

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

^{Pr}MYLAN-ZOPICLONE
(Comprimés de zopiclone)

Comprimés dosés à 5,0 et à 7,5 mg

Hypnotique et sédatif

Mylan-Pharmaceuticals ULC
85 Advance Road
Etobicoke (Ontario)
Canada, M8Z 2S6

Date de révision :
le 02 janvier 2019

N° de contrôle: 223053

NOM DU PRODUIT

Pr MYLAN-ZOPICLONE
(Comprimés de zopiclone)
Comprimés dosés à 5,0 et à 7,5 mg
Hypnotique et sédatif

MISE EN GARDE : RISQUES LIÉS À L'UTILISATION CONCOMITANTE D'OPIOÏDES

L'utilisation concomitante de zopiclone et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort (voir la section MISES EN GARDE, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC).

- Ne prescrire l'utilisation concomitante de ces agents qu'aux patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques adéquates.
- Prescrire les doses efficaces les plus faibles et les durées minimales de traitement.
- Suivre les patients de près afin de pouvoir déceler tout signe ou symptôme de

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

MYLAN-ZOPICLONE (zopiclone) est un hypnotique à courte durée d'action, dérivé de la cyclopyrrolone. Il appartient à une famille chimique non reliée par sa structure aux autres hypnotiques existants. Toutefois, le profil pharmacologique de MYLAN-ZOPICLONE est semblable à celui des benzodiazépines.

Sur le plan pharmacologique, MYLAN-ZOPICLONE présente des propriétés hypnotiques, sédatives, anxiolytiques, anticonvulsivantes et myorelaxantes. Ces effets sont liés à une activité agoniste spécifique qu'exerce le médicament sur les récepteurs centraux GABA_A du complexe macromoléculaire, lesquels modulent l'ouverture des canaux d'ions chlorure.

Dans le cadre d'études d'une durée de 1 à 21 jours menées chez l'être humain en laboratoire de sommeil, la zopiclone a réduit le délai d'endormissement, augmenté la durée du sommeil et diminué le nombre de réveils nocturnes. De plus, la zopiclone a retardé le début du sommeil REM, 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. La plupart des études ont permis d'observer que la durée des stades 3 et 4 tendait à augmenter, mais on a également vu des cas où aucune modification ne survenait, ou encore des cas où il y avait 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 toutefois inconnue.

Lors de l'administration de médicaments hypnotiques, il se peut que la demi-vie de distribution ($t_{1/2\alpha}$) et la demi-vie d'élimination ($t_{1/2\beta}$) de l'hypnotique donné et de ses éventuels métabolites actifs

influencent la durée de l'effet soporifique et le tableau d'innocuité de ce médicament. Quand ces demi-vies sont longues, le médicament ou ses métabolites peuvent s'accumuler pendant les périodes de prise régulière 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 système nerveux central (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 (prise régulière au coucher) par des benzodiazépines ou des hypnotiques apparentés aux benzodiazépines 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 la section MISES EN GARDE).

Pendant les longues périodes d'emploi régulier au coucher, une adaptation ou une tolérance pharmacodynamique à certains des effets des benzodiazépines ou des hypnotiques apparentés aux benzodiazépines peut survenir. Toutefois, d'après les résultats de 2 études menées en laboratoire de sommeil auxquelles participaient 17 patients, il n'y a pas eu apparition de tolérance lors de l'emploi de la zopiclone pendant des périodes de plus de 4 semaines.

Insomnie rebond :

Certaines manifestations d'insomnie rebond ont pu être observées à l'arrêt d'un traitement par la zopiclone, au cours d'essais menés en laboratoire de sommeil et dans le cadre d'études cliniques (voir la section PRÉCAUTIONS).

L'emploi de la zopiclone a été associé à des effets résiduels liés à la dose (voir la section PRÉCAUTIONS).

Pharmacocinétique

Absorption :

La zopiclone est absorbée rapidement et efficacement. Sa biodisponibilité est supérieure à 75 %, ce qui traduit l'absence d'un effet de premier passage significatif. Le délai d'obtention de pics plasmatiques de 30 et de 60 ng/mL, respectivement consécutifs à l'administration de doses de 3,75 et de 7,5 mg, est inférieur à 2 heures. Le taux d'absorption est semblable, que le médicament soit pris par un sujet de sexe masculin ou féminin.

À la suite de l'administration quotidienne au coucher d'une dose de 7,5 mg par voie orale pendant 14 jours, les caractéristiques pharmacocinétiques de la zopiclone n'ont pas été modifiées et le médicament ne s'est pas accumulé.

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 (entre 3,8 et 6,5

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

Biotransformation :

La zopiclone est largement métabolisée par 3 voies principales; seulement 4 à 5 % du médicament est excrété sous forme inchangée dans l'urine.

Les résultats d'une étude réalisée in vitro indiquent que le CYP3A4 du cytochrome P450 constitue l'isoenzyme essentiellement responsable du métabolisme de la zopiclone en ses 2 principaux métabolites. L'isoenzyme CYP2C8 participe également à la formation du dérivé N-déméthyl.

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

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

Par ailleurs, d'autres métabolites, produits par décarboxylation oxydative, sont partiellement éliminés par les poumons sous forme de gaz carbonique. Chez l'animal, l'administration de zopiclone n'entraîne pas d'élévation du taux d'enzymes hépatiques microsomiales.

Excrétion :

Des études sur l'excrétion, utilisant de la zopiclone marquée au C¹⁴, ont démontré que plus de 90 % de la dose administrée était excrétée dans un délai de 5 jours, 75 % de la dose étant éliminée dans l'urine et 16 %, dans les fèces.

La zopiclone est principalement éliminée par voie métabolique, comme en témoigne la comparaison entre la faible clairance rénale de la zopiclone sous forme inchangée (moyenne de 8,4 mL/min) et sa clairance plasmatique (232 mL/min).

Patients ayant des besoins particuliers :

Patient âgé : La biodisponibilité absolue de la zopiclone est plus élevée chez le patient âgé (94 % vs 77 % chez le patient jeune) et la demi-vie d'élimination est plus longue (~ 7 heures). Aucune accumulation n'a été observée à la suite d'une administration quotidienne répétée.

Patient atteint d'insuffisance hépatique : La demi-vie d'élimination a été prolongée considérablement (11,9 heures) et l'apparition du pic plasmatique a été retardée (3,5 heures) chez l'insuffisant hépatique. En conséquence, l'administration de doses plus faibles est recommandée chez ce type de patient (voir la section POSOLOGIE ET MODE

D'ADMINISTRATION).

Chez le patient cirrhotique, la clairance plasmatique de MYLAN-ZOPICLONE est réduite d'environ 40 % en raison du ralentissement du processus de déméthylation. Il importe donc d'ajuster la posologie chez ce type de patient.

Patient atteint d'insuffisance rénale légère ou modérée : L'insuffisance rénale ne modifie pas la pharmacocinétique de la zopiclone. Aucune accumulation de la zopiclone ni de ses métabolites n'a été décelée après une administration prolongée du médicament chez des patients atteints d'insuffisance rénale.

Zopiclone peut être éliminé par hémodialyse; toutefois, cette méthode se révèle inutile dans le traitement du surdosage en raison de l'important volume de distribution du médicament (voir également la section SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE). L'hémodialyse ne semble pas faire augmenter la clairance plasmatique de la zopiclone.

Femme qui allaite : La zopiclone est présente dans le lait maternel à des concentrations parallèles aux concentrations plasmatiques, mais environ 50 % moindres (voir la section PRÉCAUTIONS, Emploi chez la femme qui allaite).

INDICATION ET USAGE CLINIQUE

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

L'emploi de MYLAN-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 pas administrer MYLAN-ZOPICLONE pendant plus de 7 à 10 jours consécutifs. L'emploi de ce médicament pendant plus de 2 ou 3 semaines successives nécessite une réévaluation complète du patient. Il convient de prescrire MYLAN-ZOPICLONE pour de courtes durées de traitement (entre 7 et 10 jours), et ne pas fournir une quantité de médicament pour plus de 1 mois de traitement.

L'usage des hypnotiques doit être limité au traitement des cas d'insomnie entraînant une altération dans les capacités de fonctionnement du patient pendant le jour.

CONTRE-INDICATIONS

MYLAN-ZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients présentant :

- une hypersensibilité connue au médicament ou à l'un des composants entrant dans sa formulation. Pour une liste complète, voir la section RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES, Composition;

- une myasthénie grave;
- une insuffisance hépatique grave;
- une perturbation importante de la fonction respiratoire (p. ex., un syndrome grave d'apnée du sommeil).

MISES EN GARDE

Généralités :

Il faut utiliser les benzodiazépines et les agents apparentés aux benzodiazépines avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme.

Étant donné que certains des effets indésirables de MYLAN-ZOPICLONE peuvent être liés à la dose, il convient de prescrire la plus petite dose efficace possible, surtout au patient âgé. Une sédation inappropriée et excessive pourrait entraîner des chutes ou des accidents fâcheux. L'utilisation de la dose efficace la plus faible est également compatible avec la prise en charge des autres risques associés à la zopiclone liés à la dose (voir ci-dessous : Amnésie, Comportements somnambuliques complexes, Effets dépressifs sur le SNC et perturbation du lendemain, Toxicomanie, pharmacodépendance et sevrage).

Il importe de déterminer, dans la mesure du possible, la cause de l'insomnie et de traiter les facteurs sous-jacents avant de prescrire un hypnotique. Un échec thérapeutique après 7 à 10 jours de traitement peut témoigner de l'existence d'un trouble psychiatrique et/ou 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 peut résulter d'un trouble psychiatrique ou physique non diagnostiqué. On a également rapporté ce genre de manifestations chez des patients qui prenaient des médicaments qui agissent sur les sites récepteurs des benzodiazépines.

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

Le lactose est un des ingrédients non médicinaux des comprimés MYLAN-ZOPICLONE dosés à 5 mg et à 7,5 mg. Les patients atteints de manifestations héréditaires rares d'intolérance au galactose (galactosémie ou syndrome de malabsorption du glucose et du galactose) ne doivent pas prendre cette teneur.

