

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
COMPRENANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT,
À L'INTENTION DES PATIENTS

PrTEVA-ZOPICLONE

Comprimés de zopiclone

3,75 mg, 5 mg et 7,5 mg, destinés à la voie orale

Hypnotique et sédatif

Teva Canada Limitée
30 Novopharm Court
Toronto (Ontario)
M1B 2K9
Canada
www.tevanada.com

Date d'autorisation initiale :
Le 26 février 2013

Date de révision :
Le 14 février 2025

Numéro de contrôle de la présentation : 291560

MODIFICATIONS MAJEURES APPORTÉES RÉCEMMENT À L'ÉTIQUETTE

4 Posologie et administration, 4.1 Considérations posologiques	10/2024
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	10/2024
7 Mises en garde et précautions	10/2024

Les sections ou sous-sections qui ne s'appliquent pas au moment de l'autorisation ne sont pas inscrites.

TABLE DES MATIÈRES

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ	4
1 INDICATIONS	4
1.1 Enfants (< 18 ans)	4
1.2 Personnes âgées (> 65 ans)	4
2 CONTRE-INDICATIONS	4
3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES	5
4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION	6
4.1 Considérations posologiques	6
4.2 Dose recommandée et ajustement posologique	7
4.4 Administration	8
4.5 Dose oubliée	8
5 SURDOSAGE	8
6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	9
7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	11
7.1 Cas particuliers	19
7.1.1 Grossesse	19
7.1.2 Allaitement	20
7.1.3 Enfants (< 18 ans)	20
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)	20
8 EFFETS INDÉSIRABLES	21
8.1 Aperçu des effets indésirables	21
8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques	21
8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives	23
8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit	23
9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	24
9.1 Interactions médicamenteuses graves	24
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses	24
9.3 Interactions médicament-comportement	24
9.4 Interactions médicament-médicament	24
9.5 Interactions médicament-aliments	25
9.6 Interactions médicament-plantes médicinales	26

9.7	Interactions médicament-épreuves de laboratoire	26
10	PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....	26
10.1	Mode d'action	26
10.2	Pharmacodynamie.....	28
10.3	Pharmacocinétique	29
11	CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....	31
12	DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION	31
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES		32
13	RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES.....	32
14	ESSAIS CLINIQUES	33
14.2	Études de biodisponibilité comparatives	33
15	MICROBIOLOGIE	33
16	TOXICOLOGIE NON CLINIQUE	34
17	MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE	40
RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS		41

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

1 INDICATIONS

TEVA-ZOPICLONE (comprimés de zopiclone) est indiqué pour le traitement et le soulagement de courte durée (généralement 7 à 10 jours au maximum) :

- de l'insomnie caractérisée par des difficultés d'endormissement ;
- des réveils nocturnes fréquents et/ou du réveil précoce,

lorsque ces troubles du sommeil empêchent le patient d'effectuer ses activités quotidiennes (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)).

1.1 Enfants (< 18 ans)

Faute de données à sa disposition, Santé Canada n'a pas autorisé d'indication d'emploi chez les enfants.

1.2 Personnes âgées (> 65 ans)

Les données provenant des études cliniques et de l'expérience auprès des personnes âgées portent à croire que l'emploi de ce médicament dans cette population est associé à des différences sur le plan de l'innocuité et de l'efficacité (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 7.1.4 Personnes âgées \(≥ 65 ans\)](#)).

L'utilisation prolongée de TEVA-ZOPICLONE devrait être évitée, y compris chez les personnes âgées. Une surveillance accrue est recommandée dans cette population (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures ; 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#)).

2 CONTRE-INDICATIONS

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

- une hypersensibilité connue au médicament ou à tout ingrédient entrant dans sa composition. Pour en connaître la liste complète, reportez-vous à la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- une myasthénie grave ;
- une insuffisance hépatique grave ;
- une insuffisance respiratoire grave (p. ex. un syndrome grave d'apnée du sommeil) ;
- ayant déjà présenté des comportements de sommeil complexes après la prise d'un sédatif-hypnotique non benzodiazépinique.

3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

Mises en garde et précautions importantes

Accoutumance, abus et mésusage

L'utilisation des benzodiazépines, ou d'autres agents sédatifs-hypnotiques, comme TEVA-ZOPICLONE, peut mener à un abus, à un mésusage, à une accoutumance, à une dépendance physique et à des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner un surdosage et la mort, en particulier si les benzodiazépines, ou d'autres agents sédatifs-hypnotiques, comme TEVA-ZOPICLONE, sont associés à d'autres substances, telles que des opioïdes, de l'alcool ou des drogues illicites.

- Avant de prescrire TEVA-ZOPICLONE, évaluer le risque chez chaque patient.
- Surveiller régulièrement ces comportements et troubles chez tous les patients.
- TEVA-ZOPICLONE doit être conservé en lieu sûr, afin d'en éviter le vol ou le mésusage.

Sevrage

Les benzodiazépines, ou d'autres agents sédatifs-hypnotiques, comme TEVA-ZOPICLONE, peuvent produire des symptômes de sevrage graves ou menaçant le pronostic vital.

- Éviter de mettre fin au traitement brusquement ou de réduire la dose de TEVA-ZOPICLONE rapidement.
- Pour mettre fin au traitement, réduire la dose de TEVA-ZOPICLONE graduellement et sous étroite surveillance.

(Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#))

Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes

L'utilisation concomitante de TEVA-ZOPICLONE et d'opioïdes peut causer une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma et la mort (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments pour les patients chez qui le recours aux autres options thérapeutiques n'est pas possible.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum requis.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez tous les patients.

Comportements de sommeil complexes

- Des comportements de sommeil complexes, tels que le somnambulisme, la conduite

d'une voiture en dormant et le fait de se livrer à des activités sans être totalement éveillé, peuvent survenir après la prise d'un sédatif-hypnotique non benzodiazépinique. Certains de ces comportements peuvent entraîner des blessures graves ou la mort. Cesser immédiatement l'emploi d'ATC ZOPICLONE advenant la manifestation d'un comportement de sommeil complexe (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Comportements de sommeil complexes](#)).

4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

4.1 Considérations posologiques

- 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'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.
- TEVA-ZOPICLONE ne doit généralement pas être administré 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 TEVA-ZOPICLONE pour de courtes durées de traitement (de 7 à 10 jours), et ne pas fournir une quantité de médicament pour plus de 1 mois de traitement.
- TEVA-ZOPICLONE doit toujours être prescrit à la plus petite dose faisant preuve d'efficacité et pour la plus courte période possible.
- L'arrêt brusque du traitement par TEVA-ZOPICLONE ou une réduction rapide de la dose peuvent produire des signes et symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Sevrage](#) ; [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)). ^[SEP] Même si le traitement n'est que de courte durée, il faut y mettre fin en réduisant la posologie graduellement et sous étroite surveillance du patient. Toute interruption brusque doit être évitée.
- La diminution graduelle de la posologie doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients qui ont des antécédents de crises épileptiques (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).
- En cas de signes et symptômes de sevrage, songer à retarder la diminution de la posologie ou à ramener la dose de TEVA-ZOPICLONE à sa valeur antérieure avant d'entreprendre la réduction graduelle de la posologie.
- Les patients âgés peuvent être particulièrement sensibles à TEVA-ZOPICLONE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)).
- L'utilisation prolongée de TEVA-ZOPICLONE doit être évitée chez les personnes âgées. Une surveillance plus étroite est recommandée dans cette population.
- Le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux des comprimés TEVA-ZOPICLONE. 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 TEVA-ZOPICLONE (voir [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

4.2 Dose recommandée et ajustement posologique

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

Ce médicament doit être administré immédiatement avant le coucher.

Dose chez l'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 [7 MISES EN GARDE, Effets dépresseurs sur le SNC et risque d'affaiblissement des facultés du lendemain](#)).

On ne doit pas dépasser la dose de 7,5 mg (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Chez les patients âgés et/ou affaiblis, 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.

Patients atteints d'insuffisance hépatique : La dose recommandée est de 3,75 mg (un demi-comprimé dosé à 7,5 mg), mais elle 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 TEVA-ZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Patients atteints 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 patients. Si cela est cliniquement indiqué, une dose de 5 mg peut être utilisée avec prudence dans les cas appropriés.

Patients atteints 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 TEVA-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 [2 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 [9 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 lorsque TEVA-ZOPICLONE est associé à d'autres dépresseurs du SNC en raison des effets potentiellement additifs (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Enfants (< 18 ans) : TEVA-ZOPICLONE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.

4.4 Administration

Les comprimés doivent être administrés par voie orale. Le comprimé de 7,5 mg peut être divisé en deux parties égales de 3,75 mg chacune.

