Monographie de produit

Incluant les Renseignements destinés aux patient(e)s

[Pr]MAR-ZOPICLONE

Comprimés de zopiclone

Pour administration orale

3,75 mg, 5 mg et 7,5 mg de zopiclone

BP

Hypnotique et sédatif

Marcan Pharmaceuticals Inc.
2, chemin Gurdwara, Suite 400
Ottawa, ON K2E 1A2
Canada

Date d'approbation :
2026-07-16

Numéro de contrôle : 502012

Récentes modifications importantes de l'étiquette

7 Mises en garde et précautions, Généralités	07/2026
7 Mises en garde et précautions, Système sanguin et lymphatique	07/2026

TABLE DES MATIÈRES

Certaines sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de préparer la monographie de produit autorisé la plus récente ne sont pas énumérées.

Récentes modifications importantes de l'étiquette 2

Table des matières 2

Partie 1 : Renseignements pour le professionnel de la santé 4

1 Indications 4

1.1 Enfants 4

1.2 Personnes âgées 4

2 Contre-indications 4

3 Encadré « mises en garde et précautions importantes » 5

4 Posologie et administration 6

4.1 Considérations posologiques 6

4.2 Dose recommandée et modification posologique 6

4.4 Administration 7

4.5 Dose oubliée 7

5 Surdosage 7

6 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage 8

7 Mises en garde et précautions 9

Généralités 10

Dépendance, tolérance et risque d'abus 11

Conduite et utilisation de machines 12

Chutes et fractures 13

Système sanguin et lymphatique 13

Fonctions hépatique, biliaire et pancréatique 13

Système immunitaire 13

Système nerveux 13

Fonction psychiatrique 14

Santé reproductive : Effets sur la fertilité des femmes et des hommes 15
Appareil respiratoire 15
7.1 Populations particulières 15
7.1.1 Femmes enceintes 15
7.1.2 Allaitement 16
7.1.3 Enfants (< 18 ans) 16
7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans) 16
8 Effets indésirables 17
8.1 Aperçu des effets indésirables 17
8.2 Effets indésirables observées dans les essais cliniques 17
8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologie, chimie clinique et autres données quantitatives 18
8.5 Effets indésirables observées après la mise en marché 18
9 Interactions médicamenteuses 19
9.1 Interactions médicamenteuses graves 19
9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses 19
9.3 Interactions médicament-comportement 19
9.4 Interactions médicament-médicament 19
9.5 Interactions médicament-aliment 20
9.6 Interactions médicament-plante médicinale 20
9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire 20
10 Pharmacologie clinique 20
10.1 Mode d'action 20
10.2 Pharmacodynamie 22
10.3 Pharmacocinétique 23
11 Entreposage, stabilité et traitement 24
12 Instructions particulières de manipulation 24
Partie 2 : Renseignements scientifiques 25
13 Renseignements pharmaceutiques 25
14 Essais cliniques 26
14.1 Études cliniques par indication .....
14.2 Études de biodisponibilité comparatives 26
15 Microbiologie 26

16 Toxicologie non clinique 27

17 Monographies de produit de soutien 32

Renseignements sur le médicament pour le patient 33

Partie 1 : Renseignements pour le professionnel de la santé

1 Indications

L'emploi de MAR-ZOPICLONE (zopiclone) est indiqué pendant de courtes périodes (ne dépassant habituellement pas 7 à 10 jours) pour :

- le traitement et le soulagement symptomatique de l'insomnie caractérisée par des difficultés d'endormissement
- les réveils nocturnes fréquents et/ou un réveil précoce

dans les cas d'insomnie entraînant une altération des capacités de fonctionnement du patient pendant le jour (voir 4.1 Considérations posologiques).

1.1 Enfants

Enfants (< 18 ans) : Santé Canada ne dispose d'aucune donnée; par conséquent, l'indication d'utilisation dans la population pédiatrique n'est pas autorisée par Santé Canada.

1.2 Personnes âgées

Personnes âgées (≥ 65 ans) : Les données tirées des études cliniques et de l'expérience laissent entendre que l'utilisation du produit au sein de la population gériatrique entraîne des différences en matière d'innocuité ou d'efficacité (voir 4.1 Considérations posologiques, 4.2 Dose recommandée et modification posologique 7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans)).