Emploi pendant la grossesse :

L'utilisation d' MYLAN-ZOPICLONE pendant la grossesse n'est pas recommandée.

On doit informer les femmes en mesure de procréer à qui on prescrit MYLAN-ZOPICLONE des risques que comporte ce médicament pour l'enfant à naître, et on doit leur recommander de consulter leur médecin au sujet de l'abandon de ce traitement si elles prévoient une grossesse ou pensent être enceintes.

La zopiclone traverse le placenta.

L'emploi des benzodiazépines pendant la grossesse peut causer des anomalies fœtales. Les résultats de plusieurs études semblent indiquer que l'emploi des benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse entraîne une augmentation du risque de malformations congénitales. Dans certaines études épidémiologiques de cas-témoins, on a observé une augmentation de l'incidence de fentes labiale et palatine avec les benzodiazépines.

Chez le nouveau-né, on a rapporté des cas de dépression du SNC attribuable à la distribution transplacentaire de benzodiazépines hypnotiques administrées à des doses thérapeutiques pendant les dernières semaines de la grossesse ou pendant le travail. On peut s'attendre à observer des effets semblables lors de l'utilisation de la zopiclone, compte tenu de ses effets pharmacologiques. Des cas de mouvement foetal réduit et de variabilité de la fréquence cardiaque foetale ont été décrits après l'administration des benzodiazépines au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse. L'administration d'MYLAN-ZOPICLONE vers la fin de la grossesse ou pendant le travail risque d'entraîner la survenue d'une hypothermie, d'une hypotonie, des difficultés d'alimentation (ce qui peut entraîner un faible gain pondéral), ou d'une détresse respiratoire chez le nouveau-né.

La prise 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. Une surveillance appropriée du nouveau-né durant la période postnatale est recommandée.

Amnésie :

On a signalé des cas d'amnésie antérograde plus ou moins grave consécutive à l'administration de doses thérapeutiques de benzodiazépines ou d'agents apparentés aux benzodiazépines. Ce phénomène est rarement observé avec MYLAN-ZOPICLONE. L'amnésie antérograde peut surtout apparaître lorsque le sommeil est interrompu ou que l'heure du coucher est retardée après la prise du médicament. L'amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose administrée auquel les patients âgés seraient particulièrement exposés.

Chez les personnes qui prenaient des benzodiazépines, on a également signalé des cas d'amnésie globale passagère et d'« amnésie du voyageur », ces derniers chez des personnes qui avaient pris ce genre de médicament pour s'endormir, souvent au milieu de la nuit, au cours d'un voyage. Les amnésies de ces 2 types sont imprévisibles et ne sont pas nécessairement liées à la dose administrée.

Pour réduire le risque d'amnésie antérograde, il est important de prendre le médicament juste avant le coucher. Il faut aviser les patients de ne pas prendre MYLAN-ZOPICLONE s'ils ne peuvent pas dormir une nuit complète avant de reprendre leurs activités normales, car ils n'auront pas le temps d'éliminer le médicament de leur organisme.

Troubles de la pensée et modifications du comportement :

On a signalé, bien que rarement, la survenue de troubles de la pensée et des modifications du comportement chez des personnes qui utilisaient une benzodiazépine ou un agent apparenté

aux benzodiazépines, y compris MYLAN-ZOPICLONE (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Certaines de ces modifications peuvent être caractérisées par une diminution de l'inhibition et se manifester par un comportement agressif ou extraverti apparemment excessif, semblable à celui que l'on observe après la prise d'alcool ou d'autres déprimeurs du SNC (p. ex., les sédatifs et les hypnotiques). Il est justifié d'être particulièrement prudent lorsqu'on traite des patients ayant des antécédents de comportement violent ou de réactions inhabituelles après l'administration de sédatifs, dont l'alcool, les benzodiazépines et les agents apparentés aux benzodiazépines. Les modifications de comportement de nature psychotique signalées comprennent les comportements anormaux, l'agitation, l'irritabilité, les hallucinations, le délire, la colère, les cauchemars et la dépersonnalisation. Ces troubles du comportement, associés à la prise de benzodiazépines ou d'agents apparentés aux benzodiazépines, ont été rapportés plus souvent lors d'une utilisation chronique et/ou de doses élevées; mais ces manifestations 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 du comportement exige une évaluation rigoureuse et immédiate. Le cas échéant, il faut cesser l'administration du médicament. Mentionnons que ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez le patient âgé.

Fonction cognitive :

Les benzodiazépines et les agents apparentés aux benzodiazépines altèrent 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 :

On a observé une augmentation de l'agitation et/ou de l'anxiété pendant le jour chez des patients utilisant zopiclone. Cette observation peut être une manifestation du sevrage entre l'administration de 2 doses causé par la courte demi-vie d'élimination du médicament.

Dépression :

Une grande prudence s'impose si MYLAN-ZOPICLONE est prescrit à des patients qui présentent des signes et symptômes de dépression qu'un médicament hypnotique pourrait aggraver. Les risques de surdosage intentionnel sont élevés chez le patient dépressif; ce dernier ne devrait avoir en sa possession que la plus petite quantité possible de médicament.

Comme tout hypnotique, MYLAN-ZOPICLONE ne constitue pas un traitement de la dépression et pourrait même en masquer les symptômes (voir la section PRÉCAUTIONS).

Comportements somnambuliques complexes :

Des comportements somnambuliques complexes, tels que la conduite d'une voiture en dormant (c'est-à-dire conduire une voiture sans être totalement éveillé après la prise d'un sédatif-

hypnotique, suivie d'une amnésie quant à l'événement), ont été signalés chez des patients qui ont pris MYLAN-ZOPICLONE. D'autres comportements potentiellement dangereux ont également été observés chez des patients qui sont sortis du lit après avoir pris un sédatif-hypnotique et n'étaient pas totalement éveillés, notamment préparer de la nourriture et la manger, faire des appels téléphoniques, quitter la maison, etc. Les patients ne se souviennent habituellement pas de ces événements, comme c'est le cas de la conduite automobile en dormant. Bien que des comportements somnambuliques complexes soient susceptibles de se produire lorsqu' MYLAN-ZOPICLONE est administré seul à des doses thérapeutiques, la prise de MYLAN-ZOPICLONE en concomitance avec de l'alcool et d'autres déprimeurs du SNC semble augmenter le risque d'apparition de tels comportements, tout comme l'utilisation de MYLAN-ZOPICLONE à des doses supérieures à la dose maximale recommandée.

Il faut éviter de prendre de l'alcool lors du traitement à MYLAN-ZOPICLONE.

La prudence est de mise lors de l'emploi concomitant d'autres déprimeurs du SNC.

On recommande également d'administrer MYLAN-ZOPICLONE avec prudence en présence d'antécédents personnels ou familiaux de somnambulisme. Bien que des comportements somnambuliques complexes aient été rapportés tant chez des patients qui avaient des antécédents de somnambulisme que chez des patients qui n'en avaient pas, certaines personnes pourraient être particulièrement prédisposées à de tels comportements durant un traitement par MYLAN-ZOPICLONE.

L'emploi d' MYLAN-ZOPICLONE est déconseillé chez les personnes atteintes d'autres troubles connus pour influencer sur le sommeil et provoquer des réveils fréquents (p. ex., l'apnée du sommeil, le syndrome des mouvements périodiques des jambes, le syndrome des jambes sans repos), le risque de comportements somnambuliques complexes étant également accru chez ces patients.

Le traitement par MYLAN-ZOPICLONE doit être limité à de courtes périodes (voir les sections INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION).

On doit informer les patients de ne pas dépasser la dose recommandée du médicament.

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise MYLAN-ZOPICLONE en association avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

En raison du risque pour le patient et la collectivité associé aux comportements somnambuliques complexes, l'arrêt du traitement à MYLAN-ZOPICLONE doit être fortement envisagé chez les patients qui signalent de tels comportements.

Effets déprimeurs sur le SNC et perturbation du lendemain

Comme d'autres médicaments sédatifs/hypnotiques, MYLAN-ZOPICLONE a des effets déprimeurs du SNC. En raison du début d'action rapide, MYLAN-ZOPICLONE doit être ingéré

juste avant d'aller au lit.

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

Cela inclut une perturbation potentielle de la performance lors de telles activités qui peut se produire le jour suivant l'ingestion de MYLAN-ZOPICLONE. Le risque d'une perturbation psychomotrice du lendemain, y compris d'une perturbation des capacités de conduite, est augmenté si MYLAN-ZOPICLONE est pris sans une nuit complète de sommeil, si une dose supérieure à la dose recommandée est prise, en cas de co-administration avec d'autres dépresseurs du SNC ou des médicaments qui augmentent le taux de zopiclone dans le sang. Les patients doivent être avertis de ne pas prendre MYLAN-ZOPICLONE dans ces circonstances.

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

MYLAN-ZOPICLONE ne doit pas être pris avec de l'alcool ou d'autres hypnotiques sédatifs (y compris les 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 les taux sanguins de zopiclone est cliniquement justifiée, des ajustements de la posologie de MYLAN-ZOPICLONE peuvent être nécessaires.

Même si MYLAN-ZOPICLONE est pris comme indiqué, certains patients peuvent encore avoir des taux sanguins de zopiclone suffisamment élevés pour produire une perturbation dans la matinée (voir les sections POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Information à transmettre aux patients concernant la perturbation du lendemain : Informez les patients qu MYLAN-ZOPICLONE a le potentiel de causer une perturbation le lendemain et que ce risque est accru si les instructions posologiques ne sont pas suivies attentivement. Informez les patients de ne pas conduire une voiture ou se livrer à des activités dangereuses exigeant une vigilance totale avant de connaître comment le médicament les affecte le lendemain. Informez les patients qu'ils doivent attendre au moins 12 heures après l'administration avant de conduire ou de se livrer à d'autres activités nécessitant une vigilance mentale totale, même s'ils ont pris MYLAN-ZOPICLONE selon les instructions et ne se sentent pas somnolents le matin; cela est particulièrement important pour les patients âgés et les patients qui prennent la dose de 7,5 mg. Informez les patients qu'une perturbation peut être présente malgré un sentiment d'éveil complet.

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC

L'utilisation concomitante de MYLAN-ZOPICLONE avec des opioïdes, des benzodiazépines, ou d'autres dépresseurs du SNC, peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort. Compte tenu de ces risques, ne prescrire l'utilisation concomitante de ses médicaments qu'aux patients pour lesquels il n'existe d'autres options thérapeutiques adéquates.

Des études observationnelles ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité liée aux médicaments par rapport à l'utilisation d'opioïdes analgésiques seuls. En raison des propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable avec l'utilisation concomitante d'autres déprimeurs du SNC et d'analgésiques opioïdes.

S'il est décidé de prescrire l'utilisation concomitante d'zopiclone et d'opioïdes, les doses efficaces les plus faibles ainsi que les durées minimales de traitements concomitants doivent être prescrites. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale d'MYLAN-ZOPICLONE plus faible que celle qui est indiquée en l'absence d'opioïde, et l'augmenter selon la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient prenant déjà MYLAN-ZOPICLONE, il faut prescrire une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et l'augmenter selon la réponse clinique. Ces patients doivent être suivis de près afin de pouvoir déceler tout signe ou symptôme de dépression respiratoire et de sédation (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Il faut informer les patients et les aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque MYLAN-ZOPICLONE est employé avec des opioïdes.

Il faut avertir les patients de ne pas conduire de véhicules ni de faire fonctionner de la machinerie lourde tant que les effets de l'emploi concomitant d'opioïdes n'ont pas été déterminés (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes et MISES EN GARDE, Effets déprimeurs sur le SNC et perturbation du lendemain).

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves :

De rares cas d'œdème angioneurotique touchant la langue, la glotte ou le larynx ont été signalés chez des patients qui prenaient des sédatifs-hypnotiques, y compris MYLAN-ZOPICLONE, pour la première fois ou non. Certains patients ont présenté d'autres symptômes tels qu'une dyspnée, un serrement de la gorge ou des nausées et des vomissements évocateurs de l'anaphylaxie. Certains patients ont dû recevoir un traitement médical à l'urgence. Si l'œdème angioneurotique touche la gorge, la glotte ou le larynx, il peut s'ensuivre une obstruction mortelle des voies respiratoires. Les patients qui présentent un œdème angioneurotique à la suite du traitement à MYLAN-ZOPICLONE ne doivent pas reprendre le médicament.

PRÉCAUTIONS

Toxicomanie, pharmacodépendance et sevrage :

L'utilisation de MYLAN-ZOPICLONE peut mener à une toxicomanie et/ou l'apparition d'une dépendance physique ou psychologique. Le risque de pharmacodépendance s'accroît en fonction de la dose et de la durée du traitement. Des cas de dépendance ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par MYLAN-ZOPICLONE pendant plus de 4 semaines. Le risque d'abus et de dépendance est également plus élevé chez les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou d'alcoolisme ou de toxicomanie. MYLAN-ZOPICLONE doit être utilisé avec une extrême prudence chez les patients ayant des antécédents de consommation abusive d'alcool

ou de drogues. Chez le patient prenant MYLAN-ZOPICLONE, l'anxiété pendant le jour survenant entre 2 prises et l'anxiété rebond peuvent faire augmenter le risque de dépendance.

Lorsqu'une dépendance physique s'est installée, l'arrêt soudain du traitement donnera lieu à des symptômes de sevrage.

Des symptômes de sevrage semblables à ceux qui sont attribués à l'emploi de barbituriques et 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 comportant l'administration de benzodiazépines ou d'agents apparentés aux benzodiazépines, notamment MYLAN-ZOPICLONE. Les symptômes les plus graves sont habituellement liés à la prise des doses les plus fortes et à un usage prolongé, mais il se peut que le patient ayant reçu des doses thérapeutiques pendant seulement 1 ou 2 semaines présente des symptômes de sevrage, notamment une anxiété pendant le jour survenant pendant l'intervalle qui sépare 2 prises.

En conséquence, chez tout patient ayant pris ce genre de médicament pendant plus de quelques semaines, on doit éviter d'interrompre le traitement abruptement et réduire les doses progressivement. Chez le patient ayant des antécédents de convulsions, la réduction progressive des doses est particulièrement importante (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES, Symptômes de Sevrage).

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

Il peut être justifié d'informer le patient dès le début du traitement qu'il ne prendra ce médicament que pendant un certain temps et de lui expliquer de quelle manière exactement on réduira progressivement la dose.

Insomnie rebond :

Après l'arrêt d'un traitement hypnotique, il se peut qu'un syndrome passager, caractérisé par la réapparition sous une forme plus marquée des mêmes symptômes qui ont justifié l'emploi d'un agent sédatif-hypnotique, se manifeste. Il peut s'accompagner d'autres réactions, notamment de changements d'humeur, d'anxiété et d'agitation.

Comme le risque de survenue de ce phénomène est plus grand après l'arrêt soudain du traitement à MYLAN-ZOPICLONE, surtout au terme d'une utilisation prolongée, on recommande de réduire les doses progressivement et d'informer le patient de ce risque (voir la section EFFETS INDÉSIRABLES). Il est important d'informer le patient de la possibilité d'un phénomène de rebond afin d'atténuer l'anxiété que pourrait déclencher la survenue de ces symptômes à l'arrêt du traitement.

Suicidalité et dépression :

Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une hausse des taux de suicide et de tentative de suicide chez des patients atteints ou non d'une dépression, des patients traités avec

des benzodiazépines et d'autres hypnotiques, incluant le zopiclone. Aucun rapport de cause à effet n'a été établi.

Comme avec les autres agents sédatifs-hypnotiques, MYLAN-ZOPICLONE doit être administré avec prudence chez les patients présentant des symptômes de dépression. Des tendances suicidaires peuvent être présentes, par conséquent la quantité de MYLAN-ZOPICLONE la plus faible possible doit être fournie à ces patients afin de réduire le risque de surdosage intentionnel par le patient. Puisque l'insomnie peut être un symptôme de dépression, le patient devrait être réévalué si l'insomnie persiste. Chez ces patients, une surveillance plus directe des pensées suicidaires peut être justifiée.

Tolérance :

Les autres hypnotiques peuvent présenter une certaine perte d'efficacité après un usage répété. Il n'y a toutefois pas eu apparition de tolérance lors de l'emploi de MYLAN-ZOPICLONE pendant des périodes ayant atteint 4 semaines.

Populations particulières :

Il faut employer MYLAN-ZOPICLONE avec prudence chez le patient atteint d'insuffisance hépatique ou rénale, ou d'insuffisance pulmonaire chronique. Il est alors recommandé d'ajuster la posologie (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION). On a signalé des cas de dépression respiratoire chez des patients dont la fonction respiratoire était altérée. Comme les hypnotiques ont la capacité de déprimer le tonus respiratoire, des précautions doivent être observées si MYLAN-ZOPICLONE est prescrit à des patients souffrant d'insuffisance respiratoire.

L'emploi de MYLAN-ZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients atteints de myasthénie grave ou d'insuffisance hépatique grave, ou encore en présence d'une perturbation importante de la fonction respiratoire, p. ex., un syndrome grave d'apnée du sommeil (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Emploi pendant la grossesse :

L'emploi de MYLAN-ZOPICLONE n'est pas recommandé pendant la grossesse (voir la section MISES EN GARDE).

Emploi chez la femme qui allaite :

Zopiclone est présent dans le lait maternel, à des concentrations pouvant atteindre 50 % des taux plasmatiques. On ne dispose pas de suffisamment de données sur zopiclone pour évaluer sa sûreté d'emploi durant l'allaitement. Par conséquent, l'administration de zopiclone aux mères qui allaitent n'est pas recommandée.

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de zopiclone chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans n'ont pas été établies. MYLAN-ZOPICLONE ne doit pas être prescrit aux patients enfants.

Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Le patient âgé est particulièrement vulnérable aux effets indésirables liés à la dose administrée, notamment la somnolence, les étourdissements ou les troubles de la coordination. Une sédation excessive et inappropriée peut entraîner des chutes ou des accidents fâcheux. Par conséquent, la dose de MYLAN-ZOPICLONE chez les patients âgés ne devrait pas dépasser 5 mg (voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION, Patient âgé). L'amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose administrée auquel les patients âgés seraient particulièrement exposés.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Le risque d'interactions médicamenteuses causé par le déplacement du médicament lié aux protéines plasmatiques est peu élevé.

Alcool

On recommande d'éviter la consommation d'alcool pendant un traitement à zopiclone (voir la section MISES EN GARDE, Comportements somnambuliques complexes). La prise de MYLAN-ZOPICLONE risque d'accroître l'effet dépressif de l'alcool sur le SNC.

Dépresseurs du SNC

L'administration de zopiclone en association avec des antihistaminiques à action sédatrice, des antiépileptiques, des analgésiques narcotiques, des anesthésiques ou des psychotropes, tels que des neuroleptiques, des hypnotiques, des anxiolytiques ou des sédatifs et des antidépresseurs pouvant exercer un effet dépressif sur le SNC, peut se traduire par une potentialisation de cet effet. Pour ce qui est des analgésiques narcotiques, il peut se produire une accentuation de l'euphorie menant à une plus grande dépendance psychologique.

Médicaments influant sur les enzymes du cytochrome P450

Comme zopiclone est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 (voir la section MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Pharmacocinétique, Métabolisme), son administration concomitante avec des inhibiteurs de cette isoenzyme, tels que l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir, peut accroître la concentration plasmatique de zopiclone et exiger ainsi qu'on en réduise la dose. À l'inverse, on pourrait noter une baisse de la concentration plasmatique de zopiclone lorsque ce médicament est administré en association avec des inducteurs de la CYP3A4, comme la rifampicine (ou rifampine), la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis. Dans ce cas, il est possible qu'on doive plutôt augmenter la dose de zopiclone (voir la section MISES EN GARDE).

