pas d'effet de premier passage. Après l'administration de doses de 3,75 mg et de 7,5 mg, les concentrations plasmatiques maximales (de 30 ng/mL et 60 ng/mL respectivement) sont atteintes en moins de 2 heures. L'absorption est semblable chez l'homme et chez la femme.

L'administration répétée d'une dose de 7,5 mg/jour par voie orale pendant 14 jours n'a pas modifié les caractéristiques pharmacocinétiques de la zopiclone et n'a pas entraîné d'accumulation.

Distribution : La zopiclone est rapidement distribuée à partir du compartiment vasculaire (demi-vie de distribution [$t_{1/2\alpha}$] : 1,2 heure) et la demi-vie d'élimination est d'environ 5 heures (3,8 - 6,5

heures). La zopiclone se lie aux protéines plasmatiques dans une faible proportion (environ 45 % pour des concentrations sériques se situant entre 25 et 100 ng/mL) et suivant un mode non saturable. Le risque d'interaction médicamenteuse causé par le déplacement d'un médicament lié aux protéines plasmatiques est faible. Le volume de distribution de la zopiclone est de 91,8 à 104,6 litres.

Métabolisme : La zopiclone est largement métabolisée par 3 voies principales; seulement 4 % à 5 % du médicament est excrété tel quel dans l'urine.

Une étude *in vitro* indique que les deux métabolites de la zopiclone sont principalement formés par l'isoforme CYP3A4 du cytochrome P450, et que le CYP2C8 contribue également à la formation de la N-desméthylzopiclone.

Les principaux métabolites de la zopiclone sont le dérivé N-oxydé (environ 12 %), qui est doté d'une faible activité pharmacologique chez l'animal, et le métabolite N-déméthylé (environ 16 %), pharmacologiquement inactif.

D'après les données relatives aux urines, la demi-vie apparente de ces métabolites est d'environ 4,5 et 7,4 heures, respectivement. Les 2 métabolites sont excrétés par voie rénale.

D'autres métabolites, produits par décarboxylation oxydative, sont partiellement éliminés par les poumons sous forme de dioxyde de carbone. Chez l'animal, l'administration de zopiclone n'a pas entraîné d'élévation du taux d'enzymes hépatiques microsomiales.

Excrétion : Des études sur l'excrétion, menées avec de la zopiclone marquée au carbone-14, ont montré que plus de 90 % de la dose administrée étaient excrétés dans un délai de 5 jours, 75 % étant éliminés dans les urines et 16 % dans les fèces.

La zopiclone est principalement éliminée par voie métabolique, comme en témoigne le fait que la clairance rénale de zopiclone inchangée (moyenne de 8,4 mL/min) est faible par comparaison avec la clairance plasmatique (232 mL/min).

Populations et cas particuliers

Sujets âgés : La biodisponibilité absolue de la zopiclone était plus élevée chez le patient âgé (94 % par rapport à 77 % chez le patient jeune) et la demi-vie d'élimination était plus longue (environ 7 heures). Aucune accumulation n'a été observée par suite de l'administration répétée.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : La demi-vie d'élimination était substantiellement plus longue (11,9 heures) chez ces patients et les concentrations plasmatiques culminaient plus tard (3,5 heures). Par conséquent, on recommande d'administrer de plus faibles doses chez ce type de patients (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chez les cirrhotiques, la clairance plasmatique de la zopiclone est réduite d'environ 40 %, en raison de la diminution du processus de déméthylation. La posologie doit donc être ajustée en conséquence chez ces patients.

Patients atteints d'insuffisance rénale légère ou modérée : L'insuffisance rénale n'a pas affecté la pharmacocinétique de la zopiclone. Aucune accumulation de zopiclone ou de ses métabolites n'a été observée après administration prolongée du médicament chez des insuffisants rénaux.

La zopiclone est dialysable, mais en raison de l'ampleur du volume de distribution de cet agent, l'hémodialyse n'est pas utile pour le traitement du surdosage (voir également SURDOSAGE). L'hémodialyse ne semble en effet pas augmenter la clairance plasmatique du médicament.

Femmes qui allaitent : La concentration de zopiclone dans le lait maternel suivait la concentration plasmatique, mais elle était environ deux fois moins élevée (voir MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Allaitement).

Enfants : Aucune donnée disponible.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver dans un endroit sec, à la température ambiante (entre 15°C et 30°C) et à l'abri de la lumière.

Garder dans un lieu sûr, hors de la portée des enfants.

FORMES PHARMACEUTIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Comprimés de 5,0 mg de Sandoz Zopiclone (zopiclone) : chaque comprimé est blanc, rond, biconvexe et pelliculé, et porte l'inscription en creux « RXP » d'un côté et « 5 » de l'autre; il contient 5,0 mg de zopiclone. Offerts en flacons contenant 100 comprimés.

Comprimés de 7,5 mg de Sandoz Zopiclone (zopiclone) : chaque comprimé est bleu, ovale et pelliculé, et porte l'inscription en creux « RXP 7.5 » d'un côté et une rainure de séparation de l'autre; il contient 7,5 mg de zopiclone. Offerts en flacons contenant 100 ou 500 comprimés.

Composition

Comprimés Sandoz Zopiclone (zopiclone) à 5,0 mg : Chaque comprimé contient 5,0 mg de zopiclone ainsi que les **ingrédients non médicinaux suivants (en ordre alphabétique) :** amidon de maïs, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, hydroxypropylméthyl cellulose, lactose monohydraté, maltodextrine, polydextrose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et triacétylglycérol.

Comprimés Sandoz Zopiclone (zopiclone) à 7,5 mg : Chaque comprimé contient 7,5 mg de zopiclone ainsi que les **ingrédients non médicinaux suivants (en ordre alphabétique) :** amidon de maïs, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydrogénophosphate de calcium, hydroxypropylméthyl cellulose, lactose, laque d'aluminium bleu brillant F.C.F., laque d'aluminium carmin d'indigo, laque d'aluminium jaune de quinoléine, maltodextrine, polydextrose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et triacétylglycérol.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

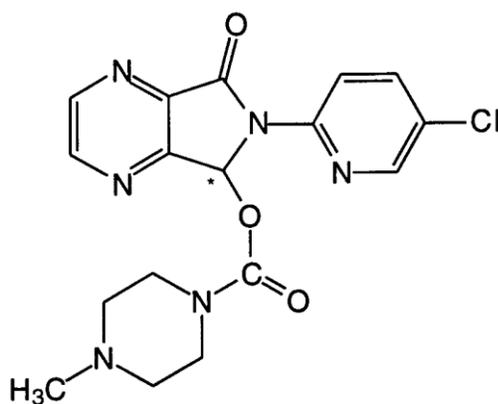
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

Substance médicamenteuse

Dénomination commune : zopiclone

Dénomination systématique : (5*R,S*)-6-(5-Chloropyridin-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*pyrrolo[3,4-*b*]pyrazin-5-yl-4-méthylpipérazine-1-carboxylate

Formule développée :



Formule et
masse moléculaire :

C₁₇H₁₇ClN₆O₃; 388,82 g/mol

Description :

Poudre blanche ou légèrement jaunâtre

pKa :

6.70

pH :

7.94 dans une solution aqueuse 0.05%

Solubilité:

entièrement soluble dans le chlorure de méthylène et le chloroforme, légèrement soluble dans l'acétone et quasi insoluble dans l'eau et dans l'alcool. Soluble dans les acides minéraux dilués.

Point de fusion:

178 °C

ESSAIS CLINIQUES

Études de biodisponibilité comparatives

Une étude récente a comparé la biodisponibilité des comprimés Sandoz Zopiclone (zopiclone) à 7,5 mg (Sandoz Canada Inc.) avec celle des comprimés Imovane à 7,5 mg (sanofi-aventis), le produit de référence canadien, chez des sujets à jeun ayant reçu une dose unique des composés.

Parmi les 24 hommes volontaires en bonne santé admis dans cette étude croisée, un sujet n'a pas terminé l'étude, aussi les analyses pharmacocinétique et statistique ont-elles été effectuées avec les données recueillies chez les 23 autres sujets. Le tableau 1 ci-dessous présente la biodisponibilité relative des comprimés de zopiclone à 7,5 mg Sandoz Zopiclone (fabriqués par Sandoz Canada Inc.) et Imovane (fabriqués par sanofi-aventis).