Il faut éviter l'utilisation prolongée de MAR-ZOPICLONE, y compris chez les personnes âgées. Une surveillance étroite est recommandée (voir 7 mises en garde et précautions, Chutes et fractures; 4.1 Considérations posologiques).

2 Contre-indications

MAR-ZOPICLONE (zopiclone) est contre-indiqué chez les patients :

- présentant une hypersensibilité connue au médicament, à l'eszopiclone, ou à l'un des composants entrant dans sa formulation. Pour une liste complète, voir 6 formes posologiques, concentrations, composition et emballage.
- atteints d'une myasthénie grave;
- souffrant d'une insuffisance hépatique grave;
- présentant une perturbation importante de la fonction respiratoire (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 (voir 3 Encadré « mises en garde et précautions importantes », Comportements de sommeil complexes).

3 Encadré « Mises en garde et précautions importantes »

Mises en garde et précautions importantes

Toxicomanie, utilisation abusive et mésusage

L'utilisation des benzodiazépines ou d'autres médicaments sédatifs-hypnotiques comme MAR-ZOPICLONE peut mener à une utilisation abusive, à un mésusage, à une dépendance physique ou psychologique et à des symptômes de sevrage. L'utilisation abusive et le mésusage peuvent entraîner une surdose ou le décès, en particulier quand les benzodiazépines ou autres médicaments sédatifs-hypnotiques comme MAR-ZOPICLONE sont pris en association avec d'autres médicaments, tels que des opioïdes, ou avec de l'alcool ou des drogues illicites.

- Évaluer le risque individuel de chaque patient avant de lui prescrire MAR-ZOPICLONE.
- Surveiller régulièrement tous les patients afin de repérer l'apparition de tels comportements ou affections.
- Entreposer MAR-ZOPICLONE dans des lieux sécurisés afin d'éviter tout vol ou mésusage.

Sevrage

Les benzodiazépines et autres médicaments sédatifs-hypnotiques comme MAR-ZOPICLONE peuvent entraîner un syndrome de sevrage grave, voire potentiellement mortel.

- Éviter l'arrêt soudain du traitement ou la diminution rapide des doses de MAR-ZOPICLONE.
- Pour terminer un traitement par MAR-ZOPICLONE, diminuer progressivement les doses sous une surveillance étroite.

(Voir 7 Mises en garde et précautions, Dépendance/tolérance)

Risques liés à l'utilisation concomitante avec des opioïdes

L'utilisation concomitante de MAR-ZOPICLONE et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, un coma ou la mort (voir 7 Mises en garde et précautions, Généralités, Utilisation concomitante avec des opioïdes).

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

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. Ces comportements peuvent entraîner des blessures graves ou la mort. Cesser immédiatement l'emploi de MAR-ZOPICLONE advenant la manifestation d'un comportement de sommeil complexe (voir 7 Mises en garde et précautions, Généralités, 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 et/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 des capacités de fonctionnement du patient pendant le jour.
- On ne doit pas administrer MAR-ZOPICLONE pendant plus de 7 à 10 jours consécutifs. L'emploi de ce médicament pendant plus de 2 ou 3 semaines successives nécessite une réévaluation complète du patient. Il convient de prescrire MAR-ZOPICLONE pour de courtes durées de traitement (entre 7 et 10 jours), et ne pas fournir une quantité de médicament pour plus de 1 mois de traitement.
- MAR-ZOPICLONE doit toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible qui soit et pour la durée la plus courte possible.

Discontinuation

- L'arrêt soudain du traitement ou la diminution rapide des doses de MAR-ZOPICLONE peut entraîner des signes et symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond (voir ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES », Sevrage; 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/Tolérance). Il faut éviter tout arrêt soudain du traitement, et tout traitement, même de courte durée, doit être terminé en diminuant progressivement les doses sous surveillance étroite.
- La diminution progressive des doses doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des antécédents de convulsions (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS).
- Si un patient présente des signes et symptômes de sevrage, envisager de reporter la diminution des doses ou de réaugmenter la dose de benzodiazépine ou de tout autre médicament sédatif-hypnotique comme MAR-ZOPICLONE à la dose précédente avant de poursuivre la réduction progressive des doses.