L'effet de l'érythromycine sur les paramètres pharmacocinétiques de zopiclone a été étudié chez 10 sujets en bonne santé. Les résultats obtenus révèlent que la présence d'érythromycine

entraîne une augmentation de 80 % de l'aire sous la courbe (ASC) de MYLAN-ZOPICLONE, une conséquence possible de l'inhibition de l'érythromycine du métabolisme de le MYLAN-ZOPICLONE par le CYP3A4. Par conséquent, l'effet hypnotique de MYLAN-ZOPICLONE peut être accru avec l'administration d'érythromycine ou d'autres inhibiteurs du CYP3A4.

Opiïdes

En raison des effets dépresseurs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, incluant zopiclone, et d'opioïdes accroît le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire de coma ou de mort. Réserver la prescription concomitante de ces médicaments aux patients pour qui les autres options thérapeutiques sont inadéquates. Limiter au minimum requis la posologie et la durée d'utilisation concomitante de benzodiazépines et d'opioïdes. Suivre les patients de près afin de déceler tout signe ou symptôme de dépression respiratoire et de sédation (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes et MISES EN GARDE, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC).

EFFETS INDÉSIRABLES

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

On a observé les effets suivants chez des patients qui prenaient MYLAN-ZOPICLONE. En l'absence d'un lien de cause à effet clairement établi, on a mis en *italique* les effets observés plus souvent chez les patients recevant MYLAN-ZOPICLONE que chez les patients traités par un placebo.

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, troubles de la libido, anomalies de la coordination, céphalées, hypotonie, tremblements, spasmes musculaires, paresthésie et troubles de l'élocution.*

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

Appareil cardiovasculaire : Palpitations

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

Troubles généraux et *Asthénie, frissons, fatigue*

réactions au point
d'administration :

Appareil respiratoire : Dyspnée

Organe des sens : Amblyopie

Peau et structures annexes : Éruptions cutanées, taches sur la peau, transpiration, prurit. Les éruptions cutanées et le prurit peuvent être une manifestation 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 rapportés.

Métabolisme et nutrition : Perte pondérale

Appareil locomoteur : Lourdeur des membres

Épreuves de laboratoire : On a rapporté des cas isolés de résultats de tests anormaux. Une hausse légère ou modérée des taux sériques de transaminases ou des taux sanguins de phosphatases alcalines a été signalée, quoique très rarement.

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 lié à la dose administrée auquel les patients âgés seraient particulièrement exposés.

Syndrome de sevrage : Un syndrome de sevrage est apparu lors de l'interruption du traitement à zopiclone (voir la section PRÉCAUTIONS, Toxicomanie, pharmacodépendance et sevrage). Les symptômes varient d'une personne à l'autre et peuvent comprendre les suivants : insomnie rebond, douleur musculaire, anxiété, tremblements, transpiration, agitation, confusion, céphalées, palpitations, tachycardie, délire, cauchemars et irritabilité. Les cas graves peuvent s'accompagner des symptômes suivants : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissement et picotements dans les extrémités, hypersensibilité à la lumière, au bruit et au contact physique, hallucinations. Des convulsions peuvent également survenir, dans de très rares cas.

Effets indésirables du médicament après la commercialisation du produit

Troubles psychiatriques: Agitation, délire, colère, comportements inappropriés anormaux (potentiellement associés à l'amnésie) et somnambulisme (voir la section MISES EN GARDE, Comportements somnambuliques complexes). De rares cas de syndrome de sevrage et de dépendance ont été rapportés.

Respiratoire: Dépression respiratoire

Trouble du système nerveux:	Ataxie, paresthésie (non associées au sevrage), perturbation de la faculté d'attention
Trouble oculaire:	Diplopie
Trouble gastro-intestinal:	Dyspepsie
Trouble de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif :	Faiblesse musculaire

SYMPTÔMES ET TRAITEMENT DU SURDOSAGE

Signes et symptômes

Le surdosage se manifeste habituellement par un état de dépression du SNC, pouvant aller de la somnolence au coma, selon la quantité de médicament ingérée. Dans les cas bénins, les symptômes peuvent comprendre de la somnolence, de la confusion et de la léthargie, alors que dans les cas plus graves, ils peuvent se traduire par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une méthémoglobinémie, une dépression respiratoire ou un coma. Un surdosage par la zopiclone ne devrait pas menacer le pronostic vital, à moins que le médicament ait été pris en association avec d'autres déprimeurs du SNC, notamment l'alcool. D'autres facteurs de risque, tels que la présence d'une maladie concomitante et l'état affaibli du patient, peuvent contribuer à aggraver les symptômes et, dans de très rares cas, causer la mort.

Les effets le plus souvent observés à la suite de cas de surdosage volontaire ou accidentel comportant la prise de doses de MYLAN-ZOPICLONE allant jusqu'à 340 mg étaient les suivants : prolongement du sommeil, somnolence, léthargie et ataxie.

Traitement recommandé

En cas de surdosage, il est recommandé d'instaurer un traitement symptomatique de soutien dans un cadre clinique approprié, en portant une attention particulière aux fonctions respiratoire et cardiovasculaire du patient. L'administration d'un lavage gastrique ou de charbon activé peut être bénéfique, pourvu que celui-ci soit réalisé dans un court délai suivant l'ingestion. Il est inutile de tenter une hémodialyse compte tenu de l'important volume de distribution de MYLAN-ZOPICLONE. Par ailleurs, le flumazénil peut s'avérer un antidote efficace; toutefois, son administration peut favoriser l'apparition de symptômes neurologiques (agitation, anxiété, convulsions et labilité émotionnelle). Il faut administrer des liquides par voie intraveineuse au besoin.

Centre antipoison

Comme c'est le cas pour la prise en charge de tout surdosage, il faut tenir compte de la possibilité que le sujet ait ingéré plusieurs médicaments à la fois. Le médecin pourrait vouloir communiquer avec un centre antipoison pour obtenir l'information la plus récente sur la prise

en charge d'un surdosage par un hypnotique.

En présence d'un surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Utilisez la dose efficace la plus faible de MYLAN-ZOPICLONE pour le patient. MYLAN-ZOPICLONE doit être pris en une prise unique et ne pas être réadministré la même nuit.

Comme avec tous les hypnotiques, l'utilisation à long terme de zopiclone n'est pas recommandée. Un traitement à MYLAN-ZOPICLONE ne devrait 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 cas, puisque le risque d'abus et de dépendance augmente avec la durée du traitement (voir la section PRÉCAUTIONS).

Ce médicament doit être administré immédiatement avant le coucher.

Adulte : La dose initiale recommandée est de 3,75 mg (un demi-comprimé dosé à 7,5 mg). La dose peut être augmentée à 5 mg puis à 7,5 mg si cela est cliniquement indiqué. Chez certains patients, les doses plus élevées se traduisent par des taux de zopiclone sanguins suffisamment élevés dans la matinée pour produire une perturbation de la capacité de conduire un véhicule et des autres activités qui nécessitent une vigilance totale (voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS, Effets déprimeurs sur le SNC et perturbation du lendemain).

On ne doit pas dépasser la dose de 7,5 mg (voir les sections MISES EN GARDE et PRÉCAUTIONS).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Chez le patient âgé et/ou affaibli, la dose initiale recommandée est de 3,75 mg (un demi-comprimé dosé à 7,5 mg), au coucher. On peut augmenter la dose jusqu'à un maximum de 5 mg si l'administration de la dose initiale ne permet pas d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

Patient atteint d'insuffisance hépatique : La dose recommandée est de 3,75 mg (un demi-comprimé dosé à 7,5 mg), mais peut varier suivant l'acceptabilité et l'efficacité du traitement. Si cela est cliniquement indiqué, une dose de 5 mg peut être utilisée avec prudence dans les cas appropriés.

L'emploi de MYLAN-ZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Patient atteint d'insuffisance rénale : Bien qu'aucune accumulation de zopiclone ni de ses métabolites n'ait été décelée chez l'insuffisant rénal, on recommande d'amorcer le traitement à une dose de 3,75 mg (un demi-comprimé dosé à 7,5 mg) chez ce type de patient. Si cela est

cliniquement indiqué, une dose de 5 mg peut être utilisée avec prudence dans les cas appropriés.

Patients souffrant d'insuffisance respiratoire chronique : La dose recommandée est de 3,75 mg (un demi-comprimé dosé à 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.

L'emploi de MYLAN-ZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients atteints d'une perturbation importante de la fonction respiratoire, p. ex., un syndrome grave d'apnée du sommeil (voir la section CONTRE-INDICATIONS).

Emploi avec de puissants inhibiteurs du CYP3A4 : Une dose initiale de 3,75 mg (un demi-comprimé dosé à 7,5 mg) au coucher est recommandée (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES). Si cela est cliniquement indiqué, 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 lorsqu' MYLAN-ZOPICLONE est associé à d'autres dépresseurs du SNC en raison des effets potentiellement additifs (voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

Enfants (< 18 ans) :

L'emploi de MYLAN-ZOPICLONE n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

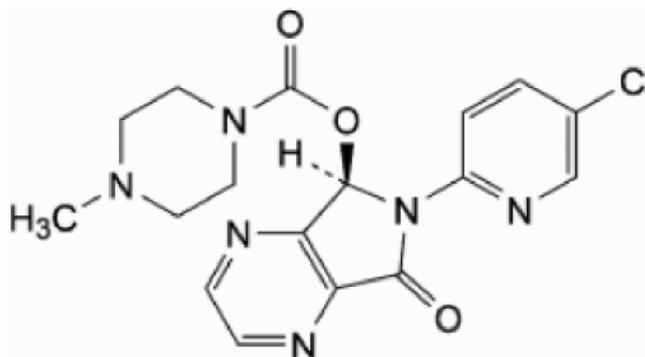
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

(i) Substance médicamenteuse :

Dénomination commune : zopiclone

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

Formule développée :



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

Masse moléculaire : 388,8 g/mol

Description : Poudre fine non hygroscopique, inodore, de couleur blanche.

Elle fond et se décompose à une température d'environ 177 °C.