Tableau 1 Biodisponibilité comparative des comprimés de zopiclone à 7,5 mg de Sandoz Canada Inc (Sandoz Zopiclone) et de sanofi-aventis (Imovane) observée chez des sujets à jeun ayant reçu une dose unique des composés

Zopiclone (7,5 mg) À partir de données mesurées Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)

Paramètre	Sandoz Zopiclone	Référence [†] Imovane	Rapport des moyennes (%)	IC _{90%}
ASC _T (ng.h/ml)	410,99 425,5 (28,9)	382,79 396,6 (28,2)	107,5*	(102,0-113,3)
ASC _I (ng.h/ml)	431,61 447,5 (29,7)	402,16 417,9 (29,3)	107,5*	(101,8-113,5)
C _{max} (ng/ml)	65,23 70,12 (42,6)	62,16 65,30 (36,4)	104,9*	(95,2-115,7)
T _{max} * (h)	1,471 (89,5)	1,417 (73,4)		
T _{1/2} ** (h)	5,637 (11,3)	5,675 (12,8)		

* Sandoz Zopiclone est fabriqué par Sandoz Canada Inc.

† Imovane ® est fabriqué par sanofi-aventis Canada Inc.

* Les résultats après correction tenant compte du contenu mesuré indiquaient des tendances similaires.

** Les paramètres T_{MAX} et T_{1/2} sont exprimés en moyenne arithmétique (% du coefficient de variation).

Conclusion :

Les limites de l'intervalle de confiance à 90 % du logarithme naturel des paramètres ASC_T et C_{max} de la zopiclone se situent, avant comme après correction en fonction du contenu mesuré, à

l'intérieur de l'intervalle acceptable de 80 % à 125 % établi par la la DPT. D'après ces résultats, les comprimés de zopiclone à 7,5 mg de Sandoz Canada Inc. (Sandoz Zopiclone) sont bioéquivalents à ceux de sanofi-aventis (Imovane) en doses uniques chez des sujets à jeun.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

La zopiclone, un dérivé de la cyclopyrrolone, est un agent hypnotique dont la structure chimique est nouvelle. Cependant, l'évaluation des propriétés pharmacologiques de ce médicament et de ses effets sur le comportement montre que ses effets sont semblables à ceux des benzodiazépines.

1. Activité sur le SNC

Chez la souris et le rat, la zopiclone a un effet antagoniste sur les convulsions provoquées chimiquement ou par des électrochocs. Alors qu'elle agit de façon marquée sur les convulsions modulées par le GABA, la zopiclone est relativement inefficace dans les cas où l'inhibition de l'activité synaptique est assurée par la glycine, un autre acide aminé inhibiteur.

La zopiclone exerce aussi une activité myorelaxante. Elle inhibe en effet le réflexe de préhension chez la souris, réduit la capacité qu'ont la souris et le rat à rester en équilibre respectivement sur une tige tournante ou sur un plan incliné, relâche les pattes arrière des chats normaux et bloque les réflexes polysynaptiques chez le chat sous anesthésie au chloralose.

La zopiclone exerce de plus une activité antiagressive; elle inhibe en effet le comportement combatif provoqué par un choc électrique appliqué sur les pattes chez la souris et le comportement agressif provoqué par une lésion septale chez le rat.

Dans une situation « conflictuelle », le médicament a augmenté l'auto-administration de nourriture, malgré la punition accompagnant ce geste, ce qui indique une activité anxiolytique. La suppression de la réponse non punie, indiquant une sédation non spécifique, s'est manifestée seulement à fortes doses.

La zopiclone n'entraîne pas de perte du réflexe de redressement chez la souris normale, mais elle potentialise la narcose provoquée par l'hexobarbital ou l'éthanol.

Au cours d'une expérience où des rats ont été entraînés à faire la distinction entre la zopiclone et une solution saline, les animaux ayant réussi cette épreuve ont appuyé sur le même levier avec diverses benzodiazépines et le pentobarbital qu'avec la zopiclone. Le fait donc que benzodiazépines et barbiturique ont pu être substitués à la zopiclone indique que cette dernière appartient à la même classe de médicaments.

Les DE₅₀ pour obtenir un effet anticonvulsivant ou pour permettre le dressage étant semblables chez les animaux non traités et chez les animaux traités, il s'ensuit qu'il ne se développe pas de tolérance aux effets provoqués par la zopiclone sur le comportement.

2. Études de liaison aux récepteurs

Chez le rat, la zopiclone a une affinité spécifique élevée pour les sites de liaison des benzodiazépines de plusieurs régions cérébrales. Le médicament peut inhiber la liaison de

benzodiazépines tritiées, mais peut lui-même marquer les sites reconnus et par les agonistes des benzodiazépines, et par le Ro 15-1788, un antagoniste des benzodiazépines. La zopiclone ne reconnaît pas les récepteurs périphériques des benzodiazépines et n'a pas d'affinité pour les récepteurs sérotoninergiques, GABAergiques, α_1 et α_2 -adrénergiques ainsi que dopaminergiques.

L'interaction de la zopiclone avec le complexe récepteur BDZ/récepteur GABA/canal ionique chlorure diffère quelque peu de celle des benzodiazépines; en effet, alors que la zopiclone diminue la concentration de GMPc au niveau du cervelet chez le rat, sa liaison n'est pas favorisée par le GABA ou les ions chlorure.

3. Accoutumance

Chez des macaques rhésus accoutumés au barbital, la zopiclone a enrayé les symptômes de sevrage qui étaient apparus à l'arrêt de l'administration. Une suppression partielle et complète a été observée à des doses de 4 et 16 mg/kg, respectivement.

La zopiclone administrée à des singes à raison de 16 mg/kg/jour pendant 28 jours a déclenché des symptômes de sevrage d'intensité modérée. Les symptômes les plus intenses, apparus 3 ou 4 jours après l'arrêt du traitement, incluaient l'hyperirritabilité, l'agitation, les tremblements et une certaine perte de poids. L'administration d'une dose plus élevée pendant 2 semaines a provoqué, à l'arrêt du traitement, des symptômes analogues sans déclencher de convulsions.

Dans un essai d'auto-administration intraveineuse et intragastrique de zopiclone chez des singes, on a observé qu'après substitution d'une solution saline au médicament, le taux d'auto-administration chutait rapidement.

4. Effets cardiovasculaires et respiratoires

Les effets de la zopiclone sur la respiration et sur plusieurs paramètres cardiovasculaires ont été évalués chez des chats, des chiens, des lapins et des singes conscients ou sous anesthésie. Dans la plupart des études, le produit a été administré par voie intraveineuse.

De façon générale, on a observé une diminution dose-dépendante de la respiration et de la tension artérielle, alors que la fréquence cardiaque et l'ÉCG n'ont été que peu modifiés. La zopiclone a davantage perturbé les mécanismes centraux du contrôle de la respiration que les mécanismes de régulation cardiovasculaire.

5. Étude des interactions médicamenteuses

La zopiclone a été évaluée en association avec plusieurs médicaments. De façon générale, on a observé un effet additif ou synergique avec le diazépam, le phénobarbital, la triméthadione, la chlorpromazine, l'hexobarbital et l'éthanol. La zopiclone n'a pas modifié les effets de la phénytoïne, de la morphine, du kétoprofène et de la gallamine.

Les effets de la zopiclone peuvent être abolis par le Ro 15-1788 (flumazénil), un antagoniste spécifique des benzodiazépines.

TOXICOLOGIE

Toxicité aiguë

Des études ont été effectuées chez les 2 sexes de plusieurs espèces. Le tableau qui suit résume les résultats obtenus.

Espèces	Voie d'administration	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	IV	450
	IP	580
	Orale	1150
Rat	Orale	2300
Chien	Orale	≥ 4500
	IV	~ 400
Chat	Orale	> 1500
Lapin	Orale	~ 2500
Singe	Orale	> 4500

Sédation, dépression du SNC, ataxie, dépression respiratoire et dyspnée sont quelques-uns des symptômes de toxicité qui ont été observés. Chez le chien, l'administration intraveineuse de zopiclone a provoqué des convulsions myocloniques.

Études sur la toxicité à long terme

1. Rats (souche CD)

Étude de 1 mois, administration orale

Dix rats/sexe/dose ont reçu de la zopiclone par gavage 6 jours par semaine, à raison de 0, 6, 24 et 120 mg/kg. Une sédation et une parésie dose-dépendantes des pattes arrières ont été observées.