4.5 Dose oubliée

TEVA-ZOPICLONE doit être pris au coucher, juste avant d'aller au lit. Afin de ne pas prendre deux doses à la fois, le patient qui oublie une dose doit laisser tomber la dose omise et attendre de prendre la prochaine à l'heure habituelle prévue.

5 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 comprennent 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 n'ait été pris en association avec d'autres dépresseurs 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 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’amorcer un traitement symptomatique de soutien dans un cadre clinique approprié, en portant une attention particulière aux fonctions respiratoire et cardiovasculaire du patient. L’administration 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 la 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.

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.

Pour connaître les mesures à prendre en cas de surdosage présumé, communiquez avec le centre antipoison de votre région.
--

6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

Tableau – Formes pharmaceutiques, teneurs, composition et conditionnement

Voie d’administration	Forme pharmaceutique / Teneurs / Composition	Ingrédients non médicinaux
-----------------------	--	----------------------------

Orale	Comprimés / 3,75 mg, 5 mg et 7,5 mg	<p>Croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, lactose monohydraté et stéarate de magnésium</p> <p>Les comprimés de 3,75 mg contiennent également : Amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge</p> <p>Les comprimés de 5 mg contiennent également : Amidon de maïs, hydroxypropylméthylcellulose, maltodextrine, polydextrose, polyéthylène glycol et triacétine</p> <p>Les comprimés de 7,5 mg contiennent également : Amidon de maïs, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, hydroxypropylméthylcellulose et triacétine</p>
-------	-------------------------------------	--

Description

Comprimés **TEVA-ZOPICLONE** (zopiclone) de 3,75 mg : Un comprimé pelliculé biconvexe de forme ronde et de couleur orange portant en relief la marque « ZOC 3.75 » d'un côté contient 3,75 mg de zopiclone. Offerts en flacons de 100 comprimés.

Comprimés **TEVA-ZOPICLONE** (zopiclone) de 5 mg : Un comprimé pelliculé biconvexe de forme ronde et de couleur blanche portant en relief les marques « 213C » d'un côté et « TEC » de l'autre contient 5 mg de zopiclone. Offerts en flacons de 100 comprimés.

Comprimés **TEVA-ZOPICLONE** (zopiclone) de 7,5 mg : Un comprimé pelliculé de forme ovale et de couleur bleue portant la maque « TEC 213 » d'un côté et une rainure de l'autre contient 7,5 mg de zopiclone. Offerts en flacons de 100 et de 500 comprimés.

7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Généralités

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

Utilisation illicite de drogues à dessein de faciliter la perpétration d'un crime (asservissement/ subjugation chimique)

L'asservissement, ou subjugation, chimique fait référence à l'administration d'une substance psychoactive à l'insu d'une personne, dans le but de lui nuire. Ce concept englobe la soumission chimique, le crime facilité par la drogue et l'agression sexuelle facilitée par la drogue.

En raison du début d'action rapide (sédation) et des propriétés amnésiantes de TEVA-ZOPICLONE, l'administration de cet agent, en particulier à l'insu d'une personne et en association avec de l'alcool, provoque une incapacité facilitant la perpétration d'actes criminels, comme l'agression sexuelle, le vol, l'homicide ou d'autres transgressions criminelles.

Les fournisseurs de soins de santé doivent demeurer vigilants eu égard au risque d'utilisation de TEVA-ZOPICLONE à des fins d'asservissement chimique. TEVA-ZOPICLONE ne doit être prescrit qu'après une évaluation clinique des besoins médicaux du patient et de sa capacité à en prévenir l'usage détourné, et en stricte conformité avec celle-ci.

Utilisation concomitante d'opioïdes : L'utilisation concomitante de TEVA-ZOPICLONE et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort. Compte tenu de ces risques, ne prescrire l'utilisation concomitante de ces médicaments qu'aux patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques adéquates (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques lié à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#) ; [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES, 9.1 Interactions médicamenteuses graves](#)).

Des études observationnelles ont montré que le risque de mortalité d'origine médicamenteuse est plus élevé en cas d'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines

qu'en cas d'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 dépresseurs du SNC, comme TEVA-ZOPICLONE, et d'analgésiques opioïdes.

Si l'on décide de prescrire TEVA-ZOPICLONE en concomitance avec des opioïdes, il faut prescrire chaque agent à la plus petite dose faisant preuve d'efficacité, et pendant la plus courte période de traitement concomitant possible. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de TEVA-ZOPICLONE plus faible que celle qui est indiquée en l'absence d'opioïde, et l'augmenter en fonction de la réponse clinique. Si l'on amorce un traitement par un analgésique opioïde chez un patient qui prend déjà TEVA-ZOPICLONE, il faut prescrire une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde, et l'augmenter en fonction de la réponse clinique. Ces patients doivent être suivis de près, afin que l'on puisse déceler tout signe ou symptôme de dépression respiratoire et de sédation (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Il faut informer les patients et les aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque TEVA-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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Conduite d'un véhicule et utilisation de machines](#)).

Comportements de sommeil complexes

Des comportements de sommeil complexes, tels que le somnambulisme, la conduite d'une voiture en dormant et le fait de se livrer à des activités sans être totalement éveillé, ont été signalés chez des patients prenant de la zopiclone. Ces comportements peuvent survenir après la première prise de TEVA-ZOPICLONE ou lors de toute prise subséquente. Les patients peuvent s'infliger des blessures graves ou blesser autrui lors de comportements de sommeil complexes, et ces blessures peuvent être mortelles. D'autres comportements de sommeil complexes (p. ex. préparer des aliments et les manger, faire des appels téléphoniques, avoir une relation sexuelle) ont également été signalés. Les patients ne se souviennent habituellement pas de ces événements. Selon des comptes rendus de pharmacovigilance, des comportements de sommeil complexes peuvent se produire aux doses recommandées, que la zopiclone ait été prise en concomitance ou non avec de l'alcool ou d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). L'emploi de TEVA-ZOPICLONE doit être interrompu immédiatement en cas de survenue d'un comportement de sommeil complexe (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

TEVA-ZOPICLONE ne doit pas être pris avec de l'alcool.

La zopiclone doit être utilisée avec prudence chez les patients qui prennent d'autres dépresseurs du SNC, car la prise concomitante de ces agents semble augmenter le risque de comportements de sommeil complexes.

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

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

TEVA-ZOPICLONE ne doit être administré que pendant de courtes périodes (voir [1 INDICATIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Les patients doivent être avertis de ne pas dépasser la dose maximale recommandée, afin d'éviter d'accroître le risque de comportements de sommeil complexes.

L'utilisation concomitante de zopiclone et de puissants inhibiteurs du CYP3A4 commande la prudence (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

En raison des risques que les comportements de sommeil complexes présentent pour le patient lui-même et pour son entourage, on doit sérieusement songer à interrompre l'administration de TEVA-ZOPICLONE chez les patients qui signalent avoir eu de tels comportements.

Dépendance et tolérance

L'utilisation des benzodiazépines, ou d'autres agents sédatifs-hypnotiques, comme TEVA-ZOPICLONE, peut mener à un abus, à un mésusage, à une accoutumance, à une dépendance physique (comprenant la tolérance) et à des réactions de sevrage. L'abus et le mésusage peuvent entraîner un surdosage et la mort, en particulier si les benzodiazépines, ou d'autres agents sédatifs-hypnotiques, comme TEVA-ZOPICLONE, sont associés à d'autres substances, telles que des opioïdes, de l'alcool ou des drogues illicites.

Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée de l'utilisation, mais une dépendance peut également se produire lors d'une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées. Plus fréquents sont les cas de dépendance signalés chez les patients traités par la zopiclone pendant plus de 4 semaines. Le risque de dépendance est plus élevé chez les patients qui ont des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de troubles liés à l'usage de substances (y compris l'alcool). L'anxiété diurne survenant entre deux doses et l'anxiété rebond peuvent faire augmenter le risque de dépendance chez les patients sous TEVA-ZOPICLONE.

- Discuter avec le patient des risques liés au traitement par TEVA-ZOPICLONE et des autres options thérapeutiques (y compris les options non pharmacologiques).
- Avant de prescrire TEVA-ZOPICLONE, évaluer avec soin le risque d'abus, de mésusage et de dépendance de chaque patient, en tenant compte de l'état de santé dudit patient et de son emploi concomitant de médicaments. Dans le cas des personnes sujettes à un trouble lié à l'usage de substances, TEVA-ZOPICLONE ne doit être utilisé que si son emploi est jugé nécessaire sur le plan médical, et doit être administré avec la plus grande prudence et sous étroite surveillance.
- TEVA-ZOPICLONE doit toujours être prescrit à la plus petite dose faisant preuve d'efficacité, et pendant la plus courte période possible.
- Les signes et symptômes de mésusage et d'abus doivent être surveillés régulièrement chez tous les patients qui reçoivent des benzodiazépines ou d'autres agents sédatifs-hypnotiques, comme TEVA-ZOPICLONE. Si l'on soupçonne la présence d'un trouble lié à l'usage de substances, il faut évaluer le patient et, au besoin, l'adresser à un centre de traitement de la toxicomanie.

Une fois que la dépendance physique s'est établie, toute interruption brusque du traitement entraînera des symptômes de sevrage.

Sevrage : Les benzodiazépines, ou d'autres agents sédatifs-hypnotiques, comme TEVA-ZOPICLONE, peuvent produire des signes et symptômes de sevrage légers ou graves — voire menaçant le pronostic vital — en cas d'interruption brusque du traitement ou de réduction rapide de la dose. Le risque de réaction de sevrage augmente avec la dose et la durée de l'utilisation, mais un syndrome de sevrage peut également se produire lors d'une utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées. Des symptômes de sevrage, dont l'anxiété diurne entre deux doses nocturnes, peuvent survenir même si le patient a reçu des doses thérapeutiques pendant seulement 1 ou 2 semaines.

Comme les symptômes de sevrage ressemblent souvent aux symptômes pour lesquels le patient est traité, il peut être difficile de les distinguer d'une rechute.

Les signes et symptômes de sevrage graves ou mettant la vie en danger comprennent le délire, la déréalisation, la dépersonnalisation, les hallucinations, l'hyperacousie, les convulsions (y compris l'état de mal épileptique). (Voir [8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques, Symptômes de sevrage](#)).

D'autres signes et symptômes de nature similaire à ceux notés avec les barbituriques et l'alcool peuvent être observés, parmi lesquels figurent les crampes musculaires et abdominales, les troubles cognitifs, les convulsions, la diarrhée, la dysphorie, l'anxiété extrême, la céphalée, l'hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, l'insomnie, l'irritabilité, des douleurs ou des raideurs musculaires, la paresthésie, des troubles sensoriels, l'agitation, la

transpiration, de la tension, des tremblements et des vomissements. Une anxiété et une insomnie de rebond sont également possibles.

- Même si le traitement n'est que de courte durée, il faut y mettre fin en réduisant la posologie graduellement et sous étroite surveillance du patient. Toute interruption brusque doit être évitée.
- La diminution graduelle de la posologie doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients qui ont des antécédents de crises épileptiques.
- En cas de symptômes de sevrage, songer à retarder la diminution de la posologie ou à ramener la dose de TEVA-ZOPICLONE à sa valeur antérieure avant d'entreprendre la réduction graduelle de la posologie.
- Informer les patients des risques associés à une interruption brusque du traitement, à une réduction rapide de la posologie ou à la substitution d'un autre médicament.
- Comme dans le cas de tout hypnotique, il ne faut répéter l'ordonnance que si le patient est sous surveillance médicale.
- Insister sur l'importance de consulter son professionnel de la santé pour mettre fin au traitement en toute sécurité.
- 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.
- En cas de symptômes de sevrage, le patient doit immédiatement obtenir des soins médicaux.

(voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Accoutumance, abus et mésusage, Sevrage](#) ; [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#))

Insomnie de rebond : Il est possible 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 après l'arrêt du traitement. Ce syndrome peut s'accompagner d'autres réactions, notamment de changements d'humeur, d'anxiété et d'agitation.

Étant donné que ce phénomène est plus susceptible de se produire après une interruption brusque du traitement – en particulier si ce dernier a cours depuis longtemps –, on recommande de diminuer la posologie de TEVA-ZOPICLONE graduellement et d'informer le patient en conséquence (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Il est important que le patient soit conscient de la possibilité d'insomnie de rebond ; ainsi, lorsque le traitement sera interrompu, l'anxiété créée par l'anticipation de tels symptômes sera moins prononcée.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines

Effets dépresseurs sur le SNC et risque d'affaiblissement des facultés du lendemain : Comme d'autres médicaments sédatifs-hypnotiques, TEVA-ZOPICLONE a des effets dépresseurs sur le SNC. Parce qu'il agit rapidement, TEVA-ZOPICLONE doit être pris **tout juste avant d'aller au lit**.

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

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

TEVA-ZOPICLONE ne doit pas être pris avec de l'alcool ou d'autres sédatifs hypnotiques (y compris les autres produits renfermant de la zopiclone) au coucher ou au milieu de la nuit. Si l'utilisation concomitante d'un autre dépresseur du SNC ou d'un médicament qui augmente la concentration sanguine de zopiclone est cliniquement justifiée, on peut alors être obligé d'ajuster la posologie de TEVA-ZOPICLONE.

Même s'ils prennent TEVA-ZOPICLONE conformément aux instructions reçues, certains patients peuvent encore avoir une concentration sanguine de zopiclone suffisamment élevée pour ressentir un affaiblissement des facultés dans la matinée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

Information à transmettre aux patients concernant le risque d'affaiblissement des facultés du lendemain : Informez les patients que TEVA-ZOPICLONE peut causer un affaiblissement des facultés le lendemain et que ce risque augmente si les instructions posologiques ne sont pas suivies à la lettre. Informez-les de ne pas conduire de véhicule et de ne pas se livrer à des activités dangereuses exigeant une grande vigilance jusqu'à ce qu'ils sachent comment le médicament les affecte le lendemain. Faites-leur savoir qu'avant de conduire un véhicule ou de se livrer à d'autres activités nécessitant une grande vigilance mentale, ils doivent attendre au moins 12 heures après la prise de TEVA-ZOPICLONE, même s'ils ont suivi les instructions posologiques et ne se sentent pas somnolents le matin ; cela est particulièrement important pour les personnes âgées et les patients qui prennent la dose de 7,5 mg. Informez les patients que l'affaiblissement des facultés le lendemain peut être présent malgré un sentiment d'éveil complet.

Chutes et fractures

Des cas de chute et de fracture attribuables à des réactions indésirables telles que sédation, étourdissements et ataxie ont été signalés chez des personnes faisant usage de benzodiazépines ou d'autres sédatifs-hypnotiques, tels que TEVA-ZOPICLONE. Le risque augmente chez les personnes qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées), ainsi que chez les personnes âgées ou affaiblies.

Fonctions hépatique/biliaire/pancréatique

Patients atteints d'une affection particulière : TEVA-ZOPICLONE doit être administré avec prudence chez les patients qui souffrent d'insuffisance hépatique ou rénale. Un ajustement posologique est recommandé chez ces patients (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Dose recommandée et ajustement posologique](#)).

TEVA-ZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Système immunitaire

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves : De rares cas d'œdème de Quincke intéressant la langue, la glotte ou le larynx ont été signalés après la prise d'une dose initiale ou de doses subséquentes de zopiclone ou d'autres sédatifs-hypnotiques. Certains patients ont également présenté des symptômes additionnels évocateurs de réaction anaphylactique, comme la dyspnée, la fermeture de la gorge, ou encore des nausées et des vomissements. D'autres ont dû recevoir des soins médicaux d'urgence. L'œdème de Quincke peut entraîner une obstruction respiratoire s'il touche la gorge, la glotte ou le larynx, situation qui peut s'avérer mortelle. Les patients victimes d'œdème de Quincke après la prise de TEVA-ZOPICLONE ne doivent plus utiliser ce médicament.

Patients atteints d'une affection particulière : TEVA-ZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients atteints de myasthénie grave (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

Lactose

Le lactose est l'un des ingrédients non médicinaux des comprimés TEVA-ZOPICLONE. 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 TEVA-ZOPICLONE (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#) et [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#)).

Fonction neurologique

Troubles de la pensée et changements comportementaux : On a signalé, quoique rarement, la survenue de troubles de la pensée et d'autres modifications du comportement chez des personnes qui prenaient des benzodiazépines ou des agents de type benzodiazépine, y compris le zopiclone (voir [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#)). Certaines de ces modifications peuvent être caractérisées par une diminution de l'inhibition et se manifester par un comportement agressif ou extraverti d'allure excessive, semblable à celui que l'on observe après la prise d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. les sédatifs-hypnotiques). Il faut être particulièrement prudent lorsqu'on traite des patients ayant des antécédents de comportement violent ou de

réactions inhabituelles à la suite de l'administration de sédatifs, dont l'alcool, de benzodiazépines ou d'agents de type benzodiazépine. Les modifications comportementales de nature psychotique signalées comprennent des comportements bizarres, l'énerverment, l'agitation, l'irritabilité, les hallucinations, les idées délirantes, la colère, les cauchemars, l'état confusionnel et la dépersonnalisation. Ces troubles du comportement associés à l'emploi de benzodiazépines ou d'agents de type benzodiazépine ont été signalés plus souvent lors d'une utilisation prolongée et/ou de doses élevées, mais ils peuvent également survenir pendant un traitement de courte durée, un traitement d'entretien ou pendant la période de sevrage.