Personnes âgées

- Les personnes âgées peuvent être particulièrement sensibles à MAR-ZOPICLONE (voir 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures).
- Il faut éviter l'utilisation prolongée de MAR-ZOPICLONE, y compris chez les personnes âgées. Une surveillance étroite est recommandée.

4.2 Dose recommandée et modification posologique

Utilisez la dose efficace la plus faible de MAR-ZOPICLONE pour le patient. MAR-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.

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 et précautions, Effets dépresseurs sur le SNC et perturbation 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 le patient âgé et/ou affaibli, la dose initiale recommandée est de 3,75 mg (un demi-comprimé dosé à 7,5 mg), au coucher. On peut augmenter la dose jusqu'à un maximum de 5 mg si l'administration de la dose initiale ne permet pas d'obtenir l'effet thérapeutique souhaité.

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

L'emploi de MAR-ZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir 2 Contre-indications).

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

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

L'emploi de MAR-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 MAR-ZOPICLONE est associé à d'autres dépresseurs du SNC en raison des effets potentiellement additifs (voir 9 Interactions médicamenteuses).

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

4.4 Administration

Les comprimés sont destinés à une administration par voie orale. Le comprimé à 7,5 mg peut être divisé en deux parties égales de 3,75 mg.

4.5 Dose oubliée

Il faut informer le patient de prendre MAR-ZOPICLONE au coucher, juste avant de se mettre au lit. Si le patient oublie une dose, il doit attendre le moment prévu de la prochaine dose pour prendre son médicament. Il faut sauter la dose oubliée afin d'éviter de prendre une double dose.

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 peuvent comprendre de la somnolence, de la confusion et de la léthargie, alors que dans

les cas plus graves, ils peuvent se traduire par une ataxie, une hypotonie, une hypotension, une méthémoglobinémie, une hémolyse ou anémie hémolytique, une dépression respiratoire ou un coma. Un surdosage par la zopiclone ne devrait pas menacer le pronostic vital, à moins que le médicament ait été pris en association avec d'autres 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 MAR-ZOPICLONE allant jusqu'à 340 mg étaient les suivants : prolongement du sommeil, somnolence, léthargie et ataxie.

Traitement recommandé : En cas de surdosage, il est recommandé d'instaurer un traitement symptomatique de soutien dans un cadre clinique approprié, en portant une attention particulière aux fonctions respiratoire et cardiovasculaire du patient. L'administration d'un lavage gastrique ou de charbon activé peut être bénéfique, pourvu que celui-ci soit réalisé dans un court délai suivant l'ingestion.

Il est inutile de tenter une hémodialyse compte tenu de l'important volume de distribution de MAR-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 obtenir les renseignements les plus récents sur la gestion d'une surdose de médicament présumée, contacter votre centre antipoison de la région ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669).

6 Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Tableau – Formes posologiques, concentrations, composition et emballage

Voie d'administration	Forme posologique / concentration/composition	Ingrédients médicinaux
Orale	Comprimé à 7,5 mg	Noyau : croscarmellose de sodium, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et Povidone K-30 Enrobage : Opadry II bleu (AD&C bleu n° 1/ bleu brillant FCF sur substrat d'aluminium, alcool polyvinylique, polyéthylèneglycol 3350, talc et dioxyde de titane).
Orale	Comprimé à 5 mg	Noyau : croscarmellose de sodium, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et Povidone K-30 Enrobage : Opadry II blanc (alcool polyvinylique, polyéthylèneglycol 3350, talc et dioxyde de titane)
Orale	Comprimé à 3,75 mg	Noyau : croscarmellose de sodium, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et Povidone K-30

Voie d'administration	Forme posologique / concentration/composition	Ingrédients médicinaux
		Enrobage : Opadry II orange (alcool polyvinylique, polyéthylèneglycol, oxyde de fer rouge, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune)

Zopiclone à 7,5 mg :

Comprimé pelliculé bleu, de forme ovale, portant la gravure « 7.5 » sur une face et « Z » et « I » de part et d'autre d'une rainure sur l'autre face, renfermant 7,5 mg de zopiclone. Le comprimé à 7,5 mg peut être scindé en deux parties égales de 3,75 mg.

Disponible en flacons de polyéthylène à haute densité blancs de 100 et de 500 comprimés.

Zopiclone à 5 mg :
Comprimé pelliculé blanc, circulaire et biconvexe, portant la gravure « 5 » sur une face et « IZ » sur l'autre face.

Disponible en flacons de polyéthylène à haute densité blancs de 100 comprimés.

Zopiclone à 3,75 mg :
Comprimé pelliculé orange, circulaire et biconvexe, portant la gravure « 3.75 » sur une face et « IZ » sur l'autre face.

Disponible en flacons de polyéthylène à haute densité blancs de 100 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.

Utilisation illicite facilitée par la drogue à des fins criminelles (subjugation chimique)

La subjugation chimique fait référence à l'administration d'une substance psychoactive à une personne sans qu'elle ne sache dans le but de lui causer du tort. Il englobe les comportements illicites signalés dans le cadre de la soumission de produits chimiques, de crimes facilités par la drogue et d'agression sexuelle facilitée par la drogue (ASFD).

L'apparition rapide de la sédation, associée aux caractéristiques amnésiques de MAR-ZOPICLONE, en particulier lorsqu'il est associé à de l'alcool, et administré à l'insu de la victime, s'est avérée induire une incapacité et ainsi faciliter les actions criminelles comme les agressions sexuelles, le vol, l'homicide et d'autres transgressions criminelles.

Les fournisseurs de soins de santé doivent rester vigilants quant au risque de subjugation chimique avec MAR-ZOPICLONE et prescrire MAR-ZOPICLONE strictement selon l'évaluation clinique des besoins médicaux du patient et de sa capacité à éviter le détournement.

Utilisation concomitante avec des opioïdes : L'utilisation concomitante de MAR-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 ses médicaments qu'aux patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques adéquates (voir 3 Encadré « mises en garde et précautions importantes », Risques liés à l'utilisation concomitante avec des opioïdes et 9 Interactions médicamenteuses, Interactions médicamenteuses graves).

Des études observationnelles ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de mortalité liée aux médicaments par rapport à l'utilisation d'opioïdes analgésiques seuls. Compte tenu de la similitude de leurs propriétés pharmacologiques, il est raisonnable de s'attendre à ce que d'autres médicaments dépresseurs du SNC, comme MAR-ZOPICLONE, soient associés à un risque similaire lorsqu'ils sont administrés en concomitance avec des opioïdes.

Si la décision est prise de prescrire MAR-ZOPICLONE en concomitance avec des opioïdes, il faut prescrire la dose efficace la plus faible et la durée d'administration concomitante la plus courte. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de MAR-ZOPICLONE plus faible que celle qui est indiquée en l'absence d'opioïde, et l'augmenter selon la réponse clinique. Si un traitement par un analgésique opioïde est instauré chez un patient prenant déjà MAR-ZOPICLONE, il faut prescrire une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et l'augmenter selon la réponse clinique. Ces patients doivent être suivis de près afin de pouvoir déceler tout signe ou symptôme de dépression respiratoire et de sédation (voir 5 Surdosage).

Il faut informer les patients et les proches aidants des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque MAR-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 de véhicules et utilisation de machines).

Dépendance, tolérance et risque d'abus

L'utilisation de benzodiazépines ou d'autres médicaments sédatifs-hypnotiques comme MAR-ZOPICLONE, peut mener à une utilisation abusive, à un mésusage, une dépendance physique ou psychologique (y compris une tolérance au produit) et à des symptômes de sevrage. L'utilisation abusive et le mésusage peuvent entraîner une surdose ou le décès, en particulier quand les benzodiazépines ou autres médicaments sédatifs-hypnotiques comme MAR-ZOPICLONE sont pris en association avec d'autres médicaments, tels que des opioïdes, ou avec de l'alcool ou drogues illicites.

Le risque de pharmacodépendance s'accroît en fonction de la dose et de la durée du traitement, mais il est aussi présent lors d'une utilisation de courte durée aux doses thérapeutiques recommandées. Des cas de dépendance ont été rapportés plus fréquemment chez les patients traités par la zopiclone pendant plus de 4 semaines. Le risque d'abus et de dépendance est également plus élevé chez les patients présentant des antécédents de troubles psychiatriques et/ou d'alcoolisme ou de toxicomanie. Chez le patient prenant MAR-ZOPICLONE, l'anxiété pendant le jour survenant entre 2 prises et l'anxiété rebond peuvent faire augmenter le risque de dépendance.

- Discuter avec le patient des risques du traitement par MAR-ZOPICLONE et envisager d'autres options thérapeutiques (y compris des options non pharmacologiques)
- Avant de prescrire MAR-ZOPICLONE à un patient, évaluer avec attention son risque individuel en matière d'utilisation abusive, de mésusage et de dépendance, en tenant compte de son état de santé

et des autres médicaments qu'il prend en concomitance. Chez les personnes susceptibles de présenter un trouble lié à l'usage abusif de substances psychoactives, MAR-ZOPICLONE ne devrait être administré qu'en cas de nécessité médicale, avec une extrême prudence et sous surveillance étroite.

- MAR-ZOPICLONE doit toujours être prescrit à la dose efficace la plus faible qui soit et pour la durée la plus courte possible.
- Surveiller régulièrement tous les patients recevant des benzodiazépines ou d'autres médicaments sédatifs-hypnotiques comme MAR-ZOPICLONE afin de repérer l'apparition de signes ou symptômes de mésusage ou d'utilisation abusive. Si un trouble lié à l'usage de substances psychoactives est soupçonné, il faut évaluer le patient et l'orienter vers un traitement de la toxicomanie, au besoin.

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

Sevrage : Un arrêt soudain du traitement ou une diminution rapide des doses de benzodiazépines et d'autres médicaments sédatifs-hypnotiques comme MAR-ZOPICLONE peuvent entraîner des signes et des symptômes de sevrage allant de légers à graves et pouvant même mettre la vie en danger. Les symptômes les plus graves sont habituellement liés à la prise des doses les plus fortes et à un usage prolongé, mais il se peut que le patient ayant reçu des doses thérapeutiques pendant une courte durée en présente également. Les patients ayant reçu des doses thérapeutiques pendant seulement 1 ou 2 semaines peuvent aussi présenter des symptômes de sevrage, notamment une anxiété survenant le jour entre deux prises au coucher.

Comme les symptômes ressemblent souvent à ceux pour lesquels le patient reçoit le traitement, il peut être difficile de les distinguer d'une rechute.

Les signes et symptômes de sevrage graves ou mortels comprennent le delirium, la déréalisation, la dépersonnalisation, les hallucinations et les convulsions (y compris l'état de mal épileptique; voir 8.2 Effets indésirables observés dans les essais cliniques, Symptômes de sevrage).

Parmi les autres signes et symptômes de sevrage semblables à ceux qui sont attribués à l'emploi de barbituriques et d'alcool, on compte : crampes abdominales et musculaires, troubles cognitifs, convulsions, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême, céphalées, hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, insomnie, irritabilité, douleur ou raideur musculaire, paresthésie, troubles de la perception, agitation, transpiration, tension, tremblements et vomissements. Il est également possible de voir apparaître une anxiété rebond ou une insomnie rebond.

- Il faut éviter tout arrêt soudain du traitement, et tout traitement, même de courte durée, doit être terminé en diminuant progressivement les doses sous surveillance étroite.
- La diminution progressive des doses doit être adaptée à chaque patient. Une attention particulière doit être portée aux patients ayant des antécédents de convulsions.
- Si un patient présente des signes et symptômes de sevrage, envisager de reporter la diminution des doses ou de réaugmenter la dose de benzodiazépine ou de tout autre médicament sédatif-hypnotique comme MAR-ZOPICLONE à la dose précédente avant de poursuivre la réduction progressive des doses.
- Informer les patients des risques entraînés par un arrêt soudain du traitement, une réduction rapide des doses ou un changement de 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 un professionnel de la santé afin d'arrêter le traitement de façon sécuritaire.
- 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 en détail comment la dose sera progressivement réduite.
- Les patients qui ressentent des symptômes de sevrage devraient consulter un professionnel de la santé sans délai.

(Voir 3 Encadré « