

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

SEPTA-ZOPICLONE

(zopiclone)

Comprimés de 5.0 mg et 7.5 mg

Hypnotique et Sédatif

Septa Pharmaceuticals Inc
7490 Pacific Circle, #1
Mississauga, ON, L5T 2A3
Contrôle: 155686

Date de Préparation:
08 mai 2012

NOM DU MÉDICAMENT

SEPTA-ZOPICLONE (zopiclone)

Comprimés de 5.0 mg et 7.5 mg

Hypnotique et Sédatif

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

La zopiclone, un dérivé de la cyclopyrrolone, est un hypnotique à action de courte durée. La structure de la zopiclone est non reliée aux autres hypnotiques existants. Toutefois, le profil pharmacologique de la Zopiclone est similaire à celle des benzodiazépines.

Les propriétés pharmacologiques de la zopiclone sont: hypnotiques, sédatives, anxiolytiques, anti-convulsivantes, et myorelaxantes. Ces effets sont liés à une action agoniste spécifique sur les récepteurs centraux appartenant au complexe macromoléculaire GABA_A, lesquels modulent l'ouverture des canaux d'ions chlorure.

Lors d'études d'une durée de un à 21 jours chez l'humain en laboratoire de sommeil, la zopiclone a réduit la latence du sommeil, a augmenté la durée du sommeil et a diminué le nombre de réveils nocturnes. La zopiclone a retardé le début du sommeil REM mais n'a pas réduit la durée des périodes REM de façon constante. La durée du stade 1 du sommeil a été réduite, et le temps passé au stade 2 du sommeil a été augmenté. Lors de la plupart des études, les stades 3 et 4 du sommeil avaient tendance à augmenter, mais dans certains cas, aucune modification ou des diminutions ont été observées. L'effet de la zopiclone aux stades 3 et 4 du sommeil diffère de celui des benzodiazépines, lesquels suppriment le sommeil à onde lente. La signification clinique de cette observation n'est toutefois pas connue.

Pour les médicaments hypnotiques, la durée de l'effet hypnotique et le profil d'innocuité peuvent être influencés par la demi-vie alpha (distribution) ($t_{1/2\alpha}$) et la demi-vie bêta (élimination) ($t_{1/2\beta}$) du médicament administré et de tout métabolite actif formé. Lorsque les demi-vies sont longues, le médicament ou les métabolites peuvent s'accumuler lors des périodes d'administration en soirée et être associés à une altération de la performance cognitive et motrice durant les heures d'éveil. Si les demi-vies sont courtes, le médicament et les métabolites seront éliminés avant l'ingestion de la prochaine dose, et les effets résiduels liés à la sédation ou à la dépression du système nerveux central (SNC) devraient être minimales ou absents. Si le médicament possède une très courte demi-vie d'élimination, il est possible qu'une carence relative (c'est-à-dire, au niveau des sites récepteurs) puisse se manifester à un moment donné lors de l'intervalle entre chaque administration nocturne. Cette séquence d'événements peut expliquer deux observations cliniques observées après plusieurs semaines d'administration nocturne de benzodiazépines à élimination rapide ou d'hypnotiques à élimination rapide similaires aux benzodiazépines: 1) augmentation des réveils durant le dernier tiers de la nuit et 2) apparence d'anxiété accrue durant le jour (voir MISES EN GARDE).

Lors de l'administration nocturne et pour une période prolongée, une tolérance ou une adaptation pharmacodynamique à certains effets des benzodiazépines ou des hypnotiques similaires aux benzodiazépines peut se développer. Toutefois, lors de deux études en laboratoire de sommeil impliquant 17 patients, aucune tolérance à la zopiclone ne s'est développée durant des périodes de traitement de plus de 4 semaines.

Rebond du sommeil paradoxal:

Certaines manifestations du rebond du sommeil paradoxal ont été rapportées en laboratoire de sommeil et lors d'études cliniques suivant l'arrêt de la zopiclone (voir PRÉCAUTIONS).

Le traitement à la zopiclone a été associé à des effets résiduels liés à la dose (voir PRÉCAUTIONS).

Pharmacocinétique

Absorption:

La zopiclone est absorbée rapidement et de façon efficace. La biodisponibilité est de plus de 75%, indiquant ainsi l'absence d'un effet de premier passage significatif. Après l'administration de doses de 3.75 et de 7.5 mg, l'atteinte des concentrations plasmatiques maximales de 30 et 60 ng/mL, s'est effectuée en moins de 2 heures. L'absorption était semblable chez les hommes et les femmes.

Une administration quotidienne répétée d'une dose de 7.5 mg par voie orale pour une période de 14 jours n'a pas modifié les caractéristiques pharmacocinétiques de la zopiclone et n'a pas mené à une accumulation.

Distribution:

La zopiclone est rapidement distribuée à partir du compartiment vasculaire (demi-vie de distribution $[t_{1/2\alpha}]$: 1.2 heure) alors que la demi-vie d'élimination est d'environ 5 heures (entre: 3.8 à 6.5 heures). La liaison aux protéines plasmatiques est faible (environ 45% pour une concentration sérique entre 25-100 ng/mL) et non saturable. Le risque d'interaction médicamenteuse découlant du déplacement du médicament lié est faible. Le volume de distribution est de 91.8-104.6 litres.

Métabolisme:

La zopiclone est largement métabolisée par trois voies principales; seulement 4 à 5% du médicament est excrété sans modification dans l'urine.

Une étude *in vitro* indique que le cytochrome P450 (CYP) 3A4 est l'isoenzyme principale impliquée dans le métabolisme de la zopiclone en métabolites, et que l'isoenzyme CYP2C8 est également impliquée dans la formation du dérivé N-déméthyl de la zopiclone.

Les principaux métabolites sont un dérivé N-oxyde (~12%), lequel est doté d'une faible activité pharmacologique chez les animaux, et un métabolite N-déméthyl (~16%), lequel est inactif pharmacologiquement.

Leurs demi-vies apparentes évaluées à partir des données urinaires sont d'approximativement 4.5 et 7.4 heures. Les deux métabolites sont excrétés par voie rénale.

D'autres métabolites provenant de la décarboxylation oxydative sont partiellement éliminés par les poumons sous forme de gaz carbonique. Chez les animaux, la zopiclone n'a pas induit d'enzymes microsomiales hépatiques.

Excrétion:

Des études sur l'excrétion, utilisant la zopiclone C¹⁴-zopiclone, ont démontrées que plus de 90% de la dose administrée était excrétée à l'intérieur d'une période de 5 jours, 75% de cette dose étant éliminée dans l'urine et 16% dans les fèces.

La faible clairance rénale de zopiclone non modifiée (moyenne de 8.4 mL/min) comparée à celle de la clairance plasmatique (232 mL/min) indique que la clairance de la zopiclone est principalement métabolique.

Population de patients aux besoins particuliers:

Sujets âgés: la biodisponibilité absolue de la zopiclone était augmentée (94% vs 77% chez de jeunes patients) et la demi-vie d'élimination était prolongée (~7 heures). Aucune accumulation n'a été observée suite à une administration répétée.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique: la demi-vie d'élimination était substantiellement prolongée (11.9 heures) et les temps d'atteinte des concentrations plasmatiques maximales étaient retardés (3.5 heures). Ainsi, des doses plus faibles sont recommandées (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

Chez les patients cirrhotiques, la clairance plasmatique de zopiclone était réduite d'environ 40% en raison de la diminution du processus de déméthylation. Ainsi, la posologie devra être modifiée chez ces patients.

Patients souffrant d'insuffisance rénale légère à modérée: la pharmacocinétique de la zopiclone n'était pas affectée. Pour les cas d'insuffisance rénale, aucune accumulation de zopiclone ou de ses métabolites n'a été détectée après une administration prolongée.

La zopiclone est éliminée par hémodialyse; toutefois, l'hémodialyse n'a aucune valeur dans le traitement d'un surdosage cause par le large volume de distribution de la zopiclone (voir également SYMPTÔMES ET TRAITEMENT D'UN SURDOSAGE). L'hémodialyse n'a pas semblé augmenter la clairance plasmatique du médicament.

Femmes qui allaitent: la zopiclone était présente dans le lait maternel, et ses concentrations parallèles de niveaux plasmatiques étaient d'environ 50% plus faible (voir PRÉCAUTIONS, Utilisation chez les mères qui allaitent).

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

Les troubles du sommeil peuvent constituer la manifestation d'un trouble physique et/ou psychiatrique. Par conséquent, la décision d'initier le traitement symptomatique de l'insomnie doit être prise seulement après une évaluation rigoureuse du patient.

SEPTA-ZOPICLONE (zopiclone) est indiqué pour le traitement à court terme et le soulagement symptomatique de l'insomnie caractérisée par la difficulté à s'endormir, des réveils nocturnes fréquents et/ou des réveils matinaux précoces.

Le traitement à la zopiclone ne doit normalement pas dépasser 7 à 10 jours consécutifs. L'utilisation pour plus de 2 à 3 semaines consécutives nécessite une réévaluation complète du patient. Les prescriptions de zopiclone doivent être rédigées pour une utilisation à court terme (7 à 10 jours) et ne doivent pas être prescrites à des quantités excédant 1 mois.

L'utilisation d'hypnotiques doit être restreinte au traitement de l'insomnie en raison de laquelle le trouble du sommeil entraîne une altération des capacités quotidiennes.

CONTRE-INDICATIONS

SEPTA-ZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients qui présentent une hypersensibilité au médicament ou à toute composante de sa formule, chez les patients atteints de myasthénie grave et d'insuffisance hépatique sévère, et chez ceux souffrant d'une perturbation importante des fonctions respiratoires, c'est-à-dire, un syndrome d'apnée du sommeil sévère.

MISES EN GARDE

Général:

Les benzodiazépines et les composés similaires aux benzodiazépines doivent être utilisés avec une extrême prudence chez les patients présentant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme.

Parce que certains des effets indésirables de la zopiclone peuvent être liés à la dose, la dose efficace la plus petite possible doit être prescrite, particulièrement chez les patients âgés. Une sédation excessive et inappropriée chez les personnes âgées peut causer des chutes et des événements graves.

La cause de l'insomnie doit être identifiée lorsque possible et les facteurs sous-jacents doivent être traités à l'aide d'un hypnotique. L'échec du traitement de l'insomnie après 7 à 10 jours peut indiquer la présence d'un trouble psychiatrique et/ou une condition médicale, ou une erreur de

l'appréciation ou de l'interprétation du sommeil.

L'aggravation de l'insomnie ou l'émergence de nouveaux troubles de la pensée ou du comportement peut être la conséquence d'un trouble psychiatrique ou physique non diagnostiqué. Ces manifestations ont également été rapportées lors de l'utilisation de médicaments agissant sur les sites récepteurs des benzodiazépines.

SEPTA-ZOPICLONE doit être utilisé avec prudence chez les patients qui ont manifesté des réactions paradoxales à l'alcool et/ou aux sédatifs.

Grossesse:

Les benzodiazépines peuvent causer des anomalies fœtales lorsqu'ils sont administrés durant la grossesse. Lors du premier trimestre de la grossesse, plusieurs études ont suggéré un risque accru de malformations congénitales associées à l'utilisation des benzodiazépines.

Les données disponibles concernant la zopiclone sont insuffisantes pour évaluer son innocuité durant la grossesse chez l'humain. Ainsi, l'utilisation de zopiclone durant la grossesse n'est pas recommandée. Si la zopiclone est prescrite à des femmes en mesure de procréer, celles-ci doivent être avisées des risques potentiels pour le fœtus, et elles doivent également être avisées de consulter leur médecin concernant l'arrêt du médicament si elles ont l'intention d'être enceintes ou si elles croient être enceintes.

Durant les dernières semaines de la grossesse ou durant le travail, l'ingestion de doses thérapeutiques de médicaments hypnotiques appartenant à la classe des benzodiazépines a mené à des cas de dépression du SNC chez les nouveau-nés, en raison de la distribution transplacentaire. Des effets similaires peuvent être observés avec la zopiclone, en raison de ses effets pharmacologiques. Si la zopiclone est utilisée durant les trois derniers mois de la grossesse ou durant le travail, des effets sur les nouveau-nés, tels que l'hypothermie, l'hypotonie et ou une détresse respiratoire peuvent s'avérer prévisibles.

Un enfant né d'une mère qui a pris des agents sédatifs/hypnotiques de façon chronique durant les derniers stades de la grossesse peut développer une dépendance physique, et peut être à risque de développer des symptômes de sevrage durant la période post natale.

Amnésie:

Une amnésie antérograde de sévérité variable a été rapportée suivant l'administration de doses thérapeutiques de benzodiazépines ou d'agents similaires aux benzodiazépines. Cet événement est rare avec la zopiclone. Une amnésie antérograde peut se manifester, particulièrement lorsque le sommeil est interrompu ou lorsque l'heure du coucher est retardée après l'ingestion du comprimé. L'amnésie antérograde est un phénomène relatif à la dose et les sujets âgés peuvent être particulièrement à risque.

Des cas d'amnésie globale passagère et "d'amnésie du voyageur" ont également été rapportés chez des individus qui ont pris des benzodiazépines, souvent au milieu de la nuit, pour dormir durant un voyage. L'amnésie globale passagère et l'amnésie du voyageur sont toutes deux

imprévisibles et ne constituent pas nécessairement un phénomène lié à la dose.

Pour réduire la possibilité d'amnésie antérograde, les patients doivent s'assurer de prendre le comprimé uniquement lorsqu'ils vont au lit. Les patients doivent être avisés de ne pas prendre de zopiclone lors de circonstances durant lesquelles une nuit complète de sommeil et la clairance du médicament s'avèrent impossibles avant de reprendre les activités normales.

Troubles de la pensée et modifications du comportement:

Des troubles de la pensée et d'autres modifications du comportement ont été rapportés, bien que rarement, en association à l'utilisation de benzodiazépines et d'agents similaires aux benzodiazépines, incluant la zopiclone (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Certaines modifications peuvent être caractérisées par une baisse de l'inhibition, ex. : agression ou extroversion qui semble excessive, similaire à celle constatée avec l'alcool ou avec d'autres déprimeurs du SNC (ex. : sédatifs/hypnotiques). Une prudence accrue est requise chez les patients présentant des antécédents de comportements violents et de réactions anormales aux sédatifs, incluant l'alcool et les benzodiazépines ou les agents similaires aux benzodiazépines. Les modifications de comportement de nature psychotique qui ont été rapportées incluent les comportements anormaux, l'agitation, l'irritabilité, les hallucinations, le délire, la colère, les cauchemars et la dépersonnalisation. Les comportements anormaux associés à l'utilisation de benzodiazépines et d'agents similaires aux benzodiazépines ont été rapportés plus fréquemment avec l'utilisation chronique et/ou de doses élevées, mais ils peuvent se produire lors d'un traitement de courte durée, d'un traitement d'entretien ou lors de la période de sevrage.

Il peut être rarement déterminé avec certitude si l'apparition des comportements anormaux énumérés ci-dessus est induite par le médicament, si elle survient spontanément, ou si elle résulte d'un trouble psychiatrique sous-jacent. Néanmoins, l'émergence de tout nouveau signe ou symptôme comportemental nécessite une évaluation prudente et immédiate. Si ces événements se produisent, l'utilisation du produit doit être discontinuée. Ces réactions sont plus susceptibles d'apparaître chez les personnes âgées.

Fonctions cognitives:

Les benzodiazépines et les agents similaires aux benzodiazépines altèrent le rendement intellectuel, ex. : concentration, attention et vigilance. Le risque de confusion est accru chez les personnes âgées et chez les patients présentant une atteinte cérébrale.

Anxiété, agitation:

Une augmentation de l'anxiété et/ou l'agitation durant le jour a été observée durant le traitement à la zopiclone. Il peut s'agir d'une manifestation de sevrage entre deux doses, en raison de la courte demi-vie d'élimination du médicament.

Dépression:

La prudence est de mise si la zopiclone est prescrite à des patients présentant des signes et des symptômes de dépression, lesquels pourraient être intensifiés par les médicaments hypnotiques. Le

potentiel de blessures volontaires (ex.: surdosage intentionnel) est très élevé chez les patients dépressifs et ainsi, la plus petite quantité possible du médicament doit leur être disponible en tout temps.

Comme avec tout autre hypnotique, SEPTA-ZOPICLONE n'est pas un traitement pour la dépression et peut même en masquer les symptômes.

Comportements somnambuliques complexes:

Des comportements somnambuliques complexes, tel que la conduite d'une automobile en dormant (c'est-à-dire, conduire tout en n'étant pas complètement éveillé après l'ingestion d'un sédatif-hypnotique, avec amnésie de l'événement) ont été rapportés chez des patients qui ont pris de la zopiclone. D'autres comportements potentiellement dangereux ont été rapportés chez des patients qui se sont levés sans être complètement éveillés après avoir pris un sédatif-hypnotique, incluant la préparation et la consommation de nourriture, des appels téléphoniques, sortir de la maison, etc. Comme avec la conduite automobile en dormant, les patients ne se souviennent normalement pas de ces événements. Même si des comportements somnambuliques complexes peuvent se produire à des doses thérapeutiques de zopiclone uniquement, la consommation concomitante d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC avec la zopiclone augmente le risque de tels comportements, tout comme la consommation de zopiclone à des doses dépassant la dose maximale recommandée. SEPTA-ZOPICLONE ne doit pas être pris avec de l'alcool.

La prudence est recommandée avec l'utilisation concomitante d'autres déprimeurs du SNC.

La prudence est recommandée chez les patients présentant des antécédents personnels ou familiaux de somnambulisme. Même si des comportements somnambuliques complexes ont été rapportés chez des patients sans antécédents personnels ou familiaux de somnambulisme, il est possible que certains patients prédisposés présentent un risque élevé d'expérimenter ces comportements complexes durant le traitement à la zopiclone.

L'utilisation de zopiclone chez des patients atteints d'autres troubles reconnus comme étant susceptibles d'altérer le sommeil et de provoquer des réveils fréquents (ex. : apnée du sommeil, Syndrome des Mouvements Sporadiques des Jambes, Syndrome des Jambes Sans Repos) est déconseillée, puisque ces patients sont également présentement également un risque élevé d'adopter des comportements somnambuliques complexes.

Le traitement à la zopiclone doit être de courte durée (voir INDICATIONS, POSOLOGIE ET ADMINISTRATION).

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

La prudence est de mise avec l'utilisation concomitante d'inhibiteurs puissants de l'isoenzyme CYP3A4 (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES)

En raison du risque envers le patient et la communauté, l'interruption de SEPTA-ZOPICLONE doit être fortement considérée pour les patients qui signalent de tels comportements somnambuliques complexes.

Réactions Anaphylactiques et Anaphylactoïdes Sévères:

De rares cas d'œdème angioneurotique affectant la langue, la glotte ou le larynx ont été rapportés chez des patients après la prise initiale ou subséquente de doses de sédatifs-hypnotiques, incluant la zopiclone. Certains patients ont présenté des symptômes additionnels tels que la dyspnée, un serrement de gorge ou de la nausée et des vomissements suggérant l'anaphylaxie. Certains patients ont dû recevoir un traitement médical à l'urgence. Si l'œdème angioneurotique affecte la gorge, la glotte ou le larynx, une obstruction respiratoire peut se produire et être mortelle. Les patients qui ont développé de l'œdème angioneurotique après le traitement au SEPTA-ZOPICLONE ne doivent pas reprendre le médicament.

PRÉCAUTIONS

Toxicomanie, dépendance et sevrage :

L'utilisation d'agents sédatifs-hypnotiques tel que SEPTA-ZOPICLONE peut causer le développement d'une dépendance physique et psychologique ou d'abus. Le risque de dépendance ou d'abus est augmenté par la dose et la durée du traitement, si utilisé avec de l'alcool ou d'autres psychotropes, chez les patients présentant des antécédents d'alcoolisme et/ou de toxicomanie, ou chez les patients atteints de troubles de la personnalité. L'anxiété de jour entre deux doses et le rebond d'anxiété peuvent augmenter le risque de dépendance chez les patients traités à la zopiclone.

Lorsqu'une dépendance physique est développée, l'interruption abrupte du traitement sera accompagnée par des symptômes de sevrage.

Des symptômes de sevrage, similaires à ceux attribués à l'utilisation de barbituriques et d'alcool (convulsions, tremblements, crampes abdominales et musculaires, vomissements, hyperhidrose, dysphorie, troubles de la perception et insomnie) se sont produits suite à l'interruption abrupte de benzodiazépines et d'agents similaires aux benzodiazépines, incluant la zopiclone. Les symptômes les plus sévères sont généralement associés à des doses plus élevées et à une utilisation prolongée, même si des patients recevant des doses thérapeutiques pendant aussi peu que 1 à 2 semaines peuvent également développer des symptômes de sevrage, incluant de l'anxiété de jour entre les doses du soir.

Ainsi, l'interruption abrupte doit être évitée et une réduction graduelle de la posologie est recommandée pour tout patient prenant le médicament depuis plus de quelques semaines. La recommandation de réduction est particulièrement importante chez les patients présentant des antécédents de convulsions (voir EFFETS INDÉSIRABLES).

Comme avec tout hypnotique, les prescriptions répétées doivent être limitées à ceux qui sont sous supervision médicale.

Il peut être utile d'informer le patient qui débute un traitement que celui-ci sera d'une durée limitée, et d'expliquer explicitement comment la posologie sera réduite.

Rebond du sommeil paradoxal

Un syndrome passager, caractérisé par les symptômes menant à un traitement par benzodiazépines ou par agent similaire aux benzodiazépines se manifestant sous une forme plus marquée, peut apparaître lors de l'interruption du traitement par hypnotique. Il peut être accompagné d'autres réactions, incluant des changements d'humeur, de l'anxiété et de l'agitation.

Puisque le risque d'un tel phénomène est accru suite à une interruption abrupte de zopiclone, particulièrement après un traitement prolongé, il est recommandé de réduire la posologie graduellement et d'aviser le patient de ce risque (voir EFFETS INDÉSIRABLES). Il est important que le patient soit informé de la possibilité d'un rebond du sommeil paradoxal, minimisant ainsi l'anxiété envers de tels symptômes si ceux-ci se produisent lorsque l'utilisation du produit est discontinuée.

Tolérance

La perte d'efficacité d'autres hypnotiques peut se développer suite à une utilisation prolongée. Toutefois, aucune tolérance n'a été observée avec la zopiclone lors de périodes de traitement s'étalant jusqu'à 4 semaines.

Patients présentant des conditions particulières:

La zopiclone doit être administrée avec prudence chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique ou rénale, ou d'insuffisance pulmonaire chronique. L'ajustement des posologies est recommandé (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION). Une détresse respiratoire a été rapportée chez des patients dont la fonction respiratoire était compromise.

La zopiclone est contre-indiquée chez les patients atteints de myasthénie grave et d'insuffisance hépatique sévère, ainsi que chez ceux dont la fonction respiratoire est atteinte, ex. : grave syndrome d'apnée du sommeil (voir CONTRE-INDICATIONS).

Vigilance / conduit automobile:

En raison des propriétés pharmacologiques et des effets dépresseurs sur le SNC de SEPTA-ZOPICLONE, la zopiclone peut nuire à la capacité de conduire ou d'utiliser des machines. Les patients recevant le médicament doivent être informés des risques associés aux activités nécessitant une vigilance mentale complète, tel que l'utilisation de machines et la conduite d'un véhicule moteur. Pour les mêmes raisons, les patients doivent être informés des risques associés à l'ingestion concomitante de zopiclone et d'alcool ou d'autres médicaments ayant un effet dépresseur sur le SNC (voir INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Utilisation lors de la grossesse:

L'utilisation de zopiclone durant la grossesse n'est pas recommandée (voir la section MISES EN GARDE).

Utilisation chez les mères qui allaitent:

La zopiclone est excrétée dans le lait maternel et sa concentration peut atteindre 50% des taux plasmatiques. Peu de données suffisantes sont disponibles à propos de la zopiclone afin d'évaluer son innocuité lors de l'allaitement. Ainsi, l'administration de zopiclone aux mères qui allaitent n'est pas recommandée.

Enfants (<18 ans):

L'innocuité et l'efficacité de la zopiclone chez les enfants et chez les jeunes adultes de moins de 18 ans n'ont pas été établies.

Personnes âgées (≥ 65 ans):

Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets indésirables, tels que la somnolence, les étourdissements, ou les troubles de la coordination. Une sédation sévère et inappropriée peut causer des accidents et des chutes. Ainsi, la plus petite dose possible doit être utilisée chez ces sujets (voir POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Patients âgés). L'amnésie antérograde est un phénomène associé à la dose et les sujets âgés peuvent être particulièrement exposés à celle-ci.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le risque d'interactions médicamenteuses découlant du déplacement du médicament lié est faible.

Alcool

L'utilisation concomitante avec l'alcool n'est pas recommandée (voir MISES EN GARDE, Comportements somnambuliques complexes). La zopiclone peut produire des effets déprimeurs sur le SNC lorsqu'elle est administrée avec de l'alcool.

Dépresseurs du SNC

La zopiclone peut produire des effets déprimeurs addictifs sur le SNC lorsqu'elle est administrée avec des antihistaminiques sédatifs, des anticonvulsivants, des analgésiques narcotiques, des anesthésiants, ou des psychotropes tels que les antipsychotiques (neuroleptiques), les hypnotiques, les anxiolytiques/sédatifs, et les agents antidépresseurs, lesquels peuvent également produire une dépression du SNC. Dans le cas des analgésiques narcotiques, l'augmentation de l'euphorie peut également conduire à une dépendance psychologique.

Médicaments affectant les Enzymes du Cytochrome P450

Puisque la zopiclone est métabolisée par l'isoenzyme du cytochrome P450 (CYP) 3A4 (voir MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétiques, Métabolisme), les taux plasmatiques de zopiclone peuvent être augmentés lorsqu'elle est administrée avec des inhibiteurs de la CYP3A4, tels que l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, et le ritonavir. Une réduction de la posologie de SEPTA-ZOPICLONE peut

s'avérer nécessaire lorsqu'administré avec des inhibiteurs de la CYP3A4. Inversement, les taux plasmatiques de zopiclone peuvent être diminués lorsqu'elle est administrée avec des inducteurs de la CYP3A4, tels que la rifampicine ou la rifampine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne, et le millepertuis. Une réduction de la posologie de SEPTA-ZOPICLONE peut s'avérer nécessaire lorsqu'administrée avec des inducteurs CYP3A4.

Les effets de l'érythromycine sur la pharmacocinétique de la zopiclone ont été étudiés chez 10 sujets en santé. L'aire sous la courbe de la zopiclone est augmentée de 80% en présence d'érythromycine. L'effet hypnotique de la zopiclone peut être augmenté lorsqu'elle est administrée avec de l'érythromycine.

EFFETS INDÉSIRABLES

L'effet indésirable le plus commun observé pour la zopiclone est l'altération du goût (goût amer). Une somnolence marquée et/ou des troubles de la coordination sont des signes d'intolérance au médicament ou de doses excessives.

Les effets indésirables suivants ont été observés chez des patients recevant de la zopiclone. En l'absence d'une cause à effet établie, les réactions indésirables qui ont été associées plus souvent à la zopiclone qu'à un placebo sont rédigées en caractères italiques.

Système Nerveux Central: *Somnolence, étourdissements, confusion, amnésie antérograde ou troubles de la mémoire, sensation d'ébriété, euphorie, cauchemars, agitation, anxiété ou nervosité, hostilité, dépression, diminution de la libido, troubles de la libido, coordination anormale, céphalées, hypotonie, tremblements, spasmes musculaires, paresthésie et troubles de la parole.*

Hallucinations, agression, irritabilité et chutes (principalement chez les patients âgés).

Système Cardiovasculaire: palpitations

Système Digestif: *goût amer, sécheresse buccale, langue sabburale, mauvaise haleine, nausées, vomissements, diarrhée, constipation, anorexie ou augmentation de l'appétit.*

Troubles Généraux et Réactions au Site d'Administration: *asthénie, frissons, fatigue*

Appareil Respiratoire: dyspnée

Organes des Sens: amblyopie

Peau et Phanères:

éruptions cutanées, taches sur la peau, transpiration, prurit. Les éruptions cutanées et le prurit peuvent être des signes d'hypersensibilité au médicament; interrompre le traitement si tel est le cas.

L'œdème angioneurotique et/ou des réactions anaphylactiques ont été rapportés très rarement.

Métabolisme et nutrition: Perte de poids

Appareil locomoteur: Lourdeur des membres

Tests de laboratoire: Des valeurs anormales de test en laboratoire ont été rapportées de façon sporadique. Une hausse légère à modérée des taux sériques de transaminase et/ou des taux sanguins de phosphatases alcalines a très rarement été signalée.

Patients âgés: Les patients âgés tendent à avoir une incidence plus élevée de palpitations, de vomissements, d'anorexie, de sialorrhée, de confusion d'agitation, d'anxiété, de tremblements et de transpiration que les patients plus jeunes. L'amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose et les sujets âgés peuvent être particulièrement exposés.

Un syndrome de sevrage a été rapporté lors de l'interruption de SEPTA-ZOPICLONE (voir PRÉCAUTIONS, Toxicomanie, dépendance et sevrage). Les symptômes de sevrage varient et peuvent inclure le rebond du sommeil paradoxal, des douleurs musculaires, de l'anxiété, des tremblements, de la transpiration, de l'agitation, de la confusion, des céphalées, des palpitations, de la tachycardie, un délire, des cauchemars et de l'irritabilité. Pour les cas plus graves, les symptômes suivants peuvent se manifester: déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissements et picotements des extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, et hallucinations. Dans de très rares cas, des convulsions peuvent se manifester.

Expérience après commercialisation:

Troubles psychiatriques: agitation, délire, colère, comportements anormaux (possiblement associés à l'amnésie) et somnambulisme (voir MISES EN GARDE, comportements somnambuliques complexes). Un syndrome de sevrage et une dépendance ont été rarement rapportés.

Troubles du système nerveux: ataxie

Troubles oculaires: diplopie

Troubles gastro-intestinaux: dyspepsie

Troubles locomoteurs et des tissus conjonctifs: faiblesse musculaire

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Signes et Symptômes:

Le surdosage est généralement manifesté par des degrés variables de dépression du système nerveux central, allant de la somnolence au coma selon la quantité ingérée. Dans les cas bénins, les symptômes incluent des étourdissements, de la confusion et de la léthargie; dans les cas plus sévères, les symptômes peuvent inclure de l'ataxie, de l'hypotonie, de l'hypotension, une méthémoglobinémie, une dépression respiratoire et un coma. Un surdosage ne devrait pas constituer une menace au pronostic vital, à moins d'être combiné à d'autres dépresseurs du SNC, incluant l'alcool. D'autres facteurs de risque, tels que la présence d'une maladie concomitante et l'état affaibli du patient, peuvent contribuer à la sévérité des symptômes, et dans de très rares cas, causer la mort.

Dans des cas volontaires et accidentels de surdosage à la zopiclone impliquant des doses allant jusqu'à 340 mg, les principaux effets rapportés étaient un sommeil prolongé, des étourdissements, de la léthargie et de l'ataxie.

Traitement Recommandé:

Un traitement symptomatique de soutien dans un environnement clinique adéquat est recommandé, en surveillant attentivement les fonctions respiratoires et cardiovasculaires. L'administration d'un lavage gastrique ou de charbon activé est seulement utile lorsqu'effectué tôt après l'ingestion. L'hémodialyse est inutile en raison du large volume de distribution de la zopiclone. Le flumazénil peut être un antidote utile; toutefois, l'administration de flumazénil peut contribuer à l'apparition de symptômes neurologiques (agitation, anxiété, convulsions et labilité émotionnelle). Des liquides par voie intraveineuses devraient être administrés au besoin.

Centre Antipoison:

Comme avec le traitement de tout surdosage, la possibilité d'une ingestion de médicaments multiples doit être envisagée. Le médecin pourrait vouloir contacter le centre antipoison pour les informations les plus récentes sur le traitement d'un surdosage par produits hypnotiques.

Pour le traitement d'un surdosage suspecté, contactez votre Centre Antipoison régional.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Un traitement à la zopiclone ne doit généralement pas dépasser 7 à 10 jours consécutifs. Une utilisation pour plus de 2 à 3 semaines consécutives nécessite une réévaluation complète du patient.

Le produit doit être pris immédiatement avant le coucher.

Posologie pour Adultes: La dose habituelle pour adultes est de 5.0 mg à 7.5 mg. La dose de 7.5 mg ne doit pas être dépassée (voir PRÉCAUTIONS).

Personnes Âgées (≥ 65 ans): Chez les personnes âgées et/ou les patients affaiblis, une dose initiale de 3.75 mg (la moitié d'un comprimé de 7.5 mg) au coucher est recommandée. La dose peut être augmentée à 5.0 mg ou 7.5 mg si la dose initiale ne permet pas d'obtenir l'effet thérapeutique attendu.

Patients souffrant d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance respiratoire chronique: La dose recommandée est de 3.75 mg (la moitié d'un comprimé de 7.5 mg) selon l'acceptabilité et l'efficacité. Une dose allant jusqu'à 7.5 mg peut être utilisée avec prudence selon certains cas.

SEPTA-ZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère et chez ceux dont la fonction respiratoire est perturbée de façon importante, ex. : grave syndrome d'apnée du sommeil (voir CONTRE-INDICATIONS).

Patients souffrant d'insuffisance rénale: Même si aucune accumulation de zopiclone ou de ses métabolites n'a été détectée chez les patients souffrant d'insuffisance rénale, il est recommandé que ces patients débutent le traitement par une dose de 3.75 mg (la moitié d'un comprimé de 7.5 mg).

Enfants (<18 ans)

SEPTA-ZOPICLONE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

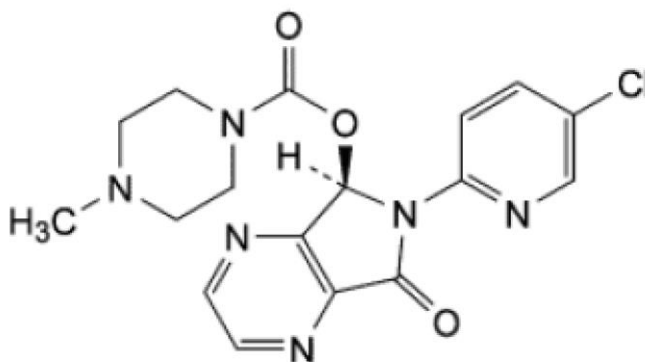
INFORMATION PHARMACEUTIQUE

(i) Substance médicamenteuse:

Dénomination Commune: Zopiclone

Dénomination Chimique: 4-méthylpipérazine-1-carboxylate de (5*RS*)-6-(5-chloropyridine-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5*H*-pyrrolo[3,4-*b*]pyrazine-5-yle

Formule Développée:



Formule Moléculaire: $C_{17}H_{17}ClN_6O_3$

Poids Moléculaire: 388.8

Description:

Poudre blanche ou légèrement jaunâtre, pratiquement insoluble dans l'eau,
Librement soluble dans le chlorure de méthylène, légèrement soluble dans l'acétone,
pratiquement insoluble dans l'alcool. Se dissout dans les acides minéraux dilués.

Fond à une température d'environ 177 °C, avec décomposition.

(ii) Composition:

Zopiclone 5.0 & 7.5 mg:

Ingrédients non médicinaux du noyau: Phosphate de calcium dibasique, Croscarmellose de Sodium, Cellulose Microcristalline, Povidone K-30, Stéarate de Magnésium

Ingrédients non médicinaux de l'enrobage: 5.0 mg: Opadry II blanc & 7.5 mg: Opadry II bleu.

(iii) Recommandations d'entreposage:

Conserver dans un endroit sec, à température de la pièce (15° - 30°C). Conserver à l'abri de la lumière. Tenir hors de portée des enfants.

DISPONIBILITÉ DES FORMES POSOLOGIQUES

Zopiclone 7.5 mg:

Comprimé bleu, de forme ovale, recouvert d'une pellicule et portant l'inscription "7.5" d'un côté et une ligne de division "Z" et l'inscription "I" de l'autre côté.

Disponible dans des flacons blancs en polyéthylène de haute densité contenant 100 ou 500 comprimés en plaquette de 10.

Zopiclone 5.0 mg:

Comprimé blanc, rond, biconvexe, recouvert d'une pellicule et portant l'inscription "5" d'un côté et "IZ" de l'autre côté.

Disponible dans des flacons blancs en polyéthylène de haute densité contenant 100 ou 500 comprimés en plaquette de 10.

PHARMACOLOGIE

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES COMPARATIVES DE LA BIODISPONIBILITÉ

Une étude de bio équivalence randomisée, à deux séquences, balancée, à deux traitements, deux périodes, à dose unique, avec inversion de traitement, et charnière a été menée avec des comprimés de 7.5 mg de SEPTA-ZOPICLONE (Septa Pharmaceuticals Inc, Canada) et des comprimés de 7.5 mg d'IMOVANE® (Zopiclone) (Sanofi-Aventis Canada Inc) chez des sujets adultes mâles en santé, sous des conditions de jeûne (n=25).

<p align="center">Nom d'Analyte: Zopiclone (1 × 7.5 mg) À partir de données mesurées</p> <p align="center">Moyen Géométrique[#] Moyen Arithmétique (CV %)</p>				
Paramètre	Test *	Référence [†]	% Ratio des Moyens Géométriques [#]	90% Intervalle de Confiance [#]
AUC _T (ng.h/mL)	644.619 663.738 (24.91)	615.841 637.366 (26.22)	104.53	(99.27,110.08)
AUC _I (ng.h/mL)	660.136 679.336 (24.66)	633.171 654.379 (25.68)	104.11	(98.89,109.61)
C _{max} (ng/mL)	104.644 107.651 (23.77)	95.132 99.931 (33.38)	109.55	(103.51,115.95)
T _{max} [€] (h)	1.081 (67.39)	1.261 (85.62)		
T _{1/2} [€] (h)	6.532 (19.73)	6.445 (19.63)		

* SEPTA-ZOPICLONE Comprimés de 7.5 mg (Septa Pharmaceuticals Inc., Canada)

† IMOVANE[®] (Zopiclone) Comprimés de 7.5 mg (fabriquant: Sanofi-Aventis Canada Inc.,) (acheté au Canada).

€ Exprimé comme Moyen Arithmétique (CV %) seulement

Basé sur la méthode des plus petits carrés

La zopiclone, un dérivé de la cyclopyrrolone, est un agent hypnotique chimique. Toutefois, l'évaluation pharmacologique et comportementale du médicament a démontré que ses effets sont similaires à ceux des benzodiazépines.

1. Activité sur le SNC

La zopiclone a un effet antagoniste sur les convulsions provoquées chimiquement et par électrochocs chez les souris et les rats. Même si elle agit de façon marquée sur les conditions convulsives qui impliquent le GABA, elle est relativement inefficace lorsque la glycine, un autre acide aminé inhibiteur, est impliquée.

La zopiclone exerce une activité myorelaxante; elle inhibe le réflexe de préhension chez la souris, réduit la capacité des souris et des rats à demeurer sur une tige tournante ou un plan incliné, relâche les pattes arrières des chats normaux et bloque le réflexe polysynaptique chez les chats chloralosés.

La zopiclone exerce également une activité anti-agressive; elle inhibe le comportement combatif chez les souris et le comportement combatif cause par une lésion septale chez les rats.

Lors d'une situation de "conflit", le médicament augmente le comportement d'actionnement du levier de nourriture malgré la punition induite, ce qui indique une activité anxiolytique. La réponse du comportement non puni, indiquant une sédation non spécifique, est supprimée uniquement à des doses plus élevées.

Même si la zopiclone ne cause pas la perte du réflexe de redressement chez les souris normales, elle potentialise la narcose induite par l'hexobarbital ou l'éthanol.

Lors d'un paradigme de discrimination médicamenteuse, où les rats entraînés à différencier le médicament d'une solution saline, le stimulus différenciateur de la zopiclone s'est généralisé à plusieurs benzodiazépines, ainsi qu'au pentobarbital. L'observation selon laquelle les benzodiazépines et un barbiturique étaient en mesure de se substituer à la zopiclone indique que celle-ci appartient à la même classe de médicaments.

La tolérance n'est pas développée par le comportement induit par la zopiclone, puisque l'anticonvulsivant et le ED₅₀'s sont similaires chez les animaux naïfs et traités par la zopiclone.

2. Études de liaison aux récepteurs

La zopiclone possède une forte affinité spécifique aux sites de liaison des benzodiazépines de plusieurs zones cérébrales du rat. Le médicament peut inhiber la liaison des benzodiazépines ³H, mais peut également marquer les sites qui sont reconnus par les agonistes des benzodiazépines et le Ro 15-1788, un antagoniste des benzodiazépines. La zopiclone ne reconnaît pas les sites récepteurs des benzodiazépines et ne possède pas d'affinité aux récepteurs de la sérotonine, du Gaba, des récepteurs α_1 et α_2 adrénergiques, et de la dopamine.

L'interaction de la zopiclone avec le complexe récepteur benzodiazépines/récepteur Gaba/canal chlorique diffère quelque peu de celle des benzodiazépines; même si elle diminue la concentration de cGMP dans le cervelet du rat, sa liaison n'est pas augmentée par le GABA ou par l'ion chlorure.

3. Potentiel de Dépendance

Chez les singes rhésus dépendants au barbital, la zopiclone a supprimé les symptômes d'abstinence, lesquels sont apparus lors du sevrage. Une suppression partielle et complète a été observée à des doses de 4 et 16 mg/kg respectivement.

La zopiclone, lorsqu'administrée chez des singes à des doses de 16 mg/kg/jour pour 28 jours, a précipité des signes de sevrage d'une intensité modérée. Les symptômes les plus intenses sont apparus trois ou quatre jours après le sevrage, et incluaient une hyper-irritabilité, une agitation, des tremblements, et une certaine perte de poids. L'administration d'une dose plus élevée pour deux semaines a induit des symptômes presque similaires lors du sevrage, sans déclencher de convulsions.

La zopiclone a été auto-administrée par voie intraveineuse et par voie intragastrique chez les singes. Lorsque le médicament était remplacé par une solution saline, le taux d'auto-administration chutait rapidement.

4. Effets Cardiovasculaires et Respiratoires

La zopiclone a été évaluée chez des chats, des chiens, des lapins et des singes conscients et anesthésiés à l'égard de ses effets sur la respiration et sur plusieurs paramètres cardiovasculaires. La plupart des études impliquaient une administration par voie intraveineuse.

En général, la respiration et la tension artérielle ont diminué, et cette diminution était liée à la dose, alors que la fréquence cardiaque et l'ECG ont démontré peu de changement. La zopiclone a affecté les mécanismes centraux du contrôle de la respiration de façon plus importante que les mécanismes de régulation cardiovasculaire.

5. Études sur les Interactions Médicamenteuses

La zopiclone a été évaluée en association avec plusieurs médicaments et a généralement interagit de façon additive 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 pouvaient être annulés par le Ro 15-1788 (flumazénil) un antagoniste spécifique des benzodiazépines.

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGUË

Des études ont été menées chez les deux sexes de plusieurs espèces. Les résultats sont résumés dans le tableau.

ESPÈCES	VOIE	LD ₅₀ (mg/kg)
Souris	intraveineuse	450
	i.p.	580
	Per os.	1150
Rats	Per os	2300
Chiens	Per os	≥ 4500
	intraveineuse	~ 400
Chats	Per os	> 1500
Lapins	Per os	~ 2500
Singes	Per os	> 4500

Les symptômes de toxicité incluait une sédation, une dépression du SNC, de l'ataxie, une dépression respiratoire et de la dyspnée. Chez les chiens, l'administration par voie intraveineuse de zopiclone a été suivie par des convulsions myocloniques.

ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME

1. Rats (Souche CD)

Étude de 1 mois avec administration orale

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

Le poids de la thyroïde était augmenté chez les rats mâles à tous les niveaux de posologie. Chez les mâles ayant reçus des doses élevées, le poids du cœur et de la rate a été réduit.

Étude de 3 mois avec administration orale

Quinze rats/sexe/dose ont reçu de la zopiclone par gavage sept jours par semaine à des doses de 0, 2, 12 et 120 mg/kg. À la dose intermédiaire et à la dose élevée, une hypotonie, une adynamie et une ptose liées à la dose ont été observées, lesquelles sont toutes disparues avec le temps. Un gain pondéral a été légèrement, mais significativement moindre chez les rats mâles que chez ceux servant de témoins.

À une dose de 120 mg/kg, les modifications suivantes sont apparues : diminution des valeurs BSP pour les deux sexes; diminution du nombre d'hématies chez les femelles; augmentation du poids du foie chez les mâles et les femelles, accompagnée par de légères modifications des cellules du parenchyme hépatique, notamment éosinophilie ou basophilie dans la région porte.

Étude de 18 mois avec administration orale

Quinze rats/sexe/dose ont reçu de la zopiclone ajoutée à leur régime à des doses de 0, 2, 20 et 200 mg/kg. 15 rats/sexe/dose ont été sacrifiés à six mois. La dose la plus faible a été bien tolérée.

À la dose élevée, les modifications suivantes sont apparues : réduction du gain pondéral d'environ 30% chez les deux sexes; élévation des niveaux de protéines plasmatiques à 3 et 6 mois chez les mâles et tout au long de l'étude chez les femelles; élévation des niveaux d'albumine et de globuline; augmentation du poids de la thyroïde chez les rats mâles, accompagnée par 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 deux sexes.

2. Chiens (Beagle)

Étude de 1 mois avec administration orale

Un chien/sexe/dose a reçu de la zopiclone six jours par semaine à des doses de 0, 6, 24 et 120 mg/kg. Une sédation et une hypotonie des pattes arrière liées à la dose ont été observées. Les chiens ayant reçu une dose élevée et les chiennes ayant reçu une dose intermédiaire ont présenté une perte pondérale modérée.

À la dose élevée, les deux chiens présentaient des corps de Heinz dans les érythrocytes circulants et la moelle osseuse présentait une hyperplasie érythroblastique. De plus, le male présentait une anémie marquée et une érythropoïèse active de la rate. Les valeurs d'azote uréiques sanguines étaient augmentées à toutes les doses selon la courbe liée à la dose; les résultats des tests de la fonction hépatique étaient quelque peu élevés.

Étude de six mois avec administration orale

Six chiens/sexe/dose ont reçu de la zopiclone sept jours par semaine à des doses de 0, 5, 10 et 25 mg/kg. Un chien/sexe de chaque groupe a été sacrifié après une période de récupération de 3 mois. La zopiclone a causé une légère excitation, de l'ataxie et de la somnolence à des doses de 5, 10, et 25 mg/kg respectivement. Plus tard dans l'étude, quatre chiens ont eu des convulsions épileptoïdes et trois d'entre eux sont décédés. Une réduction du gain pondérale a été observée uniquement chez les chiens ayant reçu une dose élevée.

La numération des plaquettes s'est élevée substantiellement au-dessus de la normale chez deux femelles ayant reçu une dose élevée. Les niveaux de transaminases ont augmentés, mais sans suivre une courbe liée à la dose. Les niveaux de phosphatase alcaline ont augmenté significativement chez les mâles et les femelles ayant reçu des doses de 25 mg/kg.

Même si le poids du foie a augmenté de façon proportionnelle à la dose chez les mâles et les femelles, il est retourné aux valeurs de contrôle suivant une période de récupération de 3 mois. Chez les mâles ayant reçu une dose élevée, le poids de la rate, des reins et des surrénales a diminué de façon significative.

L'examen de la moelle osseuse a démontré que la proportion des proérythroblastes et le ratio des normoblastes et des érythroblastes basophiles étaient plus importants chez les femelles ayant reçu une dose élevée que chez celles servant de témoins.

Étude de 1 an avec administration orale

Cinq chiens/sexe/dose ont reçu de la zopiclone sept jours par semaine à des doses de 0, 1, 5 et 25 mg/kg. La zopiclone a causé de l'ataxie, de la somnolence, de la léthargie, une réduction de l'activité, des tremblements corporels et de l'excitabilité. Les deux derniers effets se sont produits avant l'administration de la dose, alors que les autres sont apparus rapidement suite à l'administration de la dose. Après un traitement de six mois, la zopiclone a causé des convulsions épileptoïdes chez cinq chiens (quatre ayant reçu une

dose élevée, un ayant reçu une dose intermédiaire). Puisque les convulsions ont été observées tôt le matin avant l'administration de la dose, elles peuvent être perçues comme une manifestation de sevrage. Les femelles, traitées avec 5 mg/kg de zopiclone, étaient significativement plus Lourdes que celles servant de témoins.

La numération des plaquettes était élevée chez les deux sexes à des doses de 5 et 25 mg/kg doses. La phosphatase d'alkaline était élevée depuis le premier mois à des doses intermédiaires et élevées. Les valeurs T₄ chez les mâles ayant reçu une dose élevée et les valeurs BSP chez les femelles ayant reçu une dose élevée étaient également augmentées.

Une augmentation du poids du foie, proportionnelle à la dose, est devenue statistiquement importante à des doses de 25 mg/kg. Cette augmentation a été associée à des modifications hispathologiques, notamment une vacuolisation du cytoplasme des hépatocytes, avec présence de corps hyalins éosinophiles.

CARCINOGENÈSE

Des études d'oncogénèse ont été menées chez des rats et des souris ayant reçu des doses de zopiclone de 1, 10, 100 mg/kg/jour durant deux ans. Une augmentation de l'incidence de tumeurs mammaires associée à une transformation anaplasique chez les rats femelles et une augmentation des tumeurs thyroïdiennes chez les rats mâles ayant reçu des doses élevées ont été observées. Pour l'étude chez la souris, les femelles ayant reçu des doses élevées présentaient une incidence accrue d'adénocarcinomes pulmonaires; alors que les mâles ayant reçu des doses élevées ont présenté un nombre élevé de tumeurs des tissus mous sous-cutanés.

Lors d'une importante série de tests, il a été démontré que la zopiclone n'a aucune propriétés mutagène ou clastogène (endommageant les chromosomes); Les prélèvements d'urine chez les souris, les rats et les humains traités à la zopiclone étaient similairement non mutagènes.

L'effet de la zopiclone est un effet oncogénèse non génotoxique; Le phénomène de redistribution des tumeurs est fréquemment observé lors d'études sur la carcinogénèse des rodents, particulièrement avec des médicaments agissant sur le système nerveux central et sur l'équilibre hormonal. L'augmentation des taux de 17 bêta-oestradiol peut être considérée comme étant la cause de l'émergence de tumeurs mammaires et du passage de carcinomes mammaires bien différenciés à des carcinomes mammaires peu différenciés. La perturbation du mécanisme de rétroaction consécutive à l'accélération de la clairance de la T₄ et l'augmentation de la TSH est responsable de la surstimulation de la thyroïde, laquelle cause la formation de néoplasmes thyroïdiens. Les tumeurs des tissus mous des souris mâles sont attribuables aux batailles entre animaux (une réaction paradoxale), et causées par les incrustations et une réaction à la présence de corps étrangers. La fréquence accrue d'adénocarcinomes pulmonaires chez la souris femelle peut être jugée purement fortuite, quoique les données ne soient pas suffisantes pour exclure définitivement d'autres mécanismes.

Aucune modification endocrinienne n'a été observée chez l'humain recevant des doses thérapeutiques de zopiclone (7.5 mg). La dose de zopiclone produisant la tumeur est 800 fois plus importante et le niveau qui ne produit aucun effet est équivalent à 80 fois la dose

recommandée chez l'humain (0.125 mg/kg).

MUTAGENÈSE

La zopiclone et ses produits métaboliques ont été évalués pour leur potentiel de mutagenèse par le biais des épreuves suivantes:

ÉPREUVE	ESPÈCES OU ORGANISME INDICATEUR	POSOLOGIE UTILISÉE
Test d'Ames	<u>Salmonella typhimurium</u> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 & TA 1538) <u>Escherichia coli</u> (WP2 uvrA)	Jusqu'à 500 mcg/boîte de Pétri avec ou sans enzymes activatrices microsomiques provenant d'un foie de rat.
Test d'Ames	<u>Salmonella typhimurium</u> (5 souches, comme précédemment)	Extraits d'urine concentrée provenant de rats traités à des doses de 1, 10 et 100 mg/kg pour 20 jours.
Test d'Ames	<u>Salmonella typhimurium</u> (5 souches, comme précédemment)	Jusqu'à 5000 mcg/boîte de Pétri avec des enzymes activatrices microsomiques provenant d'un foie de souris B6C3F1
Test d'Ames	<u>Salmonella typhimurium</u> (WP2 uvrA)	1) Échantillons d'urine provenant de volontaires recevant 7.5, 10 ou 15 mg avec ou sans enzymes microsomiques de foie. 2) Deux métabolites majeures, dérivés de N-oxyle et N-desméthyl : jusqu'à 1000 mcg/ boîte de Pétri
Épreuve <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 les souris: 100 mg/kg p.o.
Test de mutation génétique	Cellules ovariennes de Hamster Chinois (CHO/HG PRT)	Jusqu'à 200 mcg/mL avec ou sans Activation métabolique.

ÉPREUVE	ESPÈCES OU ORGANISME INDICATEUR	POSOLOGIE UTILISÉE
Évaluation In vitro de l'effet clastogène sur cellules de mammifère.	Cellules ovariennes de Hamster Chinois (ligne CHO/K1)	Jusqu'à 200 mcg/mL avec ou sans activation métabolique.
Épreuve de réparation ADM (Test de William)	Culture primaire d'hématocytes de rat	Jusqu'à 10 ⁻⁴ M.
Test de 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 Drosophila melanogaster (CHO/HG PRT)	Solution 2% p.o.

Tous les tests étaient négatifs. La zopiclone n'était ni mutagène, ni clastogène, et n'a pas produit de métabolites mutagènes chez les animaux de laboratoire ou chez l'humain.

REPRODUCTION AND TÉRATOLOGIE

1. Fertilité et performance reproductive globale

Les effets de la zopiclone ont été évalués dans trois études. Premièrement, les rats mâles traités étaient accouplés à des rats femelles traités, les doses orales de zopiclone étant de 0, 2, 12 et 120 mg/kg. Les mâles ont été traités pendant 10 semaines avant l'accouplement, et les femelles ont été traitées pendant 2 semaines avant l'accouplement, durant la grossesse et pendant une période d'allaitement de 3 semaines. Lors de deux autres études, les mâles traités (120 mg/kg) étaient accouplés aux femelles non traitées et les mâles non traités étaient accouplés aux femelles traitées (120 mg/kg). Ces deux dernières études incluait un groupe de témoins.

Le taux de grossesse, le nombre d'implantations, le taux de résorption et le nombre de fœtus vivant étaient similaires à ceux des témoins et à ceux des rats traités avec une faible dose ou une dose intermédiaire. Toutefois, la mortalité de la progéniture était significativement plus élevée chez le groupe recevant une dose intermédiaire que chez le groupe de témoins.

À des doses de 120 mg/kg, sans égard au fait que les mâles aient été accouplés avec des femelles traitées ou non traitées, seulement ~10% des femelles ont atteint le stade de gestation, et même chez ces animaux, la résorption était complète. Lorsque des femelles ayant reçu une dose élevée étaient accouplées à des mâles non traités, le taux de grossesse était légèrement plus faible chez celui du groupe de témoins (83% vs 100%) et toutes les femelles enceintes ont donné naissance à des fœtus vivants. Le taux de survie des fœtus, jusqu'à 21 jours d'allaitement, était significativement plus faible que celui du groupe de témoins.

En conclusion, des doses de 120 mg/kg de zopiclone entraînent la stérilité chez les animaux mâles, alors que chez les femelles, elles affectent légèrement le taux de grossesse. À une dose allant jusqu'à 12 mg/kg, le médicament n'affecte pas la fertilité et les fonctions de reproduction.

2. Tératologie - rats

Une étude a été menée chez des groupes de 20 rats chacun, ayant reçu de la zopiclone par voie orale à des doses de 0, 5, 25 et 125 mg/kg à partir du jour 5 jusqu'au jour 15 de la gestation. Chez les rats traités avec une dose élevée de zopiclone, les modifications suivantes ont été observées lorsque comparées aux groupes de témoins: l'ingestion de nourriture et le poids corporel final (jour 20) étaient légèrement mais significativement plus bas, le taux de résorption était légèrement plus élevé (9% vs 6%) et le poids moyen des fœtus vivants était légèrement mais significativement plus bas (3.5 g vs 3.7 g). Un des rejets présentait une malformation sternale, et cinq rejets nés de la même mère présentaient une sternèbre asymétrique. Les deux anomalies se sont produites dans la souche utilisée. En conclusion, la zopiclone n'est pas tératogène chez les rats à des doses pouvant atteindre 125 mg/kg.

3. Tératologie - lapins

Une étude a été menée chez des groupes de 16 lapins chacun, ayant reçu de la zopiclone par voie orale à des doses de 0, 5, 25 et 125 mg/kg à partir du jour 6 jusqu'au jour 16 de la gestation. L'ingestion de nourriture et le gain de poids étaient significativement affectés et liés à la dose. À des doses de 125 mg/kg, les lapins ont perdu du poids à la fin du traitement. Le poids moyen des fœtus vivants dans ce groupe était significativement plus bas que celui des témoins (31.5 g vs 35.8 g). Trois des fœtus présentaient des malformations, 1/109 des fœtus vivants à des doses intermédiaires et 2/129 fœtus vivants à des doses élevées présentaient des malformations du tractus urinaire, une exencéphalie et des pieds bots aux membres avant, et des malformations des gros vaisseaux du cœur. Ces malformations se sont produites chez la souche utilisée. En conclusion, la zopiclone n'est pas tératogène chez les lapins à des doses pouvant atteindre 125 mg/kg.

4. Étude Périnatale et Postnatale

Il s'agit d'une étude de deux générations durant laquelle les rejets mâles et femelles (génération F₁) des mères traitées ont été accouplés tout en observant également la génération F₂.

La zopiclone a été administrée par voie orale à des doses de 0, 10, 50 et 250 mg/kg à partir du jour 17 de la gestation jusqu'au jour 28 de l'allaitement. Les modifications significatives suivantes ont été observées : réduction du nombre de rejetons par portée, poids corporel plus bas à la naissance et au moment du sevrage chez les groupes ayant reçu des doses intermédiaires et des doses élevées, augmentation de la mortalité liée à la dose lors de la naissance et entre les jours 1 et 28. La mortalité durant l'allaitement était significativement différente de celle du groupe de témoins, même pour le groupe ayant reçu une dose de 10 mg/kg. Le cannibalisme envers les rejetons était augmenté selon la dose; cet effet peut avoir été causé par le fait que les rejetons étaient somnolents, hypothermiques et avaient des problèmes de succion.

Le comportement général, le développement physique, la fonction auditive, l'activité motrice spontanée et l'apprentissage étaient normaux chez les rejetons survivants de la génération F₁. Les mâles et les femelles de la génération F₁ se sont accouplés avec succès, à l'exception de trois rats qui étaient infertiles (un rat mâle provenant du groupe ayant reçu une dose de 50 mg/kg et un rat mâle et un rat femelle provenant du groupe ayant reçu une dose de 250 mg/kg). Le rat mâle provenant du groupe ayant reçu une dose intermédiaire présentait une hypoplasie bilatérale des testicules et de l'épididyme. La mortalité et les poids de la génération F₂ se situaient à l'intérieur des valeurs normales pour la souche utilisée. Un rejeton de la génération F₂, provenant du groupe ayant reçu une dose intermédiaire, présentait une oligodactylie et une syndactylie de la patte avant gauche.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- 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. Tokyo (Japan), July 17, 1981, pp: 103-117.
- 16) Elie R. A controlled dose-response study of zopiclone in normal insomnia. Symposium on zopiclone. Tokyo (Japan), July 17, 1981, pp: 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, Bourguoin 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, bourguoin 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, Bourguoin 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):116-26.
- 24) Gaillot J, Decouvalaere B, Marlard M, Smith G, Dreyfus JF. Metabolism of zopiclone. Zopiclone Symposium - "Zopiclone: A Reappraisal". VII World Congress of Psychiatry, Vienna (Austria), July 11-16, 1983.
- 25) 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.
- 26) Goa KL, Heel RC. Zopiclone. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs* 1986;32:48-65.

- 27) Griffiths AN, Jones DM, Richens A. Zopiclone produces effects on human performance similar to flurazepam lormetazepam and triazolam. *Br J Clin Pharmacol* 1986;21:647-53.
- 28) 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.
- 29) Hesse LM, von Moltke LL, Greenblatt DJ. Clinically important drug interactions with zopiclone, zolpidem and zaleplon. *CNS Drugs* 2003;17(7):513-32.
- 30) 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.
- 31) Jovanovic UJ, Dreyfus JF. Polygraphical sleep recordings in insomniac patients under zopiclone or nitrazepam. *Pharmacology* 1983;27(Suppl 2):136-145.
- 32) Julou L. Pharmacological and toxicological studies on zopiclone. Symposium on zopiclone. Tokyo (Japan), July 17, 1981, pp. 9-25.
- 33) King DJ. Benzodiazepines, amnesia and sedation: theoretical and clinical issues and controversies. *Human Psychopharmacol* 1992;7:79-87.
- 34) 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.
- 35) Lader M, Freka G. Subjective effects during administration and on discontinuation of zopiclone and temazepam in normal subjects. *Pharmacopsychiat* 1987;20:67-71.
- 36) 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.
- 37) Lamphere JK, Roehrs TA, Zorick FJ, Koshorek G, Roth T. The dose effects of zopiclone. *Hum Psychopharmacol* 1989;4:41-6.
- 38) Maczaj M. Pharmacological treatment of insomnia. *Drugs* 1993;45:44-55.
- 39) Mamelak M, Csima A, Price V. Effects of zopiclone on the sleep of chronic insomniacs. *Pharmacology* 1983;27(Suppl 2):156-64.
- 40) 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.
- 41) Marc-Aurele J, Caille G, Bourgoignie J. Comparison of zopiclone pharmacokinetics in patients with impaired renal function and normal subjects. Effects of hemodialysis. *Sleep* 1987;10(Suppl 1):22-6.

- 42) Matheson I, Sande HA, Gaillot J. The excretion of zopiclone into breast milk. *British Journal of Clinical Pharmacology* 1990;30(2):267-71.
- 43) Meatherall RC. Zopiclone fatality in a hospitalized patient. *Journal of Forensic Sciences* 1997;42(2):340-3.
- 44) Monchesky TC, Billings BJ, Phillips R. Zopiclone: A new nonbenzodiazepine hypnotic used in general practice. *Clin Ther* 1986;8:283-91.
- 45) Monchesky TC, Billings BJ, Phillips R, Bourgouin J. Zopiclone in insomniac shiftworkers. *Int Arch Occup Environ Health* 1989;61:255-9.
- 46) 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.
- 47) Nicholson AN, Stone B. Zopiclone: sleep and performance studies in healthy man. *Pharmacology* 1983;27(Suppl 2):92-7.
- 48) 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.
- 49) 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.
- 50) 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.
- 51) 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.
- 52) Ranlov PJ, Nielsen SP. The effect of zopiclone and diazepam on ventilatory responses in normal human subjects. *Sleep* 1987;10 (Suppl 1):40-7.
- 53) Regouby Y, Delomez G, Tisserant A. P.R. prolongation during voluntary zopiclone intoxication. *Therapie* 1990;45(2):162.
- 54) Roberts CJC, Parker G. The pharmacokinetics and pharmacodynamics of zopiclone in cirrhotic patients. Zopiclone symposium, "Zopiclone: the third generation of hypnotics" IV International Congress of Sleep Research (A.P.S.S.), Bologna, Italy, July 18-22, 1983.
- 55) 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.

- 56) Subhan Z, Hindmarch I. Effects of zopiclone and benzodiazepine hypnotics on search in short-term memory. *Neuropsychobiology* 1984;12:244-8.
- 57) Summary of Product characteristics for Benzodiazepines as anxiolytics or hypnotics. Directive 75/318/EEC. Last revised 1994.
- 58) 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.
- 59) 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.
- 60) 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.
- 61) Wadworth AN, McTavish D. Zopiclone: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs & Aging* 1993;3:441-59.
- 62) Wickstrom E, Godtlieb N 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.
- 63) Yanagita T. Dependence potential of zopiclone studied in monkeys. *Pharmacology* 1983; 27 (Suppl 2): 216-27.
- 64) Product Monograph for Imovane® (Zopiclone) 5.0 mg and 7.5 mg Tablets, sanofi-aventis Canada Inc., Laval Quebec. Control # 146277. Date of Revision: October 13, 2011.

PARTIE III RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr SEPTA-ZOPICLONE (Comprimés de Zopiclone)

Ce Feuillelet constitue la partie III d'une "Monographie de Produit" en trois parties, publiée lorsque SEPTA-ZOPICLONE a fait l'objet d'une approbation pour la vente au Canada, et s'adresse spécifiquement aux Consommateurs. Veuillez lire les renseignements contenus avant de prendre votre médicament. Conservez ce feuillet jusqu'à ce que vous ayez pris tous les comprimés, puisque vous pourriez devoir le lire à nouveau. Ce feuillet ne doit en aucun cas remplacer les discussions entre vous et votre médecin au sujet des risques et des bienfaits de SEPTA-ZOPICLONE. Ce feuillet n'est qu'un résumé et ne fournit pas tous les renseignements pertinents au sujet de SEPTA-ZOPICLONE. Contactez votre médecin ou votre pharmacien si vous avez des questions au sujet de ce médicament.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Utilisation indiquée du médicament:

SEPTA-ZOPICLONE est un médicament d'ordonnance conçu pour vous aider à dormir si vous souffrez d'insomnie passagère et de courte durée. Les symptômes de l'insomnie peuvent varier: vous pourriez éprouver de la difficulté à vous endormir, ou vous réveiller fréquemment durant la nuit, ou vous réveiller très tôt le matin, ou présenter ces 3 symptômes.

Le traitement par SEPTA-ZOPICLONE ne devrait normalement pas être prescrit pour plus de 7-10 jours et ne doit être pris qu'en cas d'insomnie, dont les perturbations du sommeil vous empêchent de fonctionner adéquatement durant la journée. SEPTA-ZOPICLONE ne traite pas les causes sous-jacentes de votre insomnie.

Les effets de ce médicament:

SEPTA-ZOPICLONE fait partie d'une famille de somnifères d'ordonnance médicale, généralement dotés de propriétés similaires, tel qu'un effet calmant.

Si vous détenez une prescription de somnifères, vous devriez tenir compte de leurs bienfaits et de leurs risques. Les risques et les limitations importantes incluent:

- Vous pourriez développer une dépendance au médicament,
- Le médicament peut altérer votre vigilance et votre mémoire, particulièrement lorsque la posologie n'est pas respectée.

(Voir **Mises en garde et Précautions**)

Quand est-il déconseillé de l'utiliser:

N'utilisez pas SEPTA-ZOPICLONE si vous êtes atteint:

- D'une maladie musculaire connue sous le nom de myasthénie grave.
- D'une insuffisance hépatique sévère (troubles du foie).
- D'une maladie pulmonaire ou respiratoire sévère, incluant l'apnée du sommeil.
- D'une allergie connue à la zopiclone ou à tout ingrédient contenu dans SEPTA-ZOPICLONE. (Voir **Ingrédients non médicinaux**).

Ingrédient actif:

Zopiclone

Ingrédients non médicinaux:

SEPTA-ZOPICLONE 5.0 mg contient: Phosphate Dicalcique, Croscarmellose de Sodium, Cellulose Microcristalline, Povidone K-30, Stéarate de Magnésium, Opadry II blanc.

SEPTA-ZOPICLONE 7.5 mg contient: Phosphate Dicalcique, Croscarmellose de Sodium, Cellulose Microcristalline, Povidone K-30, Stéarate de Magnésium, Opadry II bleu

Formes Posologiques Disponibles: Comprimés, 5 mg et 7.5 mg

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Comportements Somnambuliqes Complexes

Des rapports ont été émis concernant des personnes qui se lèvent hors du lit alors qu'elles n'étaient pas complètement réveillées suite à la prise de zopiclone, et qui exerçaient des activités sans en conserver le souvenir. Le matin suivant, ces personnes ne se rappelaient pas d'avoir fait ces activités. Ce comportement inhabituel est plus susceptible de se produire lorsque la zopiclone est prise avec de l'alcool ou d'autres médicaments qui causent de la somnolence, tels que ceux utilisés pour le traitement de la dépression ou de l'anxiété. Les activités que vous pourriez faire dans ces situations peuvent représenter un danger pour vous et votre entourage. Les activités signalées incluent la conduite d'un véhicule ("conduire en dormant"), quitter la maison, préparer et manger de la nourriture, parler au téléphone, etc.

Important:

1. Ne prenez pas plus de SEPTA-ZOPICLONE que prescrit.
2. Ne prenez pas de SEPTA-ZOPICLONE si vous consommez de l'alcool.
3. Parlez à votre médecin si vous avez eu des épisodes antérieurs de somnambulisme, ou s'il y a des antécédents de somnambulisme dans votre famille.

4. Parlez à votre médecin si vous souffrez de conditions qui affectent votre sommeil, tel que le Syndrome des Mouvements Périodiques des Jambes (mouvements involontaires des jambes durant le sommeil) ou du Syndrome des Jambes sans Repos (besoin irrésistible de bouger les jambes, généralement accompagné de sensations inconfortables et déplaisantes, qui débute ou s'empire durant les périodes d'inactivité, généralement le soir ou la nuit).
5. Parlez à votre médecin au sujet de tous les médicaments que vous prenez, incluant les médicaments en vente libre et les produits naturels. Votre médecin vous indiquera si vous pouvez prendre SEPTA-ZOPICLONE avec vos autres médicaments.
6. Vous et votre entourage devez surveiller l'apparition de comportements inhabituels tels que décrits ci-dessus. Si vous découvrez que vous avez fait *toute* activité semblable pour laquelle vous n'avez aucun souvenir, vous devez immédiatement contacter votre médecin.

Vigilance: SEPTA-ZOPICLONE peut altérer votre capacité de vigilance. NE CONDUISEZ AUCUN VÉHICULE ou n'opérez pas d'équipement potentiellement dangereux jusqu'à ce vous connaissiez la façon dont le médicament vous affectera.

Problèmes de mémoire: La zopiclone peut causer un type spécial de perte de mémoire (amnésie); vous pourriez ne pas vous rappeler des événements qui se sont produits durant une certaine période de temps, normalement plusieurs heures, après avoir pris le médicament. Cet oubli ne constitue normalement pas un problème, car la personne prenant le somnifère a l'intention de dormir durant cette période de temps critique. Ceci peut toutefois causer un problème si vous prenez le médicament afin d'induire le sommeil en voyageant, par exemple en avion, car vous pourriez vous réveiller avant que l'effet du médicament ne soit disparu. Ce phénomène est connu sous le nom de "amnésie du voyageur". NE PRENEZ PAS SEPTA-ZOPICLONE lorsqu'une nuit complète de sommeil s'avère impossible avant que vous ne soyez actif et fonctionnel à nouveau, ex. : un vol de nuit de moins de 8 heures. La perte de mémoire peut se produire lors de telles situations. Votre corps a besoin de temps pour éliminer le médicament de votre système.

Tolérance/Symptômes de Sevrage:

Suite à une utilisation régulière, les somnifères peuvent perdre leur efficacité, et vous pourriez également développer un degré de dépendance.

Lorsque vous prenez SEPTA-ZOPICLONE, vous pourriez vous réveiller durant le dernier tiers de la nuit, ou vous sentir anxieux ou nerveux durant le jour. Si ce

phénomène se produit, parlez-en à votre médecin.

Vous pourriez également expérimenter des "effets de sevrage" lorsque vous cessez le médicament après l'avoir pris durant une semaine ou deux seulement. Mais généralement, ces effets de sevrage sont plus communs et sévères après de longues périodes d'utilisation continue. Par exemple, les premières nuits après l'arrêt du médicament, vous pourriez constater que l'insomnie est pire qu'avant la prise du somnifère. Ce type de symptôme de sevrage est connu sous le nom de "rebond du sommeil paradoxal".

D'autres effets de sevrage suivant l'interruption abrupte de somnifères varient entre des sensations déplaisantes et un syndrome de sevrage majeur, lequel peut inclure des crampes abdominales et musculaires, des vomissements, de la transpiration, des tremblements et, rarement, des convulsions. Les symptômes sévères sont rares. Si vous prenez le somnifère depuis longtemps, discutez avec votre médecin de la meilleure façon de cesser la prise du médicament.

Dépendance/Toxicomanie:

Toutes les prescriptions médicales de somnifères peuvent causer une dépendance (addiction), particulièrement lorsqu'elles sont utilisées pendant quelques semaines, ou à des doses élevées. Certaines personnes développent un besoin de continuer la prise de ces médicaments, non seulement pour leur effet thérapeutique, mais également pour éviter les symptômes de sevrage ou pour atteindre des effets non thérapeutiques.

Les individus qui dépendent, ou ont eu une dépendance à tout moment dans le passé à l'alcool ou à d'autres drogues présentent un risque particulier de dépendance aux médicaments de cette classe. Mais **toutes les personnes sont à risque.** Tenez compte de ce risqué avant de prendre ces médicaments pour plusieurs semaines.

Modifications de la pensée ou du comportement:

Une variété de modifications de la pensée et du comportement peut se produire lorsque vous utilisez des somnifères sous ordonnance médicale. Certains de ces modifications incluent de l'agressivité et une extroversion qui semble hors du commun. D'autres modifications, bien que rares, peuvent être encore plus inhabituelles et extrêmes. Celles-ci incluent la confusion, un comportement étrange, de l'agitation, de l'irritabilité, des cauchemars, des hallucinations, du délire (une fausse croyance ou un jugement altéré, tenu avec conviction malgré l'évidence du contraire), la dépersonnalisation, et une dépression accrue qui

peut conduire à des pensées suicidaires.

Il est rarement défini si de tels symptômes sont causés par le médicament, ou par une maladie présente avant l'utilisation du médicament, ou s'ils apparaissent de façon spontanée. Si vous développez toute pensée anormale lors de l'utilisation de SEPTA-ZOPICLONE, parlez-en immédiatement à votre médecin.

Aggravation des Effets Secondaires:

NE CONSOMMEZ PAS D'ALCOOL SI VOUS PRENEZ DU SEPTA-ZOPICLONE. Certains médicaments peuvent également aggraver les effets secondaires causés par la zopiclone chez certains patients (voir **Interactions avec ce médicament**).

Personnes âgées: Un important risque de chute et de fractures a été rapporté chez les personnes âgées qui prennent des somnifères tels que la zopiclone.

Effets sur la Grossesse:

Certains somnifères ont été associés à des malformations congénitales lorsque pris durant les premiers mois de la grossesse. On ignore encore si la zopiclone pourrait causer des effets similaires. De plus, les somnifères pris durant les dernières semaines de la grossesse entraînent une sédation chez le bébé et peuvent induire des symptômes de sevrage après la naissance. **NE PRENEZ PAS SEPTA-ZOPICLONE** durant la grossesse, et ce en tout temps, puisque ce médicament peut affecter le développement du bébé.

Utilisation chez les Mères qui Allaitent La zopiclone passe dans le lait maternel. Ainsi, si vous allaitez, ce médicament doit être évité. Votre médecin en discutera avec vous.

AVANT d'utiliser SEPTA-ZOPICLONE, parlez à votre médecin ou à votre pharmacien si :

- Vous êtes atteint d'une maladie pulmonaires ou de problèmes respiratoires.
- Vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins.
- Vous présentez des antécédents de dépression et/ou de pensées suicidaires ou de tentatives de suicide.
- Vous avez eu des réactions inattendues à l'alcool ou aux médicaments sédatifs dans le passé, telles que de l'irritabilité, de l'agressivité, des hallucinations, etc.
- Vous avez des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme.
- Vous prévoyez être enceinte ou êtes enceinte pendant que vous prenez ce médicament.
- Vous allaitez.
- Vous consommez de l'alcool.

- Vous prenez d'autres médicaments, incluant les médicaments en vente libre et les produits naturels.
- Vous souffrez d'intolérance au lactose.

INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT

N'utilisez pas SEPTA-ZOPICLONE si vous consommez de l'alcool. **N'utilisez pas** SEPTA-ZOPICLONE avec d'autres médicaments, médicaments en vente libre ou produits naturels sans d'abord en parler avec votre médecin ou votre pharmacien.

SEPTA-ZOPICLONE peut causer des effets secondaires plus prononcés lorsqu'administré de façon concomitante avec :

- L'alcool
- D'autres tranquillisants ou somnifères
- Des antihistaminiques sédatifs
- Des anticonvulsivants (médicaments utilisés pour contrôler ou prévenir les convulsions)
- Les analgésiques narcotiques
- Les antipsychotiques, les antidépresseurs, et autres médicaments psychotropes (médicaments qui affectent l'humeur) qui peuvent causer de la somnolence.

Les autres médicaments qui peuvent présenter une interaction avec SEPTA-ZOPICLONE en affectant la façon dont le médicament est métabolisé par l'enzyme CYP3A4 dans le foie, incluent:

- Les inhibiteurs CYP3A4 tels que l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole, et le ritonavir;
- Les inducteurs CYP3A4 tels que la rifampicine ou rifampine, la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

SEPTA-ZOPICLONE est un médicament efficace, entraînant relativement peu de problèmes graves lorsqu'utilisé pour le traitement à court terme de l'insomnie. L'insomnie peut être de courte durée et peut répondre à un traitement bref. Les risques et les bienfaits d'une utilisation prolongée doivent être discutés avec votre médecin.

Posologie habituelle:

SEPTA-ZOPICLONE doit être pris au coucher, juste avant de se mettre au lit.

Adultes: La posologie habituelle chez l'adulte est de 5.0 mg à 7.5 mg.

Populations particulières: Les personnes âgées (65 ans ou plus), les patients affaiblis et/ou les patients atteints de problèmes hépatiques, rénaux, ou respiratoires chroniques doivent débuter par une dose de 3.75 mg (la moitié d'un comprimé de 7.5 mg) au coucher, avant de se mettre au lit.

Suivez les directives de votre médecin sur la façon de prendre SEPTA-ZOPICLONE, quand le prendre, et pour combien de temps.

La dose efficace la plus faible doit être utilisée. **N'augmentez pas la dose prescrite de SEPTA-ZOPICLONE.**

Ne prenez pas SEPTA-ZOPICLONE s'il n'est pas prescrit pour vous.

Le traitement par SEPTA-ZOPICLONE ne doit normalement pas dépasser 7-10 jours consécutifs. **Ne prenez pas SEPTA-ZOPICLONE** pendant plus de 7-10 jours sans d'abord consulter votre médecin. SI vous éprouvez des difficultés à dormir après avoir fini vos comprimés, contactez votre médecin à nouveau.

Ne prenez pas SEPTA-ZOPICLONE si vous consommez de l'alcool.

SEPTA-ZOPICLONE n'est pas indiqué pour les patients de moins de 18 ans. **Ne prenez pas SEPTA-ZOPICLONE si vous êtes âgé de moins de 18 ans.**

Ne prenez pas SEPTA-ZOPICLONE lorsqu'une nuit complète de sommeil s'avère impossible avant que vous ne soyez actif et fonctionnel à nouveau.

Ne conduisez aucun véhicule ou n'utilisez pas d'équipement potentiellement dangereux jusqu'à ce que vous connaissiez la façon dont le médicament vous affectera.

Surdosage:

En cas de surdosage, consultez un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le Centre Antipoison régional immédiatement, même s'il n'y a aucun symptômes. Montrez le flacon de comprimés au médecin.

Dose oubliée:

SEPTA-ZOPICLONE doit être pris au coucher, avant de se mettre au lit. Si vous oubliez une dose, attendez et prenez la prochaine dose au moment prévu. Ne prenez pas 2 doses à la fois. Ne remplacez pas une dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires courants:

L'effet secondaire le plus commun associé au SEPTA-ZOPICLONE est l'altération du goût (goût amer).

SEPTA-ZOPICLONE peut causer de la somnolence, des étourdissements, une sensation de légèreté et de troubles de la coordination. Les utilisateurs doivent être prudents lorsqu'ils s'engagent dans des activités dangereuses nécessitant une vigilance optimale, ex. : utilisation d'une machine ou conduite d'un véhicule moteur. Ce risque est accru par la prise concomitante d'alcool.

La présence de somnolence après la prise de ces somnifères dépend de votre réponse individuelle et de la rapidité d'élimination du médicament de votre corps. Plus la dose est élevée, plus vous serez somnolent, etc. le jour suivant. Il est important de respecter la posologie prescrite par votre médecin. Les somnifères sous ordonnance médicale qui sont éliminés rapidement tendent à causer moins de somnolence le jour suivant, mais peuvent causer des problèmes de sevrage le jour suivant l'utilisation (voir ci-dessous).

Effets secondaires liés au sevrage: Vous pouvez expérimenter des troubles du sommeil accrus (rebond du sommeil paradoxal) et/ou une augmentation de l'anxiété durant le jour (rebond de l'anxiété) durant un ou deux jours suivant l'interruption de SEPTA-ZOPICLONE (voir **Mises en garde et Précautions, Tolérance/Symptômes de Sevrage**).

Les patients âgés sont particulièrement sensibles aux effets secondaires. Une somnolence excessive chez les patients âgés peut causer des chutes et de fractures.

Ne consommez pas d'alcool lorsque vous prenez du SEPTA-ZOPICLONE. N'utilisez pas de somnifères avec vos médicaments sans d'abord en discuter avec votre médecin.

Réactions allergiques:

De rares cas de réactions allergiques sévères ont été rapportés. Les symptômes incluent:

- Gonflement de la langue ou de la gorge, troubles respiratoires, nausées et vomissements. Obtenez une aide médicale d'urgence si vous développez ces symptômes après avoir pris du SEPTA-ZOPICLONE

EFFETS SECONDAIRES GRAVES, FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme/effet	Parlez à votre médecin ou à votre pharmacien		Obtenez une aide médicale d'urgence
	Seulement si grave	Dans tous les cas	
Rare Réactions inattendues telles que l'excitation, l'hyperactivité, des hallucinations, une insomnie aggravée, de l'agressivité, des rages, des psychoses et des comportements violents. Humeur Dépressive	√		
Réactions allergiques graves (gonflement de la langue ou de la gorge, troubles respiratoires, nausées et vomissements).		√	√
Effets de sevrage (crampes abdominales et musculaires, vomissements, transpiration, tremblement, et dans de rares cas, convulsions).			√
Rare Somnambulisme – sortie hors du lit sans être complètement éveillé et faire des activités dont vous ne vous souvenez pas par la suite		√	
Très rare Pensées morbides ou suicidaires		√	

Ceci n'est pas une liste complète des effets secondaires. Pour des effets inattendus lors de la prise de SEPTA-ZOPICLONE, contactez votre médecin ou votre pharmacien.

SIGNALEMENT D'EFFETS SECONDAIRES SUSPECTÉS

Vous pouvez signaler toute réaction secondaire associée à l'utilisation de produits de santé au Programme Vigilance Canada par le biais de l'une de 3 façons suivantes:

- **Signalement** _____ en ligne au: www.healthcanada.gc.ca/medeffect.
- Appel sans frais au: 1-866-234-2345
- Formulaire de Signalement Complet à Vigilance Canada et:
 - Télécopiez sans frais au: 1-866-678-6789, ou
 - Postez au: Programme Vigilance Canada
Santé Canada
Localisateur Postal 0701C
Ottawa, ON, K1A 0K9

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les directives concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffetMC Canada au www.healthcanada.gc.ca/medeffect

Note: Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Vigilance Canada ne fournit pas de conseils médicaux.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Conserver dans un endroit sec, à une température ambiante (15° - 30°C). Conservez à l'abri de la lumière. Ne pas dépasser la date de péremption indiquée sur le contenant.

Conserver dans un endroit sécuritaire, hors de la portée des enfants.

POUR PLUS D'INFORMATIONS

Pour obtenir ce document et la monographie complète du produit, le tout préparé pour les professionnels de la santé par International Pharmaceutical Generics Ltée., au :

Septa Pharmaceuticals Inc.,
6460 Van Deemter court,
Mississauga, ON, L5T1S1
Téléphone : 905 670 0098

Date de Préparation: 08 mai 2012