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

Amnésie : Des cas d'amnésie antérograde plus ou moins graves ont été signalés à la suite de l'administration de doses thérapeutiques de benzodiazépines ou d'agents apparentés aux benzodiazépines. Ce phénomène est rarement observé avec la zopiclone. Une amnésie antérograde peut se produire, en particulier si le sommeil est interrompu ou si le patient tarde à se mettre au lit après la prise du médicament. L'amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose, et les personnes âgées peuvent y être particulièrement sensibles.

Des cas d'amnésie globale passagère et d'« amnésie du voyageur » ont également été signalés avec les benzodiazépines, les seconds étant survenus chez des personnes qui avaient pris ce genre de médicament pour s'endormir, souvent au milieu de la nuit, au cours d'un voyage. L'amnésie globale passagère et l'amnésie du voyageur sont imprévisibles et ne sont pas nécessairement liées à la dose.

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

Fonction cognitive : Les benzodiazépines et les agents de type benzodiazépine affectent la performance mentale, telle que la capacité à se concentrer, l'attention et la vigilance. Le risque de confusion est plus élevé chez les patients âgés et chez les patients qui présentent une atteinte cérébrale.

Psychiatrie

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

Dépression : Il faut faire preuve de prudence si l'on prescrit TEVA-ZOPICLONE à un patient qui présente des signes et symptômes de dépression susceptibles d'être intensifiés par les hypnotiques. Le risque qu'un patient cherche à se faire du mal (p. ex. le risque de surdosage intentionnel) est élevé en présence de dépression, aussi les patients déprimés ne devraient-ils disposer en tout temps que de la quantité de médicament minimale possible.

Comme les autres hypnotiques, TEVA-ZOPICLONE ne constitue pas un traitement de la dépression et peut même en masquer les symptômes.

Suicidalité et dépression : Plusieurs études épidémiologiques ont mis en évidence une hausse du taux de suicide et de tentatives de suicide chez des patients atteints ou non d'une dépression et traités par des benzodiazépines ou d'autres hypnotiques, incluant la zopiclone. Aucun rapport de cause à effet n'a été établi.

Comme les autres agents sédatifs-hypnotiques, TEVA-ZOPICLONE doit être administré avec prudence chez les patients présentant des symptômes de dépression. Étant donné que ces patients peuvent avoir des tendances suicidaires, il faut leur fournir TEVA-ZOPICLONE en quantité aussi faible que possible, 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.

Fonction respiratoire

Patients atteints d'une affection particulière : TEVA-ZOPICLONE doit être utilisé avec prudence chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou rénale, ou encore d'insuffisance pulmonaire chronique grave. On recommande d'ailleurs d'ajuster la posologie chez ces patients (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). On a signalé des cas de dépression respiratoire chez des patients dont la fonction respiratoire était compromise. Comme les hypnotiques ont la capacité de déprimer le tonus respiratoire, des précautions doivent être observées si TEVA-ZOPICLONE est prescrit à des patients souffrant d'insuffisance respiratoire.

TEVA-ZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance respiratoire grave, p. ex. en présence d'un syndrome grave d'apnée du sommeil (voir [2 CONTRE-INDICATIONS](#)).

7.1 Cas particuliers

7.1.1 Grossesse

L'emploi de TEVA-ZOPICLONE durant la grossesse n'est pas recommandé.

Les femmes en mesure de procréer à qui on prescrit de la zopiclone doivent être informées des risques que TEVA-ZOPICLONE comporte pour l'enfant à naître, et on doit leur recommander de

consulter leur médecin pour savoir si le traitement doit être interrompu en cas de grossesse prévue ou si elles pensent être enceintes.

La zopiclone traverse le placenta.

L'emploi des benzodiazépines pendant la grossesse peut nuire au fœtus. Les résultats de plusieurs études portent à croire que l'emploi des benzodiazépines pendant le premier trimestre de la grossesse entraîne une augmentation du risque de malformations congénitales. Dans certaines études épidémiologiques cas-témoins, une augmentation de l'incidence de fentes labiale et palatine a été observée avec les benzodiazépines.

L'administration de doses thérapeutiques de benzodiazépines pendant les dernières semaines de la grossesse ou durant le travail a entraîné, chez le nouveau-né, une dépression du SNC attribuable à la distribution transplacentaire. Compte tenu de effets pharmacologiques de la zopiclone, on peut s'attendre à observer des effets semblables lors de l'utilisation de cet agent. Des cas de réduction des mouvements fœtaux et de variation de la fréquence cardiaque fœtale ont été décrits après l'administration des benzodiazépines au cours du deuxième ou du troisième trimestre de la grossesse.

L'administration de zopiclone vers la fin de la grossesse ou pendant le travail a été associée à la survenue de divers effets chez le nouveau-né, par exemple l'hypothermie, l'hypotonie, des troubles de l'alimentation (ce qui peut entraîner un faible gain pondéral) ou la détresse respiratoire.

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

7.1.2 Allaitement

La zopiclone est excrétée dans le lait maternel, où il atteint des concentrations pouvant aller jusqu'à 50 % des taux plasmatiques. On ne dispose pas de données suffisantes pour évaluer l'innocuité de la zopiclone durant l'allaitement. Par conséquent, l'administration de TEVA-ZOPICLONE chez les mères qui allaitent n'est pas recommandée.

7.1.3 Enfants (< 18 ans)

L'innocuité et l'efficacité de la zopiclone chez les enfants et les adolescents de moins de 18 ans n'ont pas été établies. TEVA-ZOPICLONE ne doit pas être prescrit aux enfants.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)

Les patients âgés sont particulièrement vulnérables aux effets indésirables liés à la dose, tels que la somnolence, les étourdissements ou les troubles de la coordination. Une sédation excessive et inappropriée peut entraîner des chutes ou des accidents fâcheux. Par conséquent, la dose de TEVA-ZOPICLONE ne doit pas dépasser 5 mg chez les personnes âgées (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.2 Personnes âgées](#) [≥ 65 ans]). L'amnésie antérograde est un phénomène associé à la dose auquel les personnes âgées peuvent être particulièrement sensibles.

L'utilisation prolongée de TEVA-ZOPICLONE devrait être évitée, y compris chez les personnes âgées et les patients affaiblis qui peuvent plus sensibles aux effets du zopiclone. Le risque de troubles cognitifs, de délire, de chutes, de fractures, de devoir être hospitalisé ou de subir un accident de la circulation est plus élevé chez ces patients. Une surveillance accrue est recommandée dans cette population.

8 EFFETS INDÉSIRABLES

8.1 Aperçu des effets indésirables

L'effet indésirable le plus fréquent associé à l'emploi de la 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.

8.2 Effets indésirables observés au cours des essais cliniques

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

On a observé les effets suivants chez des patients qui prenaient de la 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 de la 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 réactions au point d'administration : *Asthénie*, frissons, fatigue

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

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.

Symptômes de sevrage :

Un syndrome de sevrage est apparu lors de l'interruption du traitement par la zopiclone (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Sevrage](#)). Les symptômes varient d'une personne à l'autre et peuvent comprendre les suivants : insomnie de 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.

8.4 Résultats anormaux des épreuves de laboratoire : données hématologiques, données biochimiques et autres données quantitatives

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

8.5 Effets indésirables signalés après la commercialisation du produit

Blessures, empoisonnement et complications interventionnelles : Des cas de chute et de fracture attribuables à des réactions indésirables telles que sédation, étourdissements et ataxie ont été signalés chez des personnes sous benzodiazépines ou autres sédatifs-hypnotiques tels que la zopiclone. Le risque augmente chez celles qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées) ainsi que chez les personnes âgées ou affaiblies.

Dépendance et sevrage : Des cas de dépendance physique et de sevrage apparaissant à la suite de l'interruption du traitement ont été observés avec les benzodiazépines et d'autres sédatifs-hypnotiques tels que TEVA-ZOPICLONE. Des symptômes graves ou menaçant le pronostic vital ont été signalés (voir [3 ENCADRÉ MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Accoutumance, abus et mésusage](#) ; [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance et tolérance](#)).

Troubles psychiatriques : Agitation, délirium, délire, colère, comportements inappropriés anormaux (potentiellement associés à l'amnésie), comportements de sommeil complexes, y compris le somnambulisme (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Comportements de sommeil complexes](#)). De rares cas de syndrome de sevrage et de dépendance ont été rapportés.