Solubilité La zopiclone est facilement soluble dans le chloroforme et le dichlorométhane, soluble dans le diméthylformamide et l'acide chlorhydrique 0.1N, légèrement soluble dans l'acétone et pratiquement insoluble dans l'eau, l'éthanol et l'oxyde de diéthyl. Elle se dissout dans l'acide minéral.

Isomères potentiels La zopiclone est un mélange racémique d'isomères *R* et *S*. Le mélange isométrique de la zopiclone est contrôlé conformément aux pharmacopées européenne et britannique. Le centre chiral est en position 5 dans la structure de la zopiclone, donnant naissance aux isomères structuraux.

(ii) Composition :

Comprimés

Chaque comprimé de MYLAN-ZOPICLONE (zopiclone) dosé à 5,0 mg contient 5,0 mg de zopiclone et les ingrédients non médicinaux suivants : phosphate dicalcique anhydre, α -lactose, stéarate de magnésium, amidon de maïs, colorant Opadry blanc (HPMC 2910 / hydroxypropylméthyl cellulose 6cP, dioxyde de titane, macrogol / glycol polyéther 400) et povidone.

Chaque comprimé de MYLAN-ZOPICLONE (zopiclone) dosé à 7,5 mg contient 7,5 mg de zopiclone et les ingrédients non médicinaux suivants : cire de carnauba, phosphate dicalcique anhydre, α -lactose, stéarate de magnésium, amidon de maïs, colorant Opadry bleu (laque d'aluminium bleu brillant F.C.F., HPMC 2910 / hydroxypropylméthyl cellulose 5cP, macrogol / glycol polyéther 400 HF, laque d'aluminium rouge cochenille A, laque d'aluminium jaune de quinoléine et dioxyde de titane) et povidone.

(iii) Conditions d'entreposage :

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

Tenir hors de la portée des enfants.

PRÉSENTATION

MYLAN-ZOPICLONE (zopiclone) en comprimé dosé à 5,0 mg est disponible en flacon de 100 comprimés. Chaque comprimé pelliculé de forme ronde et de couleur blanche contient 5,0 mg de zopiclone et porte, marquées en creux, l'inscription « ZO5 » d'un côté et la lettre « G » de l'autre.

MYLAN-ZOPICLONE (zopiclone) en comprimé dosé à 7,5 mg est disponible en flacons de 100 et de 500 comprimés. Chaque comprimé pelliculé de forme ovale et de couleur bleue contient 7,5 mg de zopiclone et porte, marquées en creux, l'inscription « 7.5 » d'un côté et l'inscription « Z séparées par une rainure Z » de l'autre.

Une étude de biodisponibilité comparative a été menée pour comparer la vitesse et le taux d'absorption ainsi que la bioéquivalence de MYLAN-ZOPICLONE en comprimé dosé à 7,5 mg et de IMOVANE[®] (zopiclone) en comprimé dosé à 7,5 mg, le produit de référence canadien. Les données pharmacocinétiques calculées pour ces produits à base de zopiclone sont présentées ci-dessous :

RÉSUMÉ DES DONNÉES COMPARATIVES SUR LA BIODISPONIBILITÉ

<p>Mylan-Zopiclone (1 x 7.5 mg comprimé orale) De données mesurées</p> <p>Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (CV%)</p>

Paramètre	MYLAN-ZOPICLONE 7.5 mg comprimé	IMOVANE [®] * 7.5 mg comprimé	Rapport des moyenne géométriques (%)	Intervalle de confiance 90%
SSC_T (ng.hr/mL)	439.7 452.2 (24.9)	451.9 459.7 (18.4)	97.6	93.5% - 101.9%
SSC_I (ng.hr/mL)	450.6 464.2 (25.6)	463.5 472.1 (19.2)	97.5	93.3% - 101.9%
C_{MAX} (ng/mL)	78.0 80.1 (23.7)	76.2 78.2 (22.9)	102.5	92.2% - 113.9%
T_{MAX} ** (hour)	--- 0.79 (46.7)	--- 1.03 (81.8)	---	---
T_{1/2} ** (hour)	--- 5.64 (16.9)	--- 5.71 (15.7)	---	---

*Le produit de référence, Imovane[®] en comprimé dosé à 7,5 mg, fabriqué par Rhône-Poulenc Rorer Canada Inc., a été acheté au Canada.

**Les paramètres T_{MAX}, et T_{1/2} sont exprimés sous forme de moyennes arithmétiques (CV %).

PHARMACOLOGIE

La zopiclone, un dérivé de la cyclopyrrolone, est un agent hypnotique dont la structure chimique est nouvelle. Cependant, l'évaluation de ce médicament des points de vue de la pharmacologie et du comportement a montré que ses effets étaient 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. Bien qu'elle agisse de façon marquée sur les convulsions modulées par la présence de GABA, la zopiclone est relativement inefficace en présence de 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 respectivement sur une tige tournante ou sur un plan incliné, relâche les pattes arrière des chats normaux et bloque les réflexes polysynaptiques de chats chloralésés.

La zopiclone exerce de plus une activité antiagressive. Ainsi, elle inhibe le comportement combatif provoqué par une décharge électrique aux pattes chez la souris et le comportement agressif provoqué par une lésion septale chez le rat.

En présence d'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 potentialise la narcose provoquée par l'hexobarbital ou l'éthanol.

Dans le cas d'un paradigme où des rats étaient entraînés à faire la différence entre la zopiclone et une solution saline, le stimulus différenciateur de la zopiclone s'est généralisé à plusieurs benzodiazépines, ainsi qu'au pentobarbital. Cette observation, selon laquelle les benzodiazépines ainsi qu'un barbiturique ont pu être substitués à la zopiclone, montre que cette dernière appartient à la même catégorie de médicaments.

Il ne se développe aucune tolérance aux effets sur le comportement provoqués par la zopiclone, puisque les DE_{50} pour obtenir un effet anticonvulsivant ou pour permettre l'approvisionnement sont semblables chez des animaux naïfs ou traités par la zopiclone.

2. Etudes de liaison aux récepteurs

Chez le rat, la zopiclone a une forte affinité spécifique aux sites de liaison des benzodiazépines de plusieurs régions cérébrales. Le médicament peut inhiber la liaison des benzodiazépines ^3H mais peut lui-même marquer les sites qui sont reconnus tant par les agonistes des benzodiazépines que par le Ro 15-1788, un antagoniste des benzodiazépines. La zopiclone ne reconnaît par contre pas les sites des récepteurs des benzodiazépines périphériques et n'a pas d'affinité pour les récepteurs de la sérotonine, pour ceux du GABA, pour les récepteurs α_1 et α_2 adrénergiques ni pour les récepteurs dopaminergiques.

L'interaction de la zopiclone avec le complexe récepteur GABA/récepteur BZD/canal chlorure diffère quelque peu de celle des benzodiazépines. En effet, alors que la zopiclone diminue la concentration de GMPc dans le cervelet chez le rat, sa liaison n'est pas favorisée par la présence de GABA ou d'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 et 4 jours après l'arrêt du traitement, comprenaient 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 que lorsqu'une solution saline était substituée au médicament, 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 sous anesthésie en ce qui a trait à ses effets sur la respiration et sur plusieurs paramètres cardiovasculaires. Dans la plupart des études, on utilisait l'administration intraveineuse.

De façon générale, on a observé une diminution liée à la dose de la respiration et de la tension artérielle, alors que le rythme cardiaque et l'ECG n'étaient que peu modifiés. La zopiclone a perturbé les mécanismes centraux du contrôle de la respiration de façon plus importante que les mécanismes de régulation cardiovasculaire.

5. Études des interactions médicamenteuses

La zopiclone a été évaluée en association avec plusieurs produits. 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 ni de la gallamine.

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

TOXICOLOGIE

TOXICITÉ AIGÜE

Des études ont été effectuées chez les 2 sexes de plusieurs espèces. Le tableau qui suit donne le résumé des résultats obtenus.

ESPÈCES	VOIE D'ADMINISTRATION	DL ₅₀ (mg/kg)
Souris	i.v.	450
	i.p.	580
	Orale	1 150
Rat	Orale	2 300
Chien	Orale	≥4 500
	i.v.	~ 400
Chat	Orale	>1 500
Lapin	Orale	~2 500
Singe	Orale	> 4 500

Parmi les symptômes de toxicité, on a noté les suivants : sédation, dépression du SNC, ataxie, dépression respiratoire et dyspnée. Chez le chien, l'administration intraveineuse de zopiclone a provoqué des convulsions myocloniques.

ÉTUDES DE TOXICITÉ À LONG TERME

1. Rat (souche CD)

Étude de 1 mois en 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 liée à la dose et une parésie 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 en 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. A la dose intermédiaire et à la dose élevée, une hypotonie, une adynamie et un ptosis liés à la dose ont été observés, phénomènes qui ont toutefois disparu avec le temps. Le gain pondéral a été légèrement, mais significativement moindre chez les rats mâles après l'administration de 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 la bromsulfaléine (BSP) chez les 2 sexes; diminution des hématies chez les femelles; augmentation du poids du foie chez les mâles et les femelles accompagnée d'une légère modification des cellules du parenchyme hépatique, notamment éosinophilie ou basophilie dans la région porte.

Étude de 18 mois en administration orale

Cinquante rats/sexe/dose ont reçu de la zopiclone incorporée à leur régime alimentaire 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.

À l'administration de la dose la plus élevée, les modifications suivantes ont été observées : diminution d'environ 30 % du gain pondéral chez les 2 sexes; élévation des taux de protéines plasmatiques à 3 mois et 6 mois chez les mâles, et tout au long de l'étude chez les femelles; élévation des taux d'albumine et de globuline; 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 mois et à 18 mois; hypertrophie hépatocellulaire chez les 2 sexes.

2. Chien (Beagle)

Étude de 1 mois en 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 liées à la dose 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. Le mâle a de plus présenté de l'anémie marquée et une érythropoïèse évolutive au niveau de la rate. Les taux d'azote uréique ont augmenté à toutes les doses selon une courbe liée à la dose. On a enfin observé une certaine élévation des résultats des tests de la fonction hépatique.

Étude de 6 mois en 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, et de la somnolence et du sommeil aux doses de 5, 10 et 25 mg/kg,

respectivement. Vers la fin de l'étude, 4 chiens ont présenté des convulsions de type épileptoïde et 3 d'entre eux sont morts. Une réduction de gain pondéral a été observée chez les chiens mâles, à la dose élevée seulement.

On a noté une augmentation importante par rapport aux niveaux normaux de la numération des plaquettes chez 2 femelles recevant la dose la plus élevée. Les taux des transaminases ont augmenté, mais n'ont pas suivi une courbe liée à la dose. Les taux de phosphatase alcaline ont augmenté de façon significative chez les mâles et les femelles qui ont reçu 25 mg/kg.

Le poids du foie a augmenté de façon proportionnelle à la dose tant chez les mâles que chez les femelles, mais est retourné aux valeurs de départ après une période de récupération de 3 mois. Chez les animaux mâles recevant la plus forte dose, les poids relatifs de la rate, des reins et de la glande surrénale ont augmenté de façon 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 en 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. Ces 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 provoqué 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, elles pourraient être la manifestation d'un phénomène de sevrage. Les femelles recevant 5 mg/kg de zopiclone étaient significativement plus lourdes que les témoins. Les animaux traités buvaient et mangeaient plus que leurs 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 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 BSP des femelles recevant la forte dose étaient également élevés.

On a par ailleurs noté une augmentation liée à la dose du poids du foie statistiquement significative à la dose de 25 mg/kg, qui a été associée à des modifications histopathologiques, notamment une vacuolisation du cytoplasme des hépatocytes, avec présence de corps hyalins éosinophiles.

CARCINOGENÈSE

On a effectué des études d'oncogénèse chez des rats et des souris qui ont reçu des doses de 1, 10 et 100 mg/kg/jour de zopiclone pendant 2 ans. On a noté une augmentation de la fréquence des tumeurs mammaires ainsi qu'une tendance de ces tumeurs à devenir anaplasiques chez les

féelles, et une augmentation des tumeurs de la thyroïde chez les rats mâles qui ont reçu la plus forte dose. Dans le cadre de l'étude chez la souris, les féelles qui recevaient la plus forte dose ont montré une augmentation de la fréquence d'adénocarcinomes pulmonaires, alors que les mâles recevant la plus forte dose ont montré 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 recevant de la zopiclone ont donné des résultats analogues.

L'effet de la zopiclone est en fait celui d'un agent oncogène non génotoxique. Une redistribution (ou un déplacement) des tumeurs est fréquemment observée lors d'études de carcinogénèse chez les rongeurs, particulièrement avec des produits qui agissent sur le système nerveux central et sur l'équilibre hormonal. L'augmentation des taux de 17-bêta-œstradiol peut être considérée comme étant la cause des tumeurs mammaires et du passage de carcinomes mammaires bien différenciés à des carcinomes peu différenciés. La perturbation du mécanisme de rétroaction consécutive à l'accélération de la clairance de la T4 et à l'augmentation des niveaux de thyrotropine (TSH) est responsable de la surstimulation de la thyroïde, phénomènes à l'origine de la formation des néoplasmes thyroïdiens. Les tumeurs des tissus mous observées chez les 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 féelle peut être jugée purement fortuite (due au hasard), quoique les données ne soient pas suffisantes pour exclure définitivement d'autres mécanismes.

On n'a noté aucune modification endocrinienne comparable chez l'homme recevant des doses thérapeutiques de zopiclone (7,5 mg). La dose de zopiclone ayant provoqué des tumeurs est en effet 800 fois plus importante, et le taux auquel aucun effet n'a été observé est équivalent à 80 fois la dose recommandée chez l'homme (0,125 mg/kg).

MUTAGENÈSE

On a analysé le potentiel mutagène de la zopiclone et de ses métabolites à l'aide des épreuves suivantes :

ÉPREUVE	ESPÈCE OU ORGANISME INDICATEUR	POSOLOGIE UTILISÉE
Test d'Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> (TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538) <i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA)	Jusqu'à 500 µg/boîte de Pétri avec ou sans enzymes activatrices microsomiques de foie de rats
Test d'Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> (5 souches, comme précédemment)	Extraits d'urine concentrée de rats traités par 1, 10 et 100 mg/kg pendant 20 jours

ÉPREUVE	ESPÈCE OU ORGANISME INDICATEUR	POSOLOGIE UTILISÉE
Test d'Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> (5 souches, comme précédemment)	Jusqu'à 5000 µg/boîte de Pétri avec enzymes microsomiques de foie de souris B6C3F1
Test d'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 hépatiques microsomiques. 2) Deux principaux métabolites, les dérivés N-oxyde et N-déméthyl : jusqu'à 1000 µg/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 µg/mL <i>In vivo</i> chez la souris : 100 mg/kg, par voie orale
Test de mutation génétique	Cellules ovariennes de hamster chinois (CHO/HG PRT)	Jusqu'à 200 µg/mL avec ou sans activation métabolique
Évaluation <i>in vitro</i> de l'effet clastogène sur cellules de mammifères	Cellules ovariennes de hamster chinois (lignée CHO/K1)	Jusqu'à 200 µg/mL avec ou sans activation métabolique
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	Rat et souris	Jusqu'à 120 mg/kg/jour, par voie orale
Test du micronoyau	Souris	Jusqu'à 630 mg/kg/jour, par voie orale
Test de la létalité récessive liée au sexe	<i>Drosophila melanogaster</i> (CHO/HG PRT)	Solution à 2 %, par voie orale

Tous les tests ont donné des résultats négatifs. On n'a observé aucune action mutagène ou clastogène de la zopiclone, et la molécule n'a entraîné la production d'aucun métabolite mutagène tant dans les expériences réalisées sur l'animal que sur l'être humain.

REPRODUCTION ET TÉRATOLOGIE

1. Fertilité et reproductivité globale

On a évalué les effets de la zopiclone de 3 façons. On a d'abord traité des rats mâles qui ont été accouplés avec des rates traitées au moyen de 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 étaient accouplés avec des femelles traitées (120 mg/kg). Chacune de ces 2 dernières expériences comptait un groupe témoin.

Le taux de gestation, le nombre d'implantations, le taux de résorption et le nombre de

fœtus vivants ont été similaires dans les groupes traités recevant la faible dose ou la dose intermédiaire par rapport au groupe témoin. Cependant, le taux de mortalité de la progéniture était significativement plus élevé dans le groupe recevant la dose intermédiaire par rapport au 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 atteint le stade de la gestation et le taux de résorption était complet. Lorsque des femelles ayant reçu la forte dose étaient accouplées avec des mâles non traités, le taux de gestation n'était que légèrement plus bas par rapport aux témoins (83 % vs 100 %) et toutes les femelles en gestation ont mis au monde des fœtus vivants. Par contre, le taux de survie des fœtus jusqu'au 21^e jour d'allaitement était significativement plus bas que chez les témoins.

En conclusion, on note que la zopiclone administrée à raison de 120 mg/kg entraîne la stérilité des animaux mâles, alors que le taux de gestation des femelles n'est que légèrement affecté. Des doses allant jusqu'à 12 mg/kg n'ont aucun effet sur la fertilité ou sur les fonctions reproductrices.

2. Action tératogène chez les rats

On a effectué une étude sur des groupes de 20 rates, auxquelles on a administré la zopiclone par voie orale 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 forte dose de zopiclone, on a observé les modifications suivantes par rapport au groupe témoin : la quantité d'aliments ingérée et le poids corporel terminal (jour 20) étaient légèrement, mais significativement plus bas, le taux de résorption était un peu 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). On a noté une malformation sternale chez 1 des petits, et 5 petits de la même mère présentaient des sternèbres asymétriques. Or, les 2 anomalies se produisent dans la souche utilisée. On peut donc conclure que la zopiclone n'exerce aucun effet tératogène à des doses allant jusqu'à 125 mg/kg.

3. Action tératogène chez les lapins

On a effectué une étude chez 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 jour 6 au jour 16 de la gestation. On a noté que la quantité d'aliments ingérée et le gain pondéral étaient significativement modifiés, de façon proportionnelle à la dose. À la dose de 125 mg/kg, on observait à la fin du traitement que les lapines avaient perdu du poids. Le poids moyen des fœtus vivants dans ce groupe était significativement plus bas que dans le groupe témoin (31,5 g vs 35,8 g). On a observé des malformations chez 3 des fœtus, soit 1/109 fœtus vivants, recevant la dose intermédiaire et 2/129 fœtus vivants, recevant la forte dose, montrant des malformations du tractus urinaire, une exencéphalie et une malformation des membres avant (pied bot), et des malformations des gros vaisseaux du cœur, respectivement. Or, toutes ces malformations se produisent dans la souche utilisée. On peut donc déduire que la zopiclone n'exerce aucun effet tératogène sur les lapins à des doses allant jusqu'à 125 mg/kg.

4. Étude de périnatalité et de postnatalité

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 de la génération F₂.

Dans le cadre de cette étude, on a administré la zopiclone par voie orale à raison de 0, 10, 50 et 250 mg/kg du jour 17 de la gestation au jour 28 de l'allaitement. Les perturbations 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 forte dose, augmentation liée à la dose 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 façon 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):116-26.
- 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 Pharmacol* 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, Bourgooin 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, Bourgooin 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) 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.
- 56) 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.
- 57) 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.
- 58) Wadworth AN, McTavish D. Zopiclone: a review of its pharmacological properties and therapeutic efficacy as an hypnotic. *Drugs & Aging* 1993;3:441-59.
- 59) Wickstrom E, Godtliebsen 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.
- 60) Yanagita T. Dependence potential of zopiclone studied in monkeys. *Pharmacology* 1983;27(Suppl 2):216-27.
- 61) Monographie de produit de Imovane[®] (comprimés dosés à 5,0 et à 7,5 mg). sanofi-aventis Canada inc. N^o de contrôle: 211924. Date de révision : 30 Avril 2018.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr MYLAN-ZOPICLONE comprimés de zopiclone

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la monographie de produit publiée à la suite de l'approbation MYLAN-ZOPICLONE pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Veuillez lire attentivement l'information qu'il contient avant de commencer à prendre le médicament. Conservez-le également jusqu'à ce que vous ayez pris tous les comprimés qui vous ont été prescrits, au cas où vous auriez besoin de le lire de nouveau. Les renseignements qui y sont fournis ne doivent en aucun cas remplacer les discussions que vous avez eues avec votre médecin au sujet des risques et des bienfaits du traitement par MYLAN-ZOPICLONE. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet MYLAN-ZOPICLONE. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Raisons d'utiliser ce médicament :

MYLAN-ZOPICLONE est un médicament d'ordonnance conçu pour vous aider à dormir si vous faites de l'insomnie passagère et de courte durée. Les symptômes de l'insomnie peuvent varier; il se peut que vous éprouviez de la difficulté à vous endormir, que vous vous réveilliez souvent au cours de la nuit, que vous vous réveilliez tôt le matin, ou encore que votre insomnie comprenne ces 3 symptômes.

Le traitement par MYLAN-ZOPICLONE ne devrait pas durer plus de 7 à 10 jours et n'être pris que si les perturbations du sommeil vous empêchent de fonctionner adéquatement durant la journée. MYLAN-ZOPICLONE ne traite pas les causes de l'insomnie.

Effets de ce médicament :

MYLAN-ZOPICLONE fait partie d'une famille de somnifères d'ordonnance médicale généralement dotés de propriétés semblables; ils ont notamment un effet calmant.

Si un médecin vous a prescrit un somnifère, vous

devriez prendre en considération les risques et les bienfaits du médicament. Les risques importants comprennent les suivants :

- le médicament peut entraîner une dépendance;
- le médicament peut influencer sur votre vigilance mentale ou votre mémoire, surtout si la posologie n'est pas respectée. (Voir ci-dessous **Mises en garde et précautions**).

Circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

Ne prenez pas MYLAN-ZOPICLONE si vous :

- êtes atteint d'une maladie musculaire appelée *myasthénie grave*;
- présentez une insuffisance hépatique grave (problèmes de foie);
- souffrez d'une maladie pulmonaire ou respiratoire grave, y compris l'apnée du sommeil);
- présentez une allergie connue au zopiclone ou à l'un des ingrédients qui entrent dans la composition MYLAN-ZOPICLONE (voir ci-dessous **Ingrédients non médicinaux**).

Ingrédient actif :

L'ingrédient actif contenu dans MYLAN-ZOPICLONE est le zopiclone.

Ingrédients non médicinaux :

Les ingrédients non médicinaux de comprimé MYLAN-ZOPICLONE (zopiclone) dosé à 5,0 mg sont phosphate dicalcique anhydre, α -lactose, stéarate de magnésium, amidon de maïs, colorant Opadry blanc (HPMC 2910 / hydroxypropylméthyl cellulose 6cP, dioxyde de titane, macrogol / glycol polyéther 400) et povidone.

Les ingrédients non médicinaux de comprimé MYLAN-ZOPICLONE (zopiclone) dosé à 7,5 mg sont cire de carnauba, phosphate dicalcique anhydre, α -lactose, stéarate de magnésium, amidon de maïs, colorant Opadry bleu (laque d'aluminium bleu brillant F.C.F., HPMC 2910 / hydroxypropylméthyl cellulose 5cP, macrogol / glycol polyéther 400 HF, laque d'aluminium rouge cochenille A, laque d'aluminium jaune de quinoléine et dioxyde de titane) et povidone.

Formes posologiques :

MYLAN-ZOPICLONE est offert en comprimés dosés à 5 mg et à 7,5 mg, pour administration par voie orale.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Mises en garde et précautions importantes

- La prise de MYLAN-ZOPICLONE avec des

médicaments opioïdes peut causer une somnolence importante, une perte de vigilance, des problèmes respiratoires, le coma et la mort.

Comportements somnambuliques complexes :

On a signalé que des personnes ayant pris zopiclone sont sorties du lit alors qu'elles n'étaient pas totalement éveillées et ont accompli des activités dont elles n'ont pas eu conscience. Au matin, elles ne se souvenaient pas avoir fait ces activités. Ce comportement inhabituel est plus susceptible de survenir lorsque zopiclone est pris avec de l'alcool ou d'autres médicaments qui causent de la somnolence, comme les médicaments utilisés pour le traitement de la dépression ou de l'anxiété. Les activités accomplies dans ces situations peuvent mettre la personne en danger ainsi que les gens qui l'entourent. Parmi les activités signalées, on trouve notamment conduire une automobile, quitter la maison, préparer de la nourriture et la manger, parler au téléphone, etc.

Important :

1. Ne prenez pas plus de MYLAN-ZOPICLONE que ce qu'on vous a prescrit.
2. Ne pas utiliser pendant plus longtemps que recommandé par votre médecin. Le traitement doit être aussi court que possible, car le risque de dépendance augmente avec la durée du traitement.
3. Ne prenez pas MYLAN-ZOPICLONE si vous consommez de l'alcool.
4. Si vous ou un membre de votre famille avez déjà eu des épisodes de somnambulisme, parlez-en à votre médecin.
5. Prévenez votre médecin si vous souffrez d'un trouble qui nuit à votre sommeil, comme le syndrome des mouvements périodiques des jambes (mouvement involontaire des jambes durant le sommeil) ou le syndrome des jambes sans repos (un irrésistible besoin de bouger les jambes s'accompagnant habituellement 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).
6. Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments en vente libre et les produits à base d'herbes médicinales. Votre médecin vous dira si vous pouvez prendre MYLAN-ZOPICLONE en même temps que vos autres médicaments.
7. Vous et vos proches devez surveiller l'apparition de comportements inhabituels du genre de ceux qui ont été décrits précédemment. Si vous vous rendez compte que vous avez bel et bien accompli l'une ou l'autre de ces activités, mais que vous n'en gardez aucun souvenir, vous devez

communiquer immédiatement avec votre médecin.

Vigilance mentale : MYLAN-ZOPICLONE peut atténuer votre vigilance le lendemain. VOUS NE DEVEZ PAS CONDUIRE UNE VOITURE ou faire fonctionner une machine pouvant vous exposer à un danger.

- si vous ne vous sentez pas complètement réveillé;
- si au moins 12 heures ne se sont pas écoulées depuis la prise du médicament, même si vous vous sentez complètement éveillé, en particulier chez les patients âgés et chez les patients qui prennent la dose de 7,5 mg;
- dans tous les cas, jusqu'à ce que vous sachiez comment le médicament vous affecte le lendemain.

Problèmes de mémoire : L'emploi MYLAN-ZOPICLONE peut occasionner un certain type de perte de mémoire (amnésie); il se peut ainsi que vous oubliiez les événements survenus pendant une période donnée, généralement quelques heures après avoir pris le médicament. Cet oubli ne constitue habituellement pas un problème parce que normalement, la personne qui prend un somnifère entend dormir pendant cette période critique. Cependant, si vous prenez le médicament pendant un déplacement, par exemple au cours d'un vol de nuit, il se peut que vous vous réveilliez avant que l'effet du somnifère se soit estompé et que vous ayez des pertes de mémoire. Ce phénomène s'appelle « amnésie du voyageur ». NE PRENEZ PAS MYLAN-ZOPICLONE si vous prévoyez ne pas dormir pendant toute la durée habituelle d'une nuit de sommeil avant de reprendre vos activités normales, par exemple, pendant un vol de nuit durant moins de 8 heures. Des pertes de mémoire peuvent survenir au cours de ces situations. Votre organisme a besoin de temps pour éliminer le médicament.

Tolérance et symptômes de sevrage:

Il se peut que les somnifères perdent de leur efficacité et qu'une dépendance s'installe après une période d'usage régulier au coucher.

Pendant le traitement par MYLAN-ZOPICLONE, il se peut que vous vous réveilliez pendant le dernier tiers de votre nuit de sommeil ou que vous vous sentiez angoissé ou nerveux pendant la journée. S'il en est ainsi, parlez-en à votre médecin.

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

période sans interruption. Par exemple, pendant les quelques nuits qui suivent l'arrêt du médicament, il se peut que l'insomnie revienne et soit plus grave qu'avant le traitement. Ce type de symptôme de sevrage s'appelle « insomnie rebond ».

Les autres symptômes de sevrage consécutifs à l'arrêt subit du médicament peuvent aller des sensations de malaise au syndrome de sevrage grave, qui peut comprendre des crampes abdominales et musculaires, des vomissements, de la transpiration, des tremblements et, 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 médicale peuvent entraîner une dépendance (toxicomanie), surtout quand 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 la personne qui a ou a eu une dépendance à l'alcool ou à d'autres substances soit plus exposée au risque de pharmacodépendance (dépendance aux médicaments) quand elle prend 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 au-delà des 7-10 jours recommandés, parce que des temps de traitement plus longs augmentent le risque de dépendance. Le risque de dépendance est également plus élevé chez les patients ayant des antécédents de troubles mentaux et / ou d'abus d'alcool ou de drogues.

Modifications de la pensée ou du comportement :

La prise de somnifères d'ordonnance médicale peut entraîner des troubles de la pensée et diverses modifications du comportement. Dans certains cas, il peut s'agir de 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 bizarre, d'agitation, d'irritabilité, de cauchemars, d'hallucinations, de délire (conviction ou perception fautive, mais absolue, malgré preuve du contraire), d'une impression de ne plus être soi-même et d'une accentuation de la dépression pouvant donner lieu à des idées suicidaires.

Il est rarement possible d'établir avec certitude la nature (spontanée ou attribuable au médicament ou à une maladie présente avant la prise du médicament) de ces symptômes. Si vous constatez l'apparition de pensées ou de comportements inhabituels et déroutants pendant le traitement par MYLAN-ZOPICLONE, consultez immédiatement votre médecin à ce sujet.

Aggravation des effets secondaires

NE BUVEZ PAS D'ALCOOL SI VOUS PRENEZ MYLAN-ZOPICLONE. Certains médicaments peuvent aggraver les effets secondaires causés par zopiclone (voir ci-dessous **Interactions avec le médicament**).

Personnes âgées : On a signalé que les personnes âgées qui prennent des somnifères comme MYLAN-ZOPICLONE présentent un plus grand risque de chutes et de fractures.

Effets pendant la grossesse :

L'emploi de certains somnifères pendant les premiers mois de la grossesse a été lié à des malformations congénitales. On ne sait pas si l'emploi zopiclone peut avoir un effet semblable. De plus, il est admis que l'administration de somnifères pendant les dernières semaines de la grossesse entraîne une sédation chez le bébé et qu'elle peut causer l'apparition de symptômes de sevrage après sa naissance. Par conséquent, **NE PRENEZ PAS MYLAN-ZOPICLONE** à n'importe quelle étape de la grossesse, car il peut avoir des conséquences sur le développement du bébé.

Utilisation chez la femme qui allaite : Zopiclone passe dans le lait maternel. Ainsi, si vous allaitez, évitez de prendre ce médicament. Votre médecin en discutera avec vous.

Consultez votre médecin ou votre pharmacien AVANT d'utiliser MYLAN-ZOPICLONE si :

- vous est atteint d'une maladie pulmonaire ou de problèmes respiratoires;
- vous souffrez d'une maladie du foie ou des reins;
- vous avez un trouble mental;
- vous avez des antécédents de dépression ou d'idées suicidaires ou encore si vous avez tenté de vous suicider;
- vous avez déjà eu des réactions
- inattendues à l'alcool ou à des
- médicaments sédatifs, comme une
- irritabilité, de l'agressivité, des hallucinations, etc.;

- vous avez des antécédents d'alcoolisme ou de toxicomanie;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou le devenez pendant le traitement par zopiclone;
- vous allaitez
- vous consommez de l'alcool;
- vous prenez des opioïdes ou d'autres dépresseurs du système nerveux central tels que des sédatifs ou des hypnotiques (voir INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT), ou prenez d'autres médicaments, y compris les médicaments en vente libre et les produits à base d'herbes médicinales;
- vous présentez une intolérance au lactose.

INTERACTIONS AVEC LE MÉDICAMENT

Ne prenez pas MYLAN-ZOPICLONE si vous buvez de l'alcool. **Ne prenez pas MYLAN-ZOPICLONE** en même temps que d'autres médicaments, y compris les médicaments en vente libre et les produits à base d'herbes médicinales, sans en avoir d'abord parlé avec votre médecin ou votre pharmacien.

Les effets secondaires MYLAN-ZOPICLONE peuvent s'accroître lorsqu'il est pris en même temps que :

- de l'alcool;
- d'autres tranquillisants ou somnifères;
- des antihistaminiques sédatifs;
- des anticonvulsivants (médicaments utilisés pour maîtriser ou prévenir les convulsions);
- des analgésiques narcotiques (opioïdes) (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes);
- des antipsychotiques, des antidépresseurs et d'autres médicaments psychotropes (qui influent sur l'humeur) qui peuvent causer la somnolence.

Les autres médicaments qui peuvent interagir avec MYLAN-ZOPICLONE en modifiant la façon dont il est transformé par une enzyme du foie, la CYP3A4, comprennent :

- des inhibiteurs de la CYP3A4, p. ex., l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir;
- des inducteurs de la CYP3A4, p. ex., la rifampicine (rifampine), la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

MYLAN-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 se prêter à un bref traitement. Vous devriez discuter des risques et des avantages d'un traitement de plus longue durée avec votre médecin.

Dose habituelle chez l'adulte:

On doit prendre MYLAN-ZOPICLONE au coucher, juste avant de se mettre au lit.

Adultes : La dose initiale recommandée est de 3,75 mg (un demi-comprimé dosé à 7,5 mg). Celle-ci peut être augmentée à 5 mg ou 7,5 mg si conseillé par votre médecin.

Populations particulières : Les personnes âgées (de 65 ans et plus), affaiblies ou celles ayant des problèmes au foie ou aux reins, ou encore des problèmes respiratoires chroniques, doivent entreprendre le traitement en prenant une dose de 3,75 mg (un demi-comprimé dosé à 7,5 mg) au coucher. La dose chez les patients âgés, affaiblis et/ou atteints de troubles rénaux ou hépatiques ne doit pas dépasser 5 mg.

Suivez les directives de votre médecin quant à la façon de prendre MYLAN-ZOPICLONE, au moment de le prendre et à la durée du traitement.

Vous devez prendre la dose efficace la plus faible. **Ne prenez pas une dose de MYLAN-ZOPICLONE plus forte que celle qui vous a été prescrite.**

Ne prenez pas MYLAN-ZOPICLONE s'il n'a pas été prescrit à votre intention.

En règle générale, on ne doit pas administrer MYLAN-ZOPICLONE pendant plus de 7 à 10 jours consécutifs. **Ne prenez pas MYLAN-ZOPICLONE** pendant plus de 7 à 10 jours sans consulter d'abord votre médecin. Si vous avez toujours de la difficulté à dormir après avoir pris tous les comprimés qui vous ont été prescrits, consultez votre médecin.

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

MYLAN-ZOPICLONE n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans. **Ne prenez pas MYLAN-ZOPICLONE si vous avez moins de 18 ans.**

Ne prenez pas MYLAN-ZOPICLONE si vous ne prévoyez pas être en mesure de dormir une nuit complète avant de reprendre vos activités et de recommencer à fonctionner.

Vous ne devez pas conduire une voiture ni faire fonctionner une machine pouvant vous exposer à un danger quelconque tant que vous ne savez pas dans quelle mesure la prise de zopiclone vous touchera le jour suivant (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, **Vigilance mentale**)

Surdose :

En cas de surdosage, consultez un professionnel de la santé, l'urgence d'un centre hospitalier ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes. Montrez au médecin votre flacon de comprimés.

Dose oubliée :

On doit prendre MYLAN-ZOPICLONE au coucher, juste avant de se mettre au lit. Si vous oubliez une dose, attendez le moment prévu de la prochaine dose pour prendre votre médicament. Ne prenez pas 2 doses à la fois. Ne compensez pas une dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES ET MESURES À PRENDRE

Effets secondaires courants :

L'effet secondaire le plus fréquent associé à l'emploi de zopiclone est une perturbation du goût (goût amer).

L'emploi de MYLAN-ZOPICLONE peut entraîner de la somnolence, des étourdissements, une sensation d'ébriété et des troubles de la coordination. Le patient qui prend zopiclone doit se montrer prudent s'il s'engage dans une activité dangereuse qui exige une grande vigilance, par exemple, faire fonctionner une machine ou conduire un véhicule automobile. La consommation d'alcool durant le traitement par zopiclone augmente ce risque.

Votre degré de somnolence le lendemain de la prise de MYLAN-ZOPICLONE dépend de votre réponse individuelle et de la rapidité à laquelle votre corps se débarrasse du médicament. Plus la dose est forte, plus le risque de somnolence est élevé le jour suivant. Il importe donc que vous preniez la dose prescrite par votre médecin sans la dépasser. 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 peut être

nécessaire de réduire votre dose (voir MISES EN GARDES ET PRÉCAUTIONS, **Vigilance mentale**).

Les personnes âgées sont particulièrement sujettes à ces effets secondaires. La somnolence excessive peut se traduire chez elles par des chutes et des fractures.

Ne buvez pas d'alcool pendant un traitement par MYLAN-ZOPICLONE. Ne prenez pas de somnifères en même temps que d'autres médicaments sans d'abord en parler avec votre médecin.

Effets secondaires liés au sevrage : Après l'arrêt du traitement par MYLAN-ZOPICLONE, il se peut que vous éprouviez plus de difficultés à vous endormir (insomnie rebond) et/ou que vous ressentiez une plus grande anxiété pendant le jour (anxiété rebond) pendant 1 ou 2 jours (voir ci-dessus **Mises en garde et précautions, Tolérance et symptômes de sevrage**).

Réactions allergiques :

De rares cas de réactions allergiques graves ont été signalés. Les symptômes observés comprennent :

- l'enflure de la langue ou de la gorge, la difficulté à respirer, les nausées et les vomissements. Si vous présentez ces symptômes après la prise MYLAN-ZOPICLONE, consultez un médecin de toute urgence.

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cherchez de l'aide médical d'urgence
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Peu fréquent	Réactions inattendues, telles qu'une excitation, une agitation, de l'hyperactivité, des hallucinations, une aggravation de l'insomnie, de l'agressivité, de l'irritabilité, de la rage, des psychoses et un comportement violent	√	
	Humeur dépressive		√

SERIOUS SIDE EFFECTS, HOW OFTEN THEY HAPPEN AND WHAT TO DO ABOUT THEM

	Réactions allergiques graves (enflure de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, nausées et vomissements)			√
	Effets de sevrage (crampes abdominales et musculaires, vomissements, transpiration, tremblements et très rares cas de convulsions)			√
Rare	Somnambulisme – sortir du lit sans être totalement éveillé et accomplir des activités sans s’en souvenir		√	
Très rare	Pensées de mort ou de suicide			√
Fréquence inconnue	Difficulté à respirer		√	

Cette liste d’effets secondaires n’est pas complète. En cas d’effet inattendu ressenti lors de la prise MYLAN-ZOPICLONE, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés d’être associés avec l’utilisation d’un produit de santé par:

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada.html>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

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 dans un endroit sec, à la température ambiante (entre 15 et 30 °C), à l’abri de la lumière. Ne pas dépasser la date de péremption indiquée sur le contenant.

Tenir hors de la portée des enfants.

RENSEIGNEMENTS SUPPLÉMENTAIRES

On peut se procurer ce document à www.mylan.ca.

On peut obtenir la monographie de produit, rédigée pour les professionnels de la santé, en communiquant avec le promoteur, Mylan Pharmaceuticals ULC au :

1-844-596-9526

Ce dépliant a été préparé par Mylan Pharmaceuticals ULC, Etobicoke, Ontario, M8Z 2S6.

Date de révision : le 02 janvier 2019



Mylan Pharmaceuticals ULC
Etobicoke, ON M8Z 2S6
1-844-596-9526
www.mylan.ca