Le poids de la glande thyroïde des rats mâles a augmenté à toutes les doses administrées. Chez les mâles ayant reçu la dose la plus élevée, on a noté une réduction du poids du cœur et de la rate.

Étude de 3 mois, administration orale

Quinze rats/sexe/dose ont reçu de la zopiclone par gavage 7 jours par semaine, à raison de 0, 2, 12 et 120 mg/kg. À la dose intermédiaire et à la dose élevée, une hypotonie, une adynamie et un ptosis dose-dépendants ont été observés, phénomènes qui ont toutefois tous disparu avec le temps. Le gain pondéral a été légèrement mais significativement moindre chez les rats mâles ayant reçu des doses intermédiaires ou élevées par rapport aux témoins.

À la dose de 120 mg/kg, on a observé les modifications suivantes : diminution des valeurs de l'épreuve à la bromosulfophtaléine (BSP) chez les 2 sexes; diminution des hématies chez les femelles; augmentation du poids du foie chez les mâles et les femelles accompagnées d'une légère modification des cellules du parenchyme hépatique, à savoir une éosinophilie ou une basophilie dans la région porte.

Étude de 18 mois, administration orale

Cinquante rats/sexe/dose ont reçu de la zopiclone incorporée à leur nourriture à des doses de 0, 2, 20 et 200 mg/kg. Quinze rats/sexe/dose ont été euthanasiés après 6 mois. La dose la plus faible a été bien tolérée.

Après l'administration de la dose la plus élevée, on a observé les modifications suivantes: diminution d'environ 30 % du gain pondéral chez les 2 sexes; élévation des taux de protéines plasmatiques à 3 et 6 mois chez les mâles, et tout au long de l'essai chez les femelles; élévation des taux d'albumine et de globulines; augmentation du poids de la thyroïde chez les rats mâles, accompagnée d'une hyperplasie thyroïdienne et, chez certains rats, d'adénomes folliculaires; augmentation du poids du foie chez les rats femelles à 6 et 18 mois; hypertrophie hépatocellulaire chez les 2 sexes.

2. Chiens (Beagle)

Étude de 1 mois, administration orale

Un chien/sexe/dose a reçu de la zopiclone 6 jours par semaine, à raison de 0, 6, 24 et 120 mg/kg. Une sédation et une hypotonie dose-dépendantes des pattes arrière ont été observées. Les chiens qui ont reçu la plus forte dose et la femelle qui a reçu la dose intermédiaire ont présenté une perte pondérale modérée.

À la dose la plus élevée, on a noté chez les 2 chiens la présence de corps de Heinz dans les érythrocytes circulants et une hyperplasie érythroblastique au niveau de la moelle osseuse. De plus, le mâle a présenté une anémie marquée et une érythropoïèse active au niveau de la rate. Une augmentation dose-dépendante du taux d'azote uréique sanguin a été observée à toutes les doses. On a enfin observé une certaine élévation des résultats des épreuves de la fonction hépatique.

Étude de 6 mois, administration orale

Six chiens/sexe/dose ont reçu de la zopiclone 7 jours par semaine, à raison de 0, 5, 10 et 25 mg/kg. Un chien/sexe de chaque groupe a été euthanasié après une période de récupération de 3 mois. La zopiclone a provoqué une légère agitation, de l'ataxie et de la somnolence, ainsi que de la somnolence et du sommeil aux doses respectives de 5, 10 et 25 mg/kg. Vers la fin de l'essai, 4 chiens ont présenté des convulsions de type épileptoïde et 3 d'entre eux sont morts. Une réduction du gain pondéral a été observée chez les chiens mâles, à la dose élevée seulement.

Une augmentation importante de la numération des plaquettes par rapport aux valeurs normales a été constatée chez 2 femelles recevant la dose la plus élevée. Les taux des transaminases ont augmenté, mais cette hausse n'était pas dose-dépendante. Les taux de phosphatase alcaline ont augmenté de façon significative chez les mâles et les femelles qui ont reçu la dose de 25 mg/kg.

Le poids du foie a augmenté de façon dose-dépendante tant chez les mâles que chez les femelles, mais il est retourné aux valeurs initiales après une période de récupération de 3 mois. Chez les animaux mâles ayant reçu la plus forte dose, le poids relatif de la rate, des reins et des glandes surrénales a accusé une augmentation significative. Des frottis de la moelle osseuse ont révélé que la proportion de proérythroblastes et le rapport normoblastes/érythroblastes basophiles étaient significativement plus importants chez les femelles ayant reçu la plus forte dose que chez les témoins.

Étude de 1 an, administration orale

Cinq chiens/sexe/dose ont reçu de la zopiclone 7 jours par semaine, à raison de 0, 1, 5 et 25 mg/kg. Chez ces animaux, la zopiclone a provoqué de l'ataxie, de la somnolence, de la léthargie, une diminution de l'activité, des tremblements corporels et de l'agitation. Les 2 derniers effets sont survenus avant l'administration, alors que les autres effets sont apparus peu après l'administration. Après 6 mois de traitement, la zopiclone a déclenché des convulsions de type épileptoïde chez 5 chiens (4 recevant la plus forte dose et 1 recevant la dose intermédiaire). Comme les convulsions sont apparues tôt le matin, avant l'administration, il se peut qu'elles aient été causées par un phénomène de sevrage. Les femelles recevant la dose de 5 mg/kg de zopiclone étaient significativement plus lourdes que les témoins. La consommation d'eau et de nourriture des animaux traités a été plus importante que celle des témoins respectifs.

Chez les 2 sexes, la numération des plaquettes était élevée aux doses de 5 et de 25 mg/kg. La phosphatase alcaline a augmenté à partir du premier mois de traitement chez les animaux recevant la dose intermédiaire et la forte dose. Le taux de T₄ chez les mâles recevant la forte dose et les valeurs de l'épreuve à la BSP des femelles recevant la forte dose étaient également élevées.

Par ailleurs, on a noté une augmentation dose-dépendante du poids du foie, qui est devenue statistiquement significative à la dose de 25 mg/kg. Cette augmentation du poids du foie a été associée à des modifications histopathologiques, à savoir une vacuolisation du cytoplasme des hépatocytes avec présence de corps hyalins éosinophiles.

Pouvoir carcinogène

Le pouvoir oncogène de la zopiclone a été étudié chez des rats et des souris qui ont reçu des doses de 1, 10 et 100 mg/kg/jour pendant 2 ans. On a signalé une augmentation de la fréquence des tumeurs mammaires, celles-ci ayant par ailleurs eu tendance à devenir de plus en plus anaplasiques chez les femelles, et une augmentation des tumeurs de la thyroïde chez les rats mâles qui ont reçu la dose élevée. Dans le cadre de l'essai chez la souris, une augmentation de la fréquence d'adénocarcinomes pulmonaires a été observée chez les femelles ayant reçu la plus forte dose, alors que les mâles recevant la plus forte dose ont affiché un nombre élevé de tumeurs des tissus mous sous-cutanés.

Après avoir effectué une importante série de tests, on a montré que la zopiclone n'avait aucune propriété mutagène ou clastogène (qui endommage les chromosomes). Les prélèvements d'urine de souris, de rats et d'humains traités par la zopiclone ont donné des résultats analogues.

L'effet de la zopiclone est en fait celui d'un agent oncogène non génotoxique. La redistribution tumorale est un phénomène fréquemment observé lors des études de carcinogénicité chez les rongeurs, en particulier avec des produits agissant sur le système nerveux central et sur l'équilibre hormonal. L'augmentation des taux d'oestradiol-17 β peut être considérée comme étant la cause des tumeurs mammaires et de la transformation de carcinomes mammaires bien différenciés en carcinomes peu différenciés. La perturbation du mécanisme de rétroaction consécutive à l'accélération de la clairance de la T₄ et à l'augmentation des taux de thyrotropine (TSH) est responsable de la surstimulation de la thyroïde, phénomène à l'origine de la formation des néoplasmes thyroïdiens. Les tumeurs des tissus mous observées chez les souris mâles sont attribuables aux batailles entre les animaux (une réaction paradoxale), et sont causées par l'incrustation de corps étrangers et la réaction de l'organisme à leur présence. La fréquence

accrue d'adénocarcinomes pulmonaires chez les souris femelles peut être considérée comme purement fortuite (due au hasard), mais on ne dispose pas de données suffisantes permettant d'exclure définitivement d'autres mécanismes.

Aucune modification endocrinienne comparable n'a été observée chez l'homme après administration de doses thérapeutiques de zopiclone (7,5 mg). La dose tumorigène de zopiclone et la dose sans effet observé sont respectivement 800 et 80 fois plus élevées que la dose recommandée chez l'être humain (0,125 mg/kg).

Pouvoir mutagène

On a testé le pouvoir mutagène de la zopiclone et de ses métabolites à l'aide des épreuves figurant dans le tableau ci-après :

Épreuve	Espèce ou organisme indicateur	Posologie utilisée
Test de Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538) <i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA)	Jusqu'à 500 mcg/boîte de Pétri avec ou sans activation par enzymes microsomiales hépatiques de rats
Test de Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> (5 souches, comme précédemment)	Extraits d'urine concentrée de rats ayant reçu 1, 10 ou 100 mg/kg pendant 20 jours
Test de Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> (5 souches, comme précédemment)	Jusqu'à 5000 mcg/boîte de Pétri avec enzymes microsomiques de foie de souris B6C3F1
Test de Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> (5 souches, comme précédemment) <i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA)	1) Prélèvements d'urine de volontaires recevant 7,5, 10 ou 15 mg de zopiclone, avec ou sans enzymes microsomiales hépatiques. 2) Les deux principaux métabolites, les dérivés N-oxydé et N-déméthylé : jusqu'à 1000 mcg/boîte de Pétri
Dosage <i>in vitro</i> et <i>in vivo</i> de l'hôte	<i>Saccharomyces cerevisiae</i> (D7)	<i>In vitro</i> jusqu'à 1000 mcg/mL. <i>In vivo</i> chez la souris : 100 mg/kg, p.o.
Test de mutations géniques directes	Cellules ovariennes du hamster chinois (CHO/HGPRT)	Jusqu'à 200 mcg/mL avec ou sans activation métabolique
Évaluation <i>in vitro</i> de l'effet clastogène sur cellules de mammifères	Cellules ovariennes du hamster chinois (lignée CHO/K1)	Jusqu'à 200 mcg/mL avec ou sans activation métabolique

Épreuve	Espèce ou organisme indicateur	Posologie utilisée
Test de réparation de l'ADN (test de William)	Cultures primaires d'hépatocytes de rat	Jusqu'à 10 ⁻⁴ M
Test de la létalité dominante	Rats et souris	Jusqu'à 120 mg/kg/jour, p.o.
Test du micronoyau	Souris	Jusqu'à 630 mg/kg/jour, p.o.
Test de la létalité récessive liée au sexe	Cellules de <i>Drosophila melanogaster</i>	Solution à 2 %, p.o. + activation

Tous les tests ont donné des résultats négatifs. La zopiclone n'a montré aucune action mutagène ou clastogène, et la molécule n'a entraîné la formation d'aucun métabolite mutagène tant dans les expériences réalisées chez l'animal que chez l'être humain.

Reproduction et tératologie

1. Fécondité et performance de reproduction globale

Les effets de la zopiclone ont été évalués dans le cadre de 3 études. On a d'abord accouplé des rats mâles et femelles traités par des doses orales de zopiclone de 0, 2, 12 et 120 mg/kg. Les mâles ont été traités pendant 10 semaines avant l'accouplement, et les femelles, 2 semaines avant l'accouplement, pendant la gestation et pendant une période de lactation de 3 semaines. Dans 2 autres expériences, les mâles traités (120 mg/kg) étaient accouplés avec des rates non traitées, et des mâles non traités ont été accouplés avec des femelles traitées (120 mg/kg). Dans ces 2 dernières expériences, on comptait un groupe témoin.

Le taux de gestation, le nombre d'implantations, le taux de résorption et le nombre de fœtus vivants ont été comparables dans les groupes traités recevant la faible dose ou la dose intermédiaire et les groupes témoins. Cependant, le taux de mortalité de la progéniture était significativement plus élevé dans le groupe recevant la dose intermédiaire que dans le groupe témoin.

À la dose de 120 mg/kg, peu importe que les mâles traités aient été accouplés avec des femelles traitées ou non, seulement environ 10 % des femelles ont été fécondées et le taux de résorption était complet. Lorsque des femelles traitées avec la plus forte dose ont été accouplées avec des mâles non traités, le taux de gestation n'a été que légèrement plus bas par rapport aux témoins (83 % contre 100 %) et toutes les femelles en gestation ont mis bas des fœtus vivants. Par contre, jusqu'au jour 21 de l'allaitement, le taux de survie des fœtus était significativement plus bas que celui des petits du groupe témoin.

En conclusion, une dose de 120 mg/kg de zopiclone entraîne la stérilité des animaux mâles, alors que le taux de gestation des femelles n'est que légèrement affecté. Toutefois, en doses inférieures ou égales à 12 mg/kg, la zopiclone n'a aucun effet sur la fécondité ou sur les fonctions reproductrices.

2. Tératologie chez les rats

Une étude a été effectuée sur des groupes de 20 rates, qui ont reçu par voie orale de la zopiclone à des doses de 0, 5, 25 et 125 mg/kg du jour 5 au jour 15 de la gestation. Chez les rates qui ont reçu la plus forte dose de zopiclone, on a observé les modifications suivantes par rapport au groupe témoin : la quantité d'aliment ingérée et le poids corporel terminal (jour 20) étaient légèrement mais significativement plus bas, le taux de résorption était un peu plus élevé (9 % contre 6 %) et le poids moyen des fœtus vivants était légèrement mais significativement plus bas (3,5 g contre 3,7 g). On a noté une malformation sternale chez 1 des petits, et 5 petits de la même mère présentaient des sternèbres asymétriques. Les 2 anomalies se sont produites dans la souche utilisée. On peut donc conclure que la zopiclone n'a aucun effet tératogène chez les rates recevant des doses allant jusqu'à 125 mg/kg.

3. Tératologie chez les lapins

Une étude a été menée sur des groupes de 16 lapines qui recevaient de la zopiclone par voie orale à des doses de 0, 5, 25 et 125 mg/kg du 6^e au 16^e jour de la gestation. On a noté que la quantité d'aliment ingérée et le gain pondéral étaient significativement modifiés, selon une relation dose-dépendante. À la dose de 125 mg/kg, on observait que les lapines avaient perdu du poids à la fin du traitement. Le poids moyen des fœtus vivants de ce groupe était significativement plus bas que celui des rejetons du groupe témoin (31,5 g contre 35,8 g). On a observé des malformations chez 3 des fœtus – soit 1 fœtus sur 109 animaux vivants à la dose intermédiaire et 2 fœtus sur 129 animaux vivants recevant la forte dose –, lesquels présentaient des malformations des voies urinaires, une exencéphalie et une malformation des membres avant (pied bot), et des malformations des gros vaisseaux du cœur, respectivement. Or il s'agit là de malformations qui se produisent d'elles-mêmes chez la souche utilisée. On peut donc conclure que la zopiclone n'a pas d'action tératogène chez les lapines recevant des doses allant jusqu'à 125 mg/kg.

4. Étude de périnatalité et de post-natalité

On a procédé à une étude de 2 générations au cours de laquelle la progéniture mâle et femelle (génération F₁) des mères traitées a été accouplée pour observation à la génération F₂.

La zopiclone a été administrée par voie orale à raison de 0, 10, 50 et 250 mg/kg du jour 17 de gestation au jour 28 de l'allaitement. Les modifications significatives suivantes ont été observées : réduction du nombre de petits par portée dans le groupe ayant reçu la forte dose, poids à la naissance inférieur ainsi que pendant la période de sevrage chez les groupes ayant reçu la dose intermédiaire et la dose forte, augmentation dose-dépendante de la mortalité à la naissance et entre les jours 1 et 28. Le taux de mortalité en cours d'allaitement a été significativement différent de celui du groupe témoin, même dans le groupe n'ayant reçu que 10 mg/kg. Le cannibalisme de la mère envers sa progéniture a aussi augmenté de manière proportionnelle à la dose. Ce phénomène peut avoir été causé par le fait que les petits étaient somnolents, hypothermiques et avaient des problèmes de succion.

Le comportement global, le développement physique, la fonction auditive, l'activité motrice spontanée et la capacité cognitive étaient normaux chez la progéniture survivante de la génération F₁. Les mâles et les femelles de la génération F₁ ont été accouplés avec succès, à l'exception de 3 rats qui étaient infertiles (1 rat mâle du groupe recevant 50 mg/kg et 1 rat et 1 rate du groupe recevant 250 mg/kg). Le rat mâle du groupe recevant la dose intermédiaire présentait une hypoplasie bilatérale des testicules et de l'épididyme. Le taux de mortalité et le poids de la

génération F₂ étaient dans les limites normales pour cette souche. Un des petits de la génération F₂ du groupe ayant reçu la dose intermédiaire présentait une oligodactylie et une syndactylie de la patte avant gauche.

RÉFÉRENCES

1. Allain H, Delahaye CH, Le Coz F, Blin P, Decomber R, Martinet JP. Postmarketing surveillance of zopiclone in insomnia: Analysis of 20,513 cases. *Sleep* 1991;14(5):408-13.
2. Aranko K, Henriksson M, Hublin C, Seppalainen AM. Misuse of zopiclone and convulsions during withdrawal. *Pharmacopsychiat* 1991;24:138-40.
3. Aranko K, Luurila H, Backman JT, Neuvonen PJ, Olkkola KT. The effect of erythromycin on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zopiclone. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1994;38(4):363-7.
4. Autret E, Maillard F, Autret A. Comparison of the clinical hypnotic effects of zopiclone and triazolam. *Eur J Clin Pharmacol* 1987;31:621-23.
5. Baca-Garci E, Diaz-Sastre C, Saiz-Ruiz J, De Leon J. How safe are psychiatric medications after a voluntary overdose? *European Psychiatry: the Journal of the Association of European Psychiatrists* 2002;17(8):466-70.
6. Beaupre A, Soucy R, Phillips R, Bourgouin J. Respiratory center output following zopiclone or diazepam administration in patients with pulmonary disease. *Respiration* 1988;54:235-40.
7. Becquemont L, Mouajjah S, Escaffre O, Beaune P, Funck-Brentano C, Jaillon P. Cytochrome P-450 3A4 and 2C8 are involved in zopiclone metabolism. *Drug Metabolism & Disposition* 1999;27(9):1068-73.
8. Billiard M, Besset A, Delustrac C, Brissand L. Dose-response effects of zopiclone on night sleep, and on nighttime and daytime functioning. *Sleep* 1987;10(Suppl 1):27-34.
9. Blanchard JC, Boireau A, Julou L. Brain Receptors and zopiclone. *Pharmacology* 1983;27(Suppl 2):59-69.
10. Blanchard JC, Zundel JL, Julou L. Differences between cyclopyrrolones (suriclone and zopiclone) and benzodiazepines binding to rat hippocampus photolabelled membranes. *Biochem Pharmacol* 1983;32:3652-3.
11. Bramness JG, Arnestad M, Karinen R, Hilberg T. Fatal overdose of zopiclone in an elderly woman with bronchogenic carcinoma. *Journal of Forensic Sciences* 2001;46(5):1247-9.
12. Campbell RD, Grace MGA, Bourgouin J, Forget JP. Efficacy and safety of zopiclone in the treatment of insomnia. *Curr Ther Res* 1987;42:665-70.

13. Diagnostic Classification Steering Committee. Thorpe MJ. Chairman International Classification of Sleep Disorders: Diagnostic and coding manual. Rochester, Minnesota, American Sleep Disorders Association; 1990.
14. Dorian P, Sellers EM, Kaplan H, Hamilton C. Evaluation of zopiclone dependence liability in normal volunteers. *Pharmacology* 1983;27(Suppl 2):228-34.
15. Dreyfus JF. Zopiclone - Clinical efficacy and tolerance. Symposium on zopiclone; 17 juillet 1981; Tokyo, Japon; p. 103-117.
16. Elie R. A controlled dose-response study of zopiclone in normal insomnia. Symposium on zopiclone; 17 juillet 1981; Tokyo, Japon; p. 149-153.
17. Elie R, Deschesnes JP. Efficacy and tolerance of zopiclone in insomniac geriatric patients. *Pharmacology* 1983;27(Suppl 2):179-187.
18. Elie R, Frenay M, LeMorvan P, Bourgoïn J. Efficacy and safety of zopiclone and triazolam in the treatment of geriatric insomniacs. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5(Suppl 2):39-46.
19. Fernandez C, Martin C, Gimenez F, Farinotti R. Clinical pharmacokinetics of zopiclone. *Clinical Pharmacokinetics* 1995;29(6):431-41.
20. Fleming JA, McClure DJ, Mayes C, Phillips R, Bourgoïn J. A comparison of the efficacy, safety and withdrawal effects of zopiclone and triazolam in the treatment of insomnia. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5(Suppl 2):29-37.
21. Fleming JAE, Bourgoïn J, Hamilton P. A sleep laboratory evaluation of the long-term efficacy of zopiclone. *Can J Psychiat* 1988;33:103-7.
22. Fontaine R, Beaudry P, Le Morvan P, Beauclair L, Chouinard G. Zopiclone and triazolam in insomnia associated with generalized anxiety disorder: a placebo-controlled evaluation of efficacy and daytime anxiety. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5(Suppl 2):173-83.
23. Fossen A, Godlibsen OB, Loyning Y, Dreyfus JF. Effects of hypnotics on memory. *Pharmacology* 1983;27(Suppl 2):116-126.
24. Gaillot J, Le Roux Y, Houghton GW, Dreyfus JF. Critical factors for pharmacokinetics of zopiclone in the elderly and in patients with liver and renal insufficiency. *Sleep* 1987;10(Suppl 1):7-21.
25. Goa KL, Heel RC. Zopiclone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs* 1986;32:48-65.
26. Griffiths AN, Jones DM, Richens A. Zopiclone produces effects on human performance similar to flurazepam lormetazepam and triazolam. *Br J Clin Pharmac* 1986;21:647-53.

27. Ha Youn G, Bagot C. Comparative efficacy and safety of triazolam and zopiclone in insomniacs seen in general practice. *Curr Ther Res* 1989;46:1236-44.
28. Hesse LM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. *CNS Drugs* 2003;17(7):513-32.
29. Jalava KM, Olkkola KT, Neuvonen PJ. Effect of itraconazole on the pharmacokinetics and pharmacodynamics of zopiclone. *European Journal of Clinical Pharmacology* 1996;51(3-4):331-4.
30. Jovanovic UJ, Dreyfus JF. Polygraphical sleep recordings in insomniac patients Under zopiclone or nitrazepam. *Pharmacology* 1983;27(Suppl 2):136-145.
31. Julou L. Pharmacological and toxicological studies on zopiclone. Symposium on zopiclone; 17 juillet 1981; Tokyo, Japon; p. 9-25.
32. King DJ. Benzodiazepines, amnesia and sedation: theoretical and clinical issues and controversies. *Human Psychopharmacol* 1992;7:79-87.
33. Kuitunen T, Mattila MJ, Seppala T, Aranko K, Mattila ME. Actions of zopiclone and carbamazepine, alone and in combination, on human skilled performance in laboratory and clinical tests. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1990;30(3):453-61.
34. Lader M, Freka G. Subjective effects during administration and on discontinuation of zopiclone and temazepam in normal subjects. *Pharmacopsychiat* 1987;20:67-71.
35. Lader M, Denney SC. A double-blind study to establish the residual effects of zopiclone on performance in healthy volunteers. *Pharmacology* 1983;27(Suppl 2):98-108.
36. Lamphere JK, Roehrs TA, Zorick FJ, Koshorek G, Roth T. The dose effects of zopiclone. *Hum Psychopharmacol* 1989;4:41-6.
37. Maczaj M. Pharmacological treatment of insomnia. *Drugs* 1993;45:44-55.
38. Mamelak M, Csima A, Price V. Effects of zopiclone on the sleep of chronic insomniacs. *Pharmacology* 1983;27(Suppl 2):156-64.
39. Mamelak M, Buck L, Scima A, Price V, Smiley A. Effects of flurazepam and zopiclone on the performance of chronic insomniac patients: A study of ethanol-drug interaction. *Sleep* 1987;10(Suppl 1):79-87.
40. Marc-Aurele J, Caille G, Bourguoin J. Comparison of zopiclone pharmacokinetics in patients with impaired renal function and normal subjects. Effects of hemodialysis. *Sleep* 1987;10(Suppl 1):22-6.
41. Matheson I, Sande HA, Gaillot J. The excretion of zopiclone into breast milk. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1990;30(2):267-71.

42. Meatherall RC. Zopiclone fatality in a hospitalized patient. *Journal of Forensic Sciences* 1997;42(2):340-3.
43. Monchesky TC, Billings BJ, Phillips R. Zopiclone: A new nonbenzodiazepine hypnotic used in general practice. *Clin Ther* 1986;8:283-91.
44. Monchesky TC, Billings BJ, Phillips R, Bourgouin J. Zopiclone in insomniac shiftworkers. *Int Arch Occup Environ Health* 1989;61:255-9.
45. Nair NPV, Schwartz G, Dimitri R, LeMorvan P, Thavundayil JX. A dose-range finding study of zopiclone in insomniac patients. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5(Suppl 2):1-10.
46. Nicholson AN, Stone B. Zopiclone: sleep and performance studies in healthy man. *Pharmacology* 1983;27(Suppl 2):92-7.
47. Noble S, Langtry HD, & Lamb HM. Zopiclone: an update of its pharmacology, clinical efficacy and tolerability in the treatment of insomnia. *Drugs* 1998; 55(2):277-302.
48. O'Hanlon JF, Volkerts ER, Louwerens JW, Gloerich ABM, Brookhuis KA. Zopiclone's residual effect upon actual driving performance versus those of nitrazepam and flunitrazepam. *Clin Neuropharmacol* 1984;7(Suppl 1):620-1.
49. Parker G, Roberts CJC. Plasma concentrations and central nervous system effects of the new hypnotic agent zopiclone in patients with chronic liver disease. *Br J Clin Pharmacol* 1983;16:259-65.
50. Pecknold J, Wilson R, LeMorvan P. Long-term efficacy and withdrawal of zopiclone: A sleep laboratory study. *Int Clin Psychopharmacol* 1990;5(Suppl 2):57-67.
51. Ranlov PJ, Nielsen SP. The effect of zopiclone and diazepam on ventilatory responses in normal human subjects. *Sleep* 1987;10(Suppl 1):40-7.
52. Regouby Y, Delomez G, Tisserant A. P.R. prolongation during voluntary zopiclone intoxication. *Therapie* 1990;45(2):162.
53. Seppala T, Dreyfus JF, Saario I, Nuotto E. Zopiclone and flunitrazepam in healthy subjects: hypnotic activity, residual effects on performance and combined effects with alcohol. *Drugs Exp Clin Res* 1982;8:35-47.
54. Subhan Z, Hindmarch I. Effects of zopiclone and benzodiazepine hypnotics on search in short-term memory. *Neuropsychobiology* 1984;12:244-8.
55. Summary of Product characteristics for Benzodiazepines as anxiolytics or hypnotics. Directive 75/318/EEC. Dernière révision : 1994.

56. Trifiletti RR, Snyder SH. Anxiolytic cyclopyrrolones zopiclone and suriclone bind to a novel site linked allosterically to benzodiazepine receptors. *Mol Pharmacol* 1984;26:458-69.
57. van der Kleijn E. Effects of zopiclone and temazepam on sleep, behaviour and mood during the day. *Eur J Clin Pharmacol* 1989;36:247-52.
58. Villikka K, Kivisto KT, Lamberg TS, Kantola T, Neuvonen PJ. Concentrations and effects of zopiclone are greatly reduced by rifampicin. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1997;43(5):471-4.
59. Wadworth AN, McTavish D. Zopiclone: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs & Aging* 1993;3:441-59.
60. Wickstrom E, GodtlibseN OB, Bredesen JE, Jensen MH. Performance and mood following partial sleep deprivation: A randomized, double-blind study of zopiclone, triazolam, flunitrazepam, ethanol and placebo. *Hum Psychopharmacol* 1988;3:3-11.
61. Yanagita T. Dependence potential of zopiclone studied in monkeys. *Pharmacology* 1983;27(Suppl 2):216-27.
64. Monographie de Produit, Imovane (zopiclone), comprimés, 5,0 et 7,0 mg, Sanofi-aventis Canada inc., 20 octobre 2014, Numéro de contrôle de la présentation : 175543

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr Sandoz Zopiclone
Comprimés de zopiclone

Le présent feuillet constitue la troisième et dernière partie d'une «monographie de produit» publiée à la suite de l'approbation de la vente au Canada de Sandoz Zopiclone et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire ce dépliant avant de commencer votre traitement, et conservez-le jusqu'à ce que vous ayez fini vos comprimés, car vous pourriez avoir besoin de le relire plus tard. Ce feuillet ne remplace pas l'entretien que vous devriez avoir avec votre médecin au sujet des risques et des avantages associés à l'emploi de médecin au sujet des risques et des bienfaits du traitement par Sandoz Zopiclone. Le présent feuillet n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet de la Sandoz Zopiclone. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

Sandoz Zopiclone (zopiclone) est un médicament d'ordonnance destiné à favoriser le sommeil des personnes qui souffrent d'insomnie à court terme ou passagère. Les symptômes de l'insomnie peuvent varier aussi est-il possible que vous ayez de la difficulté à vous endormir, que vous vous réveilliez fréquemment durant la nuit ou tôt le matin, ou encore que vous éprouviez ces trois symptômes à la fois.

Sandoz Zopiclone ne doit être prescrit que si les troubles du sommeil dus à l'insomnie vous empêchent de vaquer à vos activités durant le jour. En règle générale, le traitement ne devrait pas durer plus de 7 à 10 jours. Sandoz Zopiclone n'a pas d'effet sur la cause sous-jacente de l'insomnie.

Les effets de ce médicament :

La zopiclone fait partie d'un groupe de médicaments appelés somnifères, médicaments d'ordonnance qui possèdent généralement des propriétés semblables telles qu'un effet tranquillisant.

Si on vous prescrit un somnifère, vous devriez en connaître les avantages et les risques. Parmi les restrictions et les risques importants associés à l'emploi d'un tel médicament, mentionnons les suivants :

- le médicament peut entraîner une dépendance;
- le médicament peut affecter la vigilance mentale ou la mémoire, surtout s'il n'est pas pris conformément à l'ordonnance (Voir **Mises en garde et précautions**).

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament:

Ne prenez pas Sandoz Zopiclone si vous êtes dans l'une des situations suivantes :

- vous souffrez d'une maladie des muscles appelée *myasthénie grave*;
- vous souffrez d'insuffisance hépatique (maladie du foie);
- vous êtes atteint d'une maladie pulmonaire ou respiratoire grave, notamment l'apnée du sommeil;
- vous êtes allergique à la zopiclone ou à l'un des ingrédients de Sandoz Zopiclone (voir **Les ingrédients non médicinaux sont**).

L'ingrédient médicinal est :

L'ingrédient actif de Sandoz Zopiclone est la zopiclone.

Les ingrédients non médicinaux sont :

Les comprimés Sandoz Zopiclone de 5,0 mg contiennent : amidon de maïs, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydrogénophosphate de calcium, hydroxypropylméthyl cellulose, lactose, maltodextrine, polydextrose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et triacétylglycérol.

Les comprimés Sandoz Zopiclone de 7,5 mg contiennent : amidon de maïs, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydrogénophosphate de calcium, hydroxypropylméthyl cellulose, lactose, laque d'aluminium bleu brillant F.C.F., laque d'aluminium carmin d'indigo, laque d'aluminium jaune de quinoléine, maltodextrine, polydextrose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et triacétylglycérol.

Les formes pharmaceutiques sont :

Comprimés de 5 mg et de 7,5 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Comportements complexes associés au sommeil :

Certains comptes rendus font état de personnes qui, ayant quitté le lit sans être complètement éveillées après la prise de Sandoz Zopiclone, se sont mises à faire des choses sans en être conscientes, choses dont elles n'ont gardé aucun souvenir le lendemain. Ce type de comportement inhabituel est plus probable lorsque Sandoz Zopiclone est pris avec de l'alcool ou avec des médicaments susceptibles de causer de la somnolence, comme les antidépresseurs ou les anxiolytiques (calmants). Les gestes qui peuvent être faits dans ce genre de situation peuvent mettre en danger la personne qui les accomplit, ou encore son entourage. Le type d'activités ayant été signalées dans cette situation comprend la conduite d'un véhicule en état de sommeil, la préparation et la consommation d'aliments, l'utilisation du téléphone, le départ du domicile, etc.

Avertissement

1. Ne prenez pas plus de Sandoz Zopiclone que la quantité prescrite.
2. Ne prenez pas Sandoz Zopiclone si vous consommez de l'alcool.
3. Si vous-même ou un membre de votre famille avez déjà eu un épisode de somnambulisme, parlez-en à votre médecin.
4. Mentionnez à votre médecin si vous souffrez d'un trouble qui nuit à votre sommeil, comme le syndrome de mouvements périodiques des jambes (mouvements involontaires des jambes durant le sommeil) ou le syndrome des jambes sans

repos (besoin irrésistible de bouger les jambes, s'accompagnant généralement de sensations inconfortables et désagréables, qui apparaît ou s'aggrave au cours des périodes d'inactivité, le plus souvent durant la soirée et la nuit).

5. Mentionnez à votre médecin quels sont les autres médicaments que vous prenez, y compris les agents en vente libre et les herbes médicinales. De cette manière, il pourra vous dire si vous pouvez prendre Sandoz Zopiclone en même temps que ces autres produits.
6. Vos proches et vous-même devriez être à l'affût des comportements inhabituels mentionnés ci-dessus. Si vous vous apercevez que vous avez fait n'importe lequel de ces gestes et que vous ne vous en souvenez plus, communiquez avec votre médecin immédiatement.

Vigilance mentale : Sandoz Zopiclone peut diminuer votre capacité d'attention le lendemain. **ABSTENEZ-VOUS DE CONDUIRE UN VÉHICULE** ou de faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses si :

- vous ne vous sentez pas tout à fait éveillé;
- moins de 12 heures se sont écoulées depuis la prise du médicament, même si vous vous sentez tout à fait éveillé, surtout si vous êtes âgé ou que vous prenez la dose de 7,5 mg;
- dans tous les cas, jusqu'à ce que vous sachiez comment le médicament vous affecte le lendemain.

Troubles de la mémoire : L'emploi de Sandoz Zopiclone peut occasionner un type particulier de perte de mémoire (amnésie). Vous pourriez donc oublier les événements survenus pendant une période donnée, généralement plusieurs heures après la prise du médicament. Cet oubli est habituellement sans conséquence, puisque normalement, la personne qui prend un somnifère a l'intention de dormir durant ce laps de temps critique. Toutefois, si vous prenez le médicament pour dormir, par exemple au cours d'un vol de nuit, vous risquez de vous réveiller avant que les effets du somnifère se soient dissipés. Vous pourriez alors avoir des pertes de mémoire, un phénomène appelé « amnésie du voyageur ». **NE PRENEZ PAS Sandoz Zopiclone** si vous prévoyez ne pas avoir une nuit complète de sommeil avant de reprendre vos activités, par exemple lors d'un vol de nuit de moins de 8 heures. En effet, vous vous exposez à des pertes de mémoire si vous prenez Sandoz Zopiclone dans ces circonstances, car l'organisme n'aura pas eu le temps d'éliminer complètement le médicament.

Tolérance/symptômes de sevrage : Il se peut que les somnifères perdent de leur efficacité et qu'une dépendance s'installe après une période d'emploi régulier au coucher.

Pendant le traitement par Sandoz Zopiclone, il est possible que vous fassiez de l'insomnie pendant le dernier tiers de votre nuit de sommeil ou que vous ressentiez de l'anxiété ou de la nervosité durant le jour. Si c'est votre cas, parlez-en à votre médecin.

Il est également possible que vous éprouviez des « symptômes de sevrage » si vous cessez de prendre le médicament après seulement 1 ou 2 semaines de traitement. Habituellement, ces symptômes sont plus fréquents et plus graves lorsque le patient prend le somnifère pendant une longue période sans interruption.

Ainsi, pendant les quelques nuits qui suivent l'arrêt du traitement, il se peut que l'insomnie revienne et soit plus grave qu'avant. Ce type de symptôme de sevrage est appelé « insomnie de rebond ».

Les autres symptômes de sevrage consécutifs à l'arrêt soudain du traitement peuvent aller de la sensation de malaise au syndrome de sevrage grave, qui comprend notamment des crampes abdominales et musculaires, des vomissements, de la transpiration, des tremblements et, quoique rarement, des convulsions. Les symptômes graves sont rares. Si vous prenez des somnifères depuis longtemps, demandez à votre médecin à quel moment et de quelle façon vous devriez arrêter.

Pharmacodépendance et toxicomanie : Tous les somnifères d'ordonnance peuvent entraîner une dépendance (toxicomanie), surtout s'ils sont employés régulièrement pendant plus de quelques semaines ou à fortes doses. Certaines personnes éprouvent le besoin de continuer à prendre ces médicaments, non seulement en vue d'obtenir un effet thérapeutique, mais également pour éviter l'apparition de symptômes de sevrage ou pour obtenir des effets non thérapeutiques.

Il se peut que les personnes qui ont ou qui ont eu une dépendance à l'alcool ou à d'autres substances soient davantage exposées au risque de pharmacodépendance (dépendance aux médicaments) si elles prennent des somnifères. Cependant, **nul n'est à l'abri d'un tel risque**. Vous devez tenir compte de ce risque avant de prendre un somnifère pendant plus de quelques semaines.

Modifications mentales ou comportementales : La prise de somnifères d'ordonnance peut entraîner diverses anomalies de la pensée et modifications du comportement. Dans certains cas, il peut s'agir d'un comportement exagérément agressif ou extraverti. Dans de rares cas, les modifications peuvent être plus étranges et plus excessives. Il peut s'agir notamment de confusion, de comportement étrange, d'agitation, d'irritabilité, d'illusions, de cauchemars, d'hallucinations, de délire (fausse croyance ou jugement erroné dont le sujet est convaincu malgré la preuve du contraire), d'une impression de ne plus être soi-même et d'une accentuation de la dépression pouvant donner lieu à des pensées suicidaires.

Il est difficile d'établir avec certitude si de tels symptômes sont spontanés, ou attribuables au médicament ou à une maladie sous-jacente. Toute modification du comportement ou changement de l'état mental survenant au cours du traitement par Sandoz Zopiclone doivent être signalés au médecin le plus tôt possible.

Aggravation des effets secondaires :
NE CONSOMMEZ PAS D'ALCOOL PENDANT LE TRAITEMENT par Sandoz Zopiclone.

Certains médicaments peuvent également accentuer les effets secondaires causés par Sandoz Zopiclone chez certaines personnes (voir **Interactions avec ce médicament**).

Personnes âgées : Une augmentation du risque de chutes et de fractures a été signalée chez les personnes âgées qui prennent des somnifères tels que Sandoz Zopiclone.

Grossesse : L'emploi de certains somnifères pendant les premiers mois de la grossesse a été associé à des malformations congénitales. On ne sait pas encore si l'emploi de Sandoz Zopiclone peut avoir un effet semblable. En outre, il est admis que l'administration de somnifères pendant les dernières semaines de la grossesse entraîne une sédation chez le nouveau-né et peut également provoquer des symptômes de sevrage après la naissance. **VOUS NE DEVEZ PRENDRE Sandoz Zopiclone À AUCUN MOMENT** de la grossesse, car cela pourrait faire tort à l'enfant à naître.

Emploi durant l'allaitement : Sandoz Zopiclone se retrouve dans le lait maternel, c'est pourquoi vous devez éviter de prendre ce médicament si vous allaitez. Votre médecin vous en dira plus à ce sujet.

Si vous êtes dans l'une des situations suivantes, **consultez votre médecin ou votre pharmacien avant de prendre Sandoz Zopiclone.**

- Vous avez une maladie pulmonaire ou souffrez de troubles respiratoires.
- Vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins.
- Vous avez des antécédents de dépression, de pensées suicidaires ou de tentative de suicide.
- Vous avez déjà eu une réaction inhabituelle – irritabilité, agressivité ou hallucinations par exemple – à l'alcool ou à des sédatifs par le passé.
- Vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie.
- Vous êtes enceinte, vous prévoyez le devenir ou l'êtes devenue pendant le traitement.
- Vous allaitez
- Vous consommez de l'alcool;
- Vous prenez d'autres médicaments, y compris des produits en vente libre ou des herbes médicinales.
- Vous avez une intolérance au lactose.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

Ne prenez pas Sandoz Zopiclone si vous consommez de l'alcool. De même, **consultez votre médecin ou votre pharmacien avant** de prendre d'autres médicaments, des produits en vente libre ou des herbes médicinales en même temps que Sandoz Zopiclone.

Les effets secondaires de Sandoz Zopiclone peuvent être plus prononcés lorsque ce médicament est pris avec les produits suivants :

- Alcool
- Autres tranquillisants ou somnifères
- Antihistaminiques sédatifs
- Anticonvulsivants (médicaments utilisés pour prévenir ou maîtriser les convulsions)
- Analgésiques narcotiques
- Antipsychotiques, antidépresseurs et autres psychotropes (médicaments agissant sur l'humeur), car il s'agit d'agents qui peuvent eux aussi provoquer de la somnolence.

D'autres médicaments peuvent interagir avec Sandoz Zopiclone en perturbant le métabolisme par une enzyme hépatique appelée CYP3A4. Parmi ces agents, mentionnons :

- Les inhibiteurs du CYP3A4, par exemple l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir;
- Les inducteurs du CYP3A4, par exemple la rifampicine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

La zopiclone est un médicament efficace dont l'emploi dans le traitement à court terme de l'insomnie entraîne relativement peu de problèmes graves. L'insomnie peut être de courte durée et cesser après un bref traitement. Vous devez discuter avec votre médecin des risques et des avantages associés au traitement de longue durée.

Dose habituelle :

Sandoz Zopiclone doit être pris au coucher, juste au moment d'aller au lit.

Adultes : La dose initiale recommandée est de 3,75 mg (un demi-comprimé de 7,5 mg). La dose peut ensuite être augmentée à 5 mg ou à 7,5 mg si votre médecin l'estime approprié.

Populations particulières : Les personnes âgées (65 ans ou plus), les personnes affaiblies, les patients qui souffrent de troubles touchant les reins ou le foie et ceux qui ont des problèmes respiratoires chroniques, devraient commencer par 3,75 mg (un demi-comprimé de 7,5 mg) au coucher, juste avant d'aller dormir. Chez les personnes âgées, les personnes affaiblies et les patients atteints de troubles touchant les reins ou le foie, la dose ne doit pas dépasser 5 mg.

Suivez les instructions de votre médecin concernant la manière de prendre Sandoz Zopiclone, le moment de le faire et la durée du traitement.

Vous devez prendre la dose efficace la plus faible.

Ne dépassez pas la dose de Sandoz Zopiclone qui vous a été prescrite.

Ne prenez pas Sandoz Zopiclone s'il a été prescrit à une autre personne que vous.

En général, le traitement par Sandoz Zopiclone ne devrait pas durer plus de 7 à 10 jours consécutifs. **Ne prenez pas Sandoz Zopiclone** pendant plus de 7 à 10 jours sans d'abord en parler à votre médecin. Si vous avez toujours des problèmes de sommeil une fois votre traitement terminé, adressez-vous de nouveau à votre médecin.

Ne prenez pas Sandoz Zopiclone si vous consommez de l'alcool.

Sandoz Zopiclone n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. **Ne prenez pas Sandoz Zopiclone si vous avez moins de 18 ans.**

Ne prenez pas Sandoz Zopiclone si vous prévoyez ne pas avoir une nuit complète de sommeil avant de reprendre vos activités.

Abstenez-vous de conduire un véhicule ou de faire fonctionner des machines potentiellement dangereuses jusqu'à ce que vous sachiez dans quelle mesure la prise de ce médicament vous affectera le lendemain (voir Mises en garde et précautions, Vigilance mentale).

Surdosage :

En cas de surdosage, communiquez immédiatement avec un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région et ce, même si vous ne ressentez aucun symptôme. Emportez votre flacon de comprimés pour le montrer au médecin.

Dose oubliée :

Sandoz Zopiclone doit être pris le soir, juste avant de se mettre au lit. Si vous avez oublié de prendre votre dose, attendez au lendemain soir et poursuivez alors votre traitement comme d'habitude. Ne prenez pas 2 doses en même temps pour compenser une dose oubliée.

PROCÉDURES À SUIVRE EN CE QUI CONCERNE LES EFFETS SECONDAIRES

Effets secondaires courants

L'effet indésirable le plus fréquent de Sandoz Zopiclone est une altération du goût (amertume).

Par ailleurs, Sandoz Zopiclone peut entraîner de la somnolence, des étourdissements, des sensations ébrieuses et des troubles de la coordination. Les personnes qui prennent ce médicament doivent faire preuve de prudence avant de s'engager dans une activité qui exige attention et vigilance comme l'utilisation de machines ou la conduite d'un véhicule motorisé. Le risque est plus élevé lorsque le médicament est pris avec de l'alcool.

La présence ou l'absence de somnolence le lendemain de la prise des somnifères dépend de votre réaction au médicament et de la vitesse à laquelle votre organisme élimine Sandoz Zopiclone. Plus la dose est forte, plus le risque de somnolence est élevé le lendemain. Il importe donc que vous ne dépassiez pas la dose prescrite par votre médecin. Communiquez avec votre médecin si vous éprouvez une somnolence excessive qui affecte votre capacité à effectuer des tâches dans la matinée le lendemain, car il pourrait être nécessaire de réduire votre dose (voir Mises en garde et précautions, Vigilance mentale).

Les personnes âgées sont particulièrement vulnérables à ces effets secondaires. Chez ces personnes, la somnolence excessive peut se traduire par des chutes et des fractures.

Ne buvez pas d'alcool pendant un traitement par Sandoz Zopiclone. Ne prenez pas de somnifères en même temps que d'autres médicaments sans d'abord en parler à votre médecin.

Effets secondaires associés au sevrage : Après l'arrêt du traitement par Sandoz Zopiclone, il se peut que vous éprouviez plus de difficulté à vous endormir (insomnie de rebond) ou que vous ressentiez une plus grande anxiété (anxiété réactionnelle) pendant un jour ou deux (voir Mises en garde et précautions, Pharmacodépendance et toxicomanie).

Réactions allergiques : De rares cas de réactions allergiques graves ont été signalés. Les symptômes d'une réaction allergique comprennent les manifestations suivantes :

- Enflure de la langue ou de la gorge, difficultés respiratoires, nausées et vomissements. Si vous avez de tels symptômes après avoir pris Sandoz Zopiclone, vous devez obtenir des soins médicaux d'urgence.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE				
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien	
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas		
Peu fréquent	Réaction inhabituelle telle qu'énervement, agitation, hyperactivité, hallucinations, aggravation de l'insomnie, agressivité, irritabilité, fureur, psychose et comportement violent	✓		
	Humeur dépressive		✓	
	Réaction allergique grave (enflure de la langue ou de la gorge, troubles respiratoires, nausées et vomissements)			✓
	Difficulté à respirer		✓	
	Symptômes de sevrage (crampes abdominales et musculaires, vomissements, transpiration, tremblements et, dans de très rares cas, convulsions)		✓	
Rare	Somnambulisme – Les personnes somnambules quittent leur lit avant d'être complètement éveillées et ne se rappellent plus le lendemain des choses qu'elles ont faites pendant ce temps.			✓
Très rare	Idées suicidaires ou suicide		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET PROCÉDURES À SUIVRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquence inconnue Difficulté à respirer		✓	

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Pour obtenir une copie de ce document et la monographie complète de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, contactez :

Sandoz Canada Inc., au 1-800-361-3062

ou faites une demande écrite à l'adresse suivante :
145, Jules-Léger
Boucherville, (QC), Canada
J4B 7K8

ou par courriel à : medinfo@sandoz.com

Dernière révision : 7 avril 2017

Cette liste d'effets secondaires n'est pas exhaustive. Pour tout effet inattendu ressenti lors de la prise de Sandoz Zopiclone, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Signalement des effets secondaires

Vous pouvez contribuer à l'amélioration de l'utilisation sécuritaire des produits de santé pour les Canadiens en signalant tout effet secondaire grave ou imprévu à Santé Canada. Votre déclaration peut nous permettre d'identifier des nouveaux effets secondaires et de changer les renseignements liés à l'innocuité des produits.

3 façons de signaler :

- Faire une déclaration en ligne au [MedEffet](#)
- Téléphoner au numéro sans frais 1-866-234-2345
- Envoyer un formulaire de déclaration des effets secondaires du consommateur par télécopieur ou par la poste
 - Numéro de télécopieur sans frais 1-866-678-6789
 - Adresse postale : Programme Canada Vigilance Santé Canada
Indice de l'adresse : 0701E
Ottawa (Ontario)
K1A 0K9

Des étiquettes d'adresse prépayées et le formulaire sont disponibles au [MedEffet](#)

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver ce médicament température ambiante (entre 15°C – 30°C) dans un endroit sec, à l'abri de la lumière. Ne pas prendre ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'emballage.

Gardez ce médicament hors de la portée des enfants.