Troubles respiratoires : Dépression respiratoire

Troubles du système nerveux : Ataxie, paresthésie (non associées au sevrage), perturbation de la faculté d'attention

Troubles oculaires : Diplopie

Troubles gastro-intestinaux : Dyspepsie

Troubles de l'appareil locomoteur

et du tissu conjonctif : Faiblesse musculaire

9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante de TEVA-ZOPICLONE et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort.

- Réserver la prescription concomitante de ces médicaments pour les patients chez qui le recours aux autres options thérapeutiques n'est pas possible.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum requis.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez tous les patients.

(Voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'opioïdes](#))

9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

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

La zopiclone peut produire des effets dépresseurs additifs sur le SNC en cas d'administration en concomitance avec de l'alcool, des antihistaminiques à action sédative, des antiépileptiques, des analgésiques narcotiques, des anesthésiques ou des psychotropes pouvant exercer eux-mêmes un effet dépresseur sur le SNC (voir [9.3 Interactions médicament-comportement](#), [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

L'action de la zopiclone peut augmenter ou diminuer en cas d'administration concomitante d'un inhibiteur ou d'un inducteur du CYP3A4, respectivement (voir [9.4 Interactions médicament-médicament](#)).

9.3 Interactions médicament-comportement

Alcool

On recommande d'éviter la consommation d'alcool pendant un traitement par TEVA-ZOPICLONE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Comportements de sommeil complexes](#)). La prise de zopiclone risque d'accroître l'effet dépresseur de l'alcool sur le SNC.

9.4 Interactions médicament-médicament

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 eux-mêmes 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

Étant donné que le zopiclone est métabolisé par l'isoenzyme 3A4 (CYP3A4) du cytochrome P₄₅₀ (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, 10.3 Pharmacocinétique, Métabolisme](#)), l'administration concomitante de médicaments qui inhibent cette enzyme – comme l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole ou le ritonavir – peut faire augmenter la concentration plasmatique de zopiclone. Il peut donc être nécessaire de réduire la dose de TEVA-ZOPICLONE lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur du CYP3A4. Réciproquement, la concentration plasmatique de zopiclone peut diminuer lors de l'administration concomitante d'un inducteur du CYP3A4 comme la rifampicine (ou rifampine), la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne ou le millepertuis. Il peut donc être nécessaire d'augmenter la dose de TEVA-ZOPICLONE lors de l'administration concomitante d'un inducteur du CYP3A4 (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

L'effet de l'érythromycine sur la pharmacocinétique de la 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'ASC de la zopiclone, une conséquence possible de l'inhibition, par l'érythromycine, du métabolisme de la zopiclone par le CYP3A4. Par conséquent, l'effet hypnotique de la zopiclone peut être accru en cas d'administration concomitante d'érythromycine ou d'autres inhibiteurs du CYP3A4.

Opioides

En raison d'effets dépressifs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépressifs du SNC, y compris la 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 [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) et [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

9.5 Interactions médicament-aliments

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les aliments.

9.6 Interactions médicament-plantes médicinales

Les taux plasmatiques de zopiclone peuvent diminuer en cas d'administration concomitante de millepertuis.

9.7 Interactions médicament-épreuves de laboratoire

On n'a pas établi s'il existe des interactions entre ce médicament et les épreuves de laboratoire.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

Dérivée de la cyclopyrrolone, la zopiclone est un hypnotique à courte durée d'action dont la structure chimique n'est pas apparentée à celle des autres hypnotiques existants. Néanmoins, son profil pharmacologique est semblable à celui des benzodiazépines.

Sur le plan pharmacologique, la 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 ioniques chlorure.

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 chloralosés.

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'autoadministration 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'apprivoisement sont semblables chez des animaux naïfs ou traités par la zopiclone.

Études 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 chlorique 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'anions chlorure.

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.

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.

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.

10.2 Pharmacodynamie

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 paradoxal, sans pour autant en réduire la durée totale de façon constante. La durée du stade 1 du sommeil a diminué, alors que celle du stade 2 a augmenté. 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 minimes, 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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 de rebond

Certaines manifestations d'insomnie de 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 [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

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

10.3 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.

Métabolisme

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*-déméthylé.

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*-déméthylé (~ 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.

Élimination

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).

Populations et cas particuliers

- **Enfants** : TEVA-ZOPICLONE n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : La biodisponibilité absolue de la zopiclone est plus élevée chez les patients âgés (94 % vs 77 % chez les patients jeunes) 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.
- **Grossesse et allaitement** : La zopiclone se retrouve dans le lait maternel, en concentrations parallèles aux concentrations plasmatiques, mais d'environ 50 % inférieures (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#)).

- **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 les patients atteints d'insuffisance hépatique. En conséquence, l'administration de doses plus faibles est recommandée chez ce type de patients (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

Chez les cirrhotiques, la clairance plasmatique de la zopiclone accuse une réduction d'environ 40 %, en raison de la diminution du processus de déméthylation. Par conséquent, un ajustement posologique est nécessaire chez ces patients.

- **Insuffisance rénale** : L'insuffisance rénale légère ou modérée 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.

La zopiclone peut être éliminée 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 [5 SURDOSAGE](#)). L'hémodialyse ne semble pas faire augmenter la clairance plasmatique de la zopiclone.

11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT

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

Garder ce médicament en lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

12 DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Aucune instruction de manipulation particulière n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

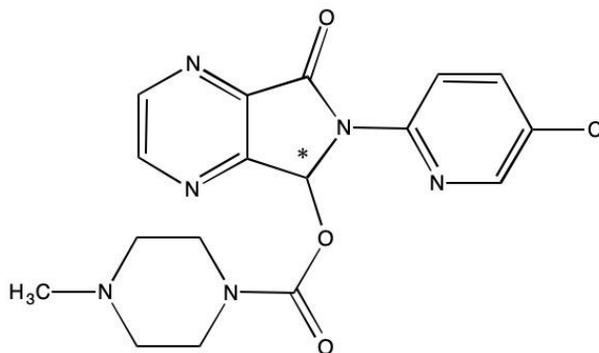
Substance médicamenteuse

Dénomination commune : Zopiclone

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

Formule et masse moléculaires : C₁₇H₁₇ClN₆O₃ ; 388,82 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre cristalline blanche à légèrement jaunâtre. pKa : 6,70 ; pH : 7,94 en solution aqueuse à 0,05 %. Pratiquement insoluble dans l'eau, entièrement soluble dans le dichlorométhane et le chloroforme ; à peine soluble dans l'acétone et pratiquement insoluble dans l'alcool. Se dissout dans les acides minéraux dilués. Point de fusion : 178 °C.

14 ESSAIS CLINIQUES

Les données ayant servi à appuyer l'approbation initiale des indications ne sont pas disponibles.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée à répartition aléatoire, à deux traitements et à deux périodes a comparé la biodisponibilité des comprimés TEVA-ZOPICLONE à 7,5 mg (Teva Canada Limitée) avec celle des comprimés IMOVANE® à 7,5 mg (Rhône-Poulenc Rorer Canada Inc.) chez 24 hommes en bonne santé et à jeun qui avaient reçu une dose unique de ces composés. Le tableau suivant présente les résultats de l'analyse statistique effectuée avec les données de biodisponibilité recueillies chez 23 de ces sujets :

TABLEAU SOMMAIRE DES DONNÉES DE BIODISPONIBILITÉ COMPARATIVES

Zopiclone (1 x 7,5 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% CV)				
Paramètre	Produit à l'essai ¹	Produit de référence ²	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %
ASC _T (ng·h/mL)	411,0 425,5 (28,9)	382,8 396,6 (28,2)	107,5	102,0 – 113,3
ASC _I (ng/mL)	431,6 447,5 (29,7)	402,2 417,9 (29,3)	107,5	101,8 – 113,5
C _{max} (ng/mL)	65,2 70,1 (42,6)	62,2 65,3 (36,4)	104,9	95,2 – 115,7
T _{max} ³ (h)	1,5 (89,5)	1,4 (73,4)		
T _{1/2} ³ (h)	5,6 (11,3)	5,7 (12,8)		

1. Comprimés TEVA-ZOPICLONE (zopiclone), 7,5 mg (Teva Canada Limitée).

2. Comprimés IMOVANE® (zopiclone), 7,5 mg (Rhône-Poulenc Rorer Canada Inc.).

3. Exprimé sous forme de moyenne arithmétique (% CV) uniquement.

15 MICROBIOLOGIE

Aucune information microbiologique n'est requise pour ce produit pharmaceutique.

16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

Toxicologie générale :

Toxicité aiguë

Des études ont été effectuées chez les 2 sexes de plusieurs espèces. Le tableau 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.

Toxicité à long terme

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 arrière 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. À 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.

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.

Carcinogénicité

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 femelles, 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 femelles 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 carcinogenèse 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-bêtaœstradiol 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 femelle 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).

Mutagénicité

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 TA 1538) <i>Escherichia coli</i> (WP2 uvrA)	Jusqu'à 500 µg/boîte de Pétri avec ou sans enzymes activatrices microsomiques de foie de rats

ÉPREUVE	ESPÈCE OU ORGANISME INDICATEUR	POSOLOGIE UTILISÉE
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
Test d'Ames	<i>Salmonella typhimurium</i> (5 souches, comme précédemment)	Jusqu'à 5 000 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)	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-déméthylé : jusqu'à 1 000 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 1 000 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.

Toxicologie relative à la reproduction et au développement

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 % p/r à 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 touché. Des doses allant jusqu'à 12 mg/kg n'ont aucun effet sur la fertilité ou sur les fonctions reproductrices.

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 % p/r à 6 %) et le poids moyen des fœtus vivants était légèrement, mais significativement plus bas (3,5 g p/r à 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.

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 p/r à 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.

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.

17 MONOGRAPHIE AYANT SERVI DE RÉFÉRENCE

1. Monographie d'IMOVANE® (comprimés de zopiclone, 7,5 mg), Numéro de contrôle de la présentation : 286391, Sanofi-Aventis Canada Inc., 27 septembre 2023.

RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT, À L'INTENTION DES PATIENTS

VEUILLEZ LIRE LES RENSEIGNEMENTS CI-APRÈS, AFIN DE SAVOIR COMMENT UTILISER CE MÉDICAMENT DE MANIÈRE SÛRE ET EFFICACE

PrTEVA-ZOPICLONE

Comprimés de zopiclone

Veillez lire le présent dépliant attentivement avant de commencer à prendre **TEVA-ZOPICLONE**, puis chaque fois que vous faites renouveler votre ordonnance. Comme il ne s'agit que d'un résumé, ce dépliant ne contient pas tous les renseignements au sujet de ce médicament. Discutez de votre maladie et de son traitement avec votre professionnel de la santé, et demandez-lui s'il existe de nouveaux renseignements sur **TEVA-ZOPICLONE**.

Mises en garde et précautions importantes

Accoutumance, abus et mésusage : Même si vous prenez TEVA-ZOPICLONE exactement comme on vous l'a recommandé, vous courrez un risque d'abus, de mésusage, d'accoutumance, de dépendance physique ou de sevrage. L'abus et la mauvaise utilisation de ce médicament peuvent conduire au surdosage ou au décès, en particulier si TEVA-ZOPICLONE est pris avec :

- des opioïdes ;
- de l'alcool ou
- des drogues illicites.

Votre professionnel de la santé devrait :

- vous parler des risques du traitement par TEVA-ZOPICLONE ainsi que des autres options thérapeutiques (y compris les traitements non pharmacologiques) ;
- évaluer le risque que vous présentiez de tels comportements, avant de vous prescrire TEVA-ZOPICLONE ;
- surveiller les signes et symptômes d'abus ou de mésusage du médicament pendant que vous prenez TEVA-ZOPICLONE. Si vous ressentez un besoin irrésistible de prendre TEVA-ZOPICLONE, ou si vous ne l'utilisez pas conformément aux directives que vous avez reçues, communiquez avec votre professionnel de la santé sans tarder.

Rangez TEVA-ZOPICLONE dans un endroit sûr, afin d'en éviter le vol ou le mésusage.

Sevrage : Des symptômes de sevrage graves, voire mortels, peuvent survenir en cas d'interruption brusque du traitement, de réduction trop rapide de la dose de TEVA-ZOPICLONE ou de passage à un autre médicament (voir [Autres mises en garde pertinentes](#)).

Communiquez toujours avec votre médecin avant de cesser de prendre TEVA-ZOPICLONE,

d'en réduire la dose ou de passer à un autre médicament.

TEVA-ZOPICLONE et opioïdes : La prise de TEVA-ZOPICLONE avec des opioïdes peut causer :

- **une somnolence profonde ;**
- **une diminution de la conscience ;**
- **des problèmes respiratoires ;**
- **le coma ;**
- **la mort.**

Comportements de sommeil complexes

La prise de TEVA-ZOPICLONE peut causer des comportements de sommeil complexes tels que somnambulisme, conduite d'un véhicule en dormant ou accomplissement d'activités sans être totalement éveillé. Ces comportements peuvent entraîner des blessures graves ou même la mort. Cessez immédiatement l'emploi de TEVA-ZOPICLONE si vous manifestez un tel comportement.

À quoi TEVA-ZOPICLONE sert-il ?

- TEVA-ZOPICLONE est utilisé chez les adultes (de plus de 18 ans) pour le traitement à court terme (en général 7 à 10 jours tout au plus) de l'insomnie. L'insomnie est un trouble du sommeil qui fait qu'une personne a de la difficulté à s'endormir ou à rester endormie, ou encore qu'elle se réveille trop tôt. TEVA-ZOPICLONE ne doit être utilisé que si les effets de l'insomnie perturbent les activités au cours de la journée.
- Si vous avez 65 ans ou plus, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer à prendre TEVA-ZOPICLONE, car il se pourrait que ce médicament ne soit pas un traitement approprié dans votre cas et que vous soyez plus sensible à ses effets secondaires.

Comment TEVA-ZOPICLONE agit-il ?

TEVA-ZOPICLONE augmente les taux d'acide gamma-aminobutyrique (GABA) dans le cerveau. L'augmentation de cette substance permet d'apaiser le cerveau, ce qui favorise l'endormissement.

Quels sont les ingrédients de TEVA-ZOPICLONE ?

Ingrédient médicamenteux : Zopiclone

Ingrédients non médicamenteux :

3,5 mg : Amidon de maïs, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, oxyde de fer jaune, oxyde de fer rouge et stéarate de magnésium

5 mg : Amidon de maïs, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, maltodextrine, polydextrose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et triacétine

7,5 mg : Amidon de maïs, croscarmellose sodique, D&C jaune n° 10 sur substrat d'aluminium, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 1 sur substrat d'aluminium, FD&C bleu n° 2 sur substrat d'aluminium, hydrogénophosphate de calcium dihydraté, hydroxypropylméthylcellulose, lactose monohydraté, maltodextrine, polydextrose, polyéthylène glycol, stéarate de magnésium et triacétine

TEVA-ZOPICLONE est offert dans les formes pharmaceutiques suivantes :

Comprimés : 3,5 mg, 5 mg et 7,5 mg

Vous ne devez pas prendre TEVA-ZOPICLONE si vous :

- êtes allergique à la zopiclone ou à tout autre ingrédient contenu dans TEVA-ZOPICLONE ;
- souffrez d'une maladie musculaire appelée *myasthénie grave* (faiblesse musculaire) ;
- êtes atteint d'un trouble du foie grave ;
- avez des problèmes pulmonaires ou des troubles de respiration graves tels qu'apnée du sommeil (trouble du sommeil qui cause des interruptions temporaires de la respiration ou une respiration superficielle pendant le sommeil) ;
- avez des antécédents de réactions imprévues à d'autres agents sédatifs. Ce peut être par exemple le fait de conduire, de manger, de faire des appels téléphoniques ou d'avoir des rapports sexuels sans être complètement éveillé.

Avant de prendre TEVA-ZOPICLONE, consultez votre professionnel de la santé. Cela vous permettra d'en faire bon usage et d'éviter certains effets secondaires. Informez-le de tous vos problèmes de santé, en particulier si vous :

- avez ou avez déjà eu des problèmes :
 - d'utilisation de substances, y compris de médicaments d'ordonnance ou de drogues illicites (tels que des opioïdes), ou
 - de consommation d'alcool ;
- avez déjà eu des crises d'épilepsie ou des convulsions (tremblements violents et incontrôlables avec ou sans perte de connaissance) ;
- prenez de l'alcool ou prévoyez en consommer. Ne buvez pas d'alcool pendant que vous prenez TEVA-ZOPICLONE ;
- prenez d'autres médicaments, ce qui comprend les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (ces agents ralentissent l'activité du cerveau) ;

- avez des antécédents personnels ou familiaux de somnambulisme ;
- souffrez d'un problème qui affecte le sommeil, comme le trouble du mouvement périodique des membres (mouvements involontaires des membres pendant le sommeil) ou le syndrome des jambes sans repos (besoin irrésistible de bouger les jambes, généralement durant la soirée et la nuit) ;
- souffrez d'un problème hépatique (foie) ou rénal (reins) ;
- êtes intolérant au lactose ou souffrez de :
 - galactosémie
 - malabsorption du glucose-galactose ;
- avez des antécédents de comportement violent ;
- avez eu une réaction inattendue à des sédatifs – alcool et benzodiazépines compris – dans le passé ;
- présentez des signes ou avez des antécédents de dépression ;
- avez des pensées suicidaires ou en avez déjà eu, ou encore vous avez déjà commis une tentative de suicide ou avez des problèmes de santé mentale ;
- avez des problèmes pulmonaires ou des troubles de respiration ;
- avez 65 ans ou plus ;
- êtes enceinte, vous planifiez une grossesse ou vous tombez enceinte pendant la prise de ce médicament ;
- allaitez.

Autres mises en garde pertinentes

Comportements de sommeil complexes : TEVA-ZOPICLONE peut causer de dangereux comportements liés au sommeil, comme se lever sans être complètement éveillé et faire des choses sans s'en rendre compte ni parfois en garder souvenir une fois éveillé. Ces comportements inhabituels peuvent se manifester que vous ayez ou non bu de l'alcool ou pris d'autres médicaments qui peuvent vous rendre somnolent, comme des antidépresseurs ou des anxiolytiques. Les actes que vous êtes susceptible de faire dans ces situations peuvent vous mettre en danger ou menacer autrui. Ce peut être par exemple de conduire (encore endormi), quitter sa maison, préparer des aliments et les manger, avoir des rapports sexuels, faire des appels téléphoniques. De tels comportements peuvent entraîner des blessures graves, voire causer la mort.

Vos proches et vous-même devriez prêter attention à ces comportements inhabituels en période de sommeil. Si vous vous rendez compte que vous avez commis des gestes dont vous n'avez plus aucun souvenir, cessez de prendre TEVA-ZOPICLONE et appelez votre professionnel de la santé immédiatement.

Conduite d'un véhicule et utilisation de machines : TEVA-ZOPICLONE peut causer des étourdissements, de la somnolence et des troubles de la coordination. Si l'une des situations suivantes s'applique à vous, ABSTENEZ-VOUS de conduire, d'utiliser des machines ou d'effectuer des activités qui requièrent de la vigilance :

- il s'est écoulé moins de 12 heures depuis que vous avez pris TEVA-ZOPICLONE (surtout si vous êtes une personne âgée ou que vous prenez la dose de 7,5 mg) ;
- vous ne vous sentez pas complètement éveillé ;
- vous n'êtes pas encore certain de la façon dont TEVA-ZOPICLONE vous affecte ;
- vous prenez également des opioïdes ;
- vous avez consommé de l'alcool ;
- vous prenez d'autres médicaments, ce qui comprend les dépresseurs du système nerveux central (SNC) (ces agents ralentissent l'activité du cerveau).

Problèmes de mémoire : TEVA-ZOPICLONE peut causer un type particulier de perte de mémoire (connu sous le nom d'amnésie), caractérisé par de la difficulté à se rappeler des événements récents, généralement plusieurs heures après la prise du médicament. Cette perte de mémoire n'est habituellement pas problématique si vous prenez TEVA-ZOPICLONE avant d'aller au lit, mais si vous le prenez pour vous aider à dormir lors d'un voyage, pendant un vol par exemple, vous pourriez vous réveiller avec un trou de mémoire causé par le médicament. Ce phénomène, qu'on appelle « amnésie du voyageur », peut être problématique. Par conséquent, NE PRENEZ PAS TEVA-ZOPICLONE si vous ne disposez pas d'une nuit complète de sommeil avant de devoir être de nouveau actif et fonctionnel (p. ex. lors d'un vol de nuit de moins de 8 heures). Votre corps a besoin de temps pour éliminer le médicament de l'organisme.

Dépendance : La prise de TEVA-ZOPICLONE peut mener à une dépendance physique. Le risque de dépendance est plus élevé si TEVA-ZOPICLONE est utilisé pendant plus de 4 semaines ou si vous avez des antécédents de problèmes de santé mentale et/ou d'abus d'alcool ou de drogues.

Sevrage : Des symptômes de sevrage d'intensité allant de légère à grave ou susceptibles de mettre la vie en danger peuvent survenir en cas d'interruption brusque du traitement, de réduction trop rapide de la posologie ou du passage à un autre médicament.

Vous courez un risque plus élevé de présenter des symptômes de sevrage si vous prenez TEVA-ZOPICLONE pendant une période prolongée ou en doses élevées, mais de tels symptômes peuvent également survenir si vous prenez TEVA-ZOPICLONE comme on vous l'a prescrit pendant une courte période ou que vous réduisez votre dose lentement.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à ceux de l'affection pour laquelle vous êtes traité. Par conséquent, après l'arrêt du traitement, il peut être difficile de déterminer si vous présentez des symptômes de sevrage ou s'il s'agit d'une rechute (réapparition de l'affection).

Si vous présentez des symptômes de sevrage après avoir changé de médicament ou interrompu votre traitement, parlez-en à votre professionnel de la santé immédiatement.

Les symptômes de sevrage comprennent les manifestations suivantes :

- Modification soudaine et grave de l'état mental pouvant causer un mélange de confusion, désorientation et/ou déficit de l'attention (délire)

- Sensation de déconnexion de la réalité ou de détachement son entourage (déréalisation) ou sentiment de déconnexion de son esprit, de sa propre réalité ou de son corps (dépersonnalisation)
- Perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas (hallucinations)
- Sensibilité aux sons et aux bruits (hyperacousie)
- Convulsions (crises épileptiques), dont certaines ne s'arrêtent pas

Pour connaître les autres symptômes de sevrage, reportez-vous au tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** (ci-dessous).

Pour réduire votre risque de présenter des symptômes de sevrage :

- Communiquez toujours avec votre médecin avant de cesser de prendre TEVA-ZOPICLONE, d'en réduire la dose ou de changer de médicament.
- Suivez toujours ses instructions sur la façon de diminuer la dose avec prudence et en toute sécurité.
- Avisez-le immédiatement si vous présentez des symptômes inhabituels après être passé à un autre traitement ou après avoir cessé celui-ci.

Chutes et fractures

Les benzodiazépines et les autres sédatifs-hypnotiques, comme TEVA-ZOPICLONE, peuvent causer de la somnolence, des étourdissements et des troubles de l'équilibre. Ces effets peuvent augmenter votre risque de faire une chute et de vous fracturer un os ou de subir d'autres blessures, en particulier si vous :

- prenez d'autres sédatifs ;
- consommez de l'alcool ;
- êtes une personne âgée ou
- souffrez d'une maladie qui vous affaiblit ou vous a rendu frêle.

Modifications de l'état mental et du comportement : Diverses modifications anormales de la pensée et du comportement peuvent survenir pendant le traitement par TEVA-ZOPICLONE, comme entre autres : agressivité et extraversion paraissant inhabituelles, délire (modification soudaine et grave de l'état mental qui comprend un mélange de confusion, désorientation et/ou déficit de l'attention), confusion, comportement étrange, agitation, hallucinations, sensation de ne pas être soi-même, aggravation de l'insomnie ou de la dépression pouvant entraîner des idées suicidaires. En cas d'apparition de pensées ou de comportements inhabituels durant le traitement par TEVA-ZOPICLONE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Automutilation ou suicide : S'il arrivait que vous ayez l'envie de vous blesser ou de vous enlever la vie, communiquez avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous à un hôpital immédiatement. Il peut être utile de dire à un ami proche ou à un parent que vous souffrez de dépression et de demander à cette personne de lire le présent feuillet. Vous pourriez aussi lui demander de vous dire :

- si elle pense que votre dépression ou votre maladie mentale s'aggravent ou
- si des changements dans votre comportement l'inquiètent.

Utilisation illicite de drogues à dessein de faciliter la perpétration d'un crime : TEVA-ZOPICLONE peut causer de la somnolence et réduire le niveau de conscience. Conserver TEVA-ZOPICLONE en lieu sûr, afin d'éviter qu'une personne s'en empare et ne l'utilise illégalement, en particulier en association avec de l'alcool et à l'insu d'une victime, afin de commettre un acte criminel. Ne donnez jamais vos comprimés TEVA-ZOPICLONE à quiconque, car cet agent pourrait lui nuire.

Grossesse : Ne prenez pas TEVA-ZOPICLONE si vous êtes enceinte. Si vous êtes enceinte, TEVA-ZOPICLONE peut nuire à votre futur bébé (en provoquant par exemple des malformations congénitales). Ce risque est plus élevé au cours du premier trimestre ou des dernières semaines de la grossesse. TEVA-ZOPICLONE peut également causer des effets secondaires et des symptômes de sevrage chez le bébé après sa naissance. Si vous pensez à devenir enceinte, si vous l'êtes déjà ou pouvez le devenir, discutez avec votre professionnel de la santé des risques spécifiques qui s'appliquent à ces situations.

Allaitement : TEVA-ZOPICLONE passe dans le lait maternel. N'allaitiez pas votre bébé pendant que vous prenez TEVA-ZOPICLONE. Demandez plutôt à votre professionnel de la santé quelle est la meilleure façon de le nourrir pendant cette période.

Analyses sanguines : TEVA-ZOPICLONE peut fausser les résultats des tests de sang. Votre professionnel de la santé décidera donc du moment opportun pour les faire, et il s'occupera d'en interpréter les résultats.

Informez votre professionnel de la santé de tous les médicaments que vous prenez, qu'il s'agisse de produits d'ordonnance ou en vente libre, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou encore de produits de médecine douce.

Les produits ci-dessous pourraient interagir avec TEVA-ZOPICLONE :

Interactions médicamenteuses graves

La prise de TEVA-ZOPICLONE avec des opioïdes peut causer :

- une somnolence profonde ;
- des problèmes respiratoires ;
- le coma ;
- la mort.

Mentionnez à votre professionnel de la santé si :

- vous prenez des opioïdes ;
- vous avez reçu une ordonnance d'opioïdes après avoir commencé à prendre TEVA-ZOPICLONE.

-
- Alcool. Ne prenez pas TEVA-ZOPICLONE si vous consommez de l'alcool.
 - Autres hypnotiques ou sédatifs utilisés pour favoriser le sommeil
 - Antihistaminiques ayant des effets sédatifs utilisés pour traiter les allergies
 - Anticonvulsivants – utilisés pour prévenir ou traiter les crises d'épilepsie
 - Anesthésiques – utilisés durant les chirurgies
 - Médicaments utilisés pour traiter les troubles de santé mentale (antipsychotiques et psychotropes)
 - Médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques et bactériennes, comme le kétoconazole, l'itraconazole, la rifampicine (rifampine), l'érythromycine et la clarithromycine
 - Ritonavir – utilisé pour traiter l'infection par le VIH
 - Médicaments utilisés pour traiter ou prévenir les crises d'épilepsie, comme la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital
 - Millepertuis – une herbe médicinale

Utilisation de TEVA-ZOPICLONE

- Prenez toujours TEVA-ZOPICLONE comme votre professionnel de la santé vous l'a indiqué. Ne modifiez pas votre dose sans d'abord lui en parler.
- Prenez TEVA-ZOPICLONE par la bouche, tout juste avant d'aller au lit. Ne prenez pas TEVA-ZOPICLONE si vous ne disposez pas d'une nuit complète de sommeil avant de devoir être de nouveau actif et fonctionnel.
- Ne consommez aucune boisson alcoolisée pendant que vous prenez TEVA-ZOPICLONE.

Rappelez-vous : Ce médicament a été prescrit pour votre usage personnel. Ne le partagez jamais avec quiconque, car il pourrait causer du tort à une autre personne, même si les symptômes de celle-ci sont semblables aux vôtres.

Dose habituelle

- La dose de départ habituelle est de 3,75 mg, soit un demi-comprimé de 7,5 mg.
- Votre professionnel de la santé pourrait modifier la dose de TEVA-ZOPICLONE que vous recevez en fonction de votre réponse et de votre tolérance au médicament, de votre âge, des autres maladies dont vous souffrez et des autres médicaments que vous prenez. Il veillera en outre à ce que vous receviez la plus petite dose faisant preuve d'efficacité.

Lorsque vous cesserez de prendre ce médicament, votre professionnel de la santé réduira votre dose progressivement. Respectez toujours les directives de votre médecin sur la manière de diminuer votre dose avec prudence et en toute sécurité, afin d'éviter d'avoir des symptômes de sevrage.

Surdosage

Si vous pensez que vous-même ou une personne dont vous vous occupez avez pris une dose trop élevée de TEVA-ZOPICLONE, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service d'urgence d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même en l'absence de symptômes.

Dose oubliée

Si vous avez oublié de prendre une dose, vous n'avez pas à vous rattraper. Laissez tout simplement tomber la dose omise et prenez la prochaine à l'heure prévue. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Effets secondaires possibles de TEVA-ZOPICLONE

La liste qui suit ne contient que quelques-uns des effets secondaires possibles de TEVA-ZOPICLONE. Si vous ressentez un effet secondaire qui n'y figure pas, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Exemple d'effets secondaires :

- Goût amer, sécheresse buccale, mauvaise haleine
- Somnolence
- Étourdissements ou sensation de tête légère
- Troubles de la coordination
- Diminution du tonus musculaire
- Nausées ou vomissements
- Anorexie ou augmentation de l'appétit
- Constipation ou diarrhée
- Faiblesse anormale ou manque d'énergie
- Faiblesse musculaire
- Éruption cutanée, taches sur la peau ou démangeaisons
- Diplopie (vision double)
- Palpitations
- Chutes et fractures

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/Effet	Consultez votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et obtenez des soins médicaux
	Dans les cas graves	Dans tous les cas	

	seulement		d'urgence
PEU FRÉQUENT			
Modifications de l'état mental et du comportement : Énervement, agitation, hyperactivité, délire, hallucinations, aggravation de l'insomnie, agressivité, irritabilité, accès de colère, psychose et symptômes de comportement violent	✓		
Réactions allergiques graves : Enflure de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante soudaine, douleur ou oppression thoraciques, essoufflement, fermeture de la gorge, nausées ou vomissements. Éruption cutanée, taches sur la peau et démangeaisons sont d'autres réactions allergiques possibles.			✓
RARE			
Amnésie (type de perte de mémoire) : Difficulté à se rappeler les faits récents	✓		
Comportements de sommeil complexes : Quitter le lit sans être totalement éveillé et effectuer des actions dont on n'a plus souvenir le lendemain, comme déambuler en dormant, conduire sa voiture, faire des appels téléphoniques ou avoir des rapports sexuels.			✓
FRÉQUENCE INCONNUE			
Surdosage : Somnolence extrême, confusion, trouble de l'élocution, ralentissement des réflexes, respiration lente et superficielle, coma, perte de l'équilibre et de la coordination, roulement incontrôlable des yeux et basse pression			✓

Dépression respiratoire : Respiration lente, superficielle ou faible			✓
Automutilation ou suicide : Pensées ou actions visant à se blesser ou à s'enlever la vie			✓
<p>Sevrage Comprenant les symptômes graves suivants :</p> <p>Délire : Modification soudaine et grave de l'état mental pouvant causer un mélange de confusion, désorientation et/ou déficit de l'attention</p> <p>Déréalisation : Sensation de déconnexion de la réalité ou de détachement son entourage</p> <p>Dépersonnalisation : Sentiment de déconnexion de son esprit, de sa propre réalité ou de son corps</p> <p>Hallucinations : Perception visuelle ou auditive de choses qui n'existent pas</p> <p>Hyperacousie : Sensibilité aux sons et aux bruits</p> <p>Convulsions (crises épileptiques – dont certaines ne s'arrêtent pas) : Perte de connaissance accompagnée de mouvements incontrôlables.</p> <p>Autres symptômes possibles : Crampes d'estomac ; troubles de mémoire ou de concentration ; diarrhée ; sentiment de malaise ou d'agitation ; anxiété prononcée ; maux de tête ; sensibilité à la lumière, aux bruits ou aux contacts physiques ; tremblements ; vomissements ; troubles du sommeil ; irritabilité ; douleur ou raideur musculaires ; sensation de brûlure ou de piqûre dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds ; transpiration</p>		✓	

Si vous éprouvez un symptôme ou un effet secondaire qui ne figure pas dans cette liste ou qui devient gênant au point de vous empêcher de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Signalement des effets indésirables

Vous pouvez déclarer les effets secondaires soupçonnés associés avec l'utilisation d'un produit de santé de l'une des deux façons suivantes :

- en visitant le site Web consacré à la déclaration des effets indésirables (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courrier ou par télécopieur ; ou
- en composant sans frais le 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.

Conservation

Conserver à la température ambiante (15 °C – 30 °C), dans un endroit sec à l'abri de la lumière. Ne pas utiliser après la date de péremption inscrite sur le contenant.

Garder ce médicament en lieu sûr, hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour de plus amples renseignements au sujet de TEVA-ZOPICLONE :

- Communiquez avec votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète de ce produit, rédigée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant les présents renseignements sur le médicament, à l'intention des patients, en visitant le site Web de Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>) ou celui du fabricant (www.tevacanada.com), en composant le 1-800-268-4127, poste 3, ou en écrivant à druginfo@tevacanada.com.

Le présent dépliant a été rédigé par Teva Canada Limitée, Toronto (Ontario) M1B 2K9.

Dernière révision : 14 février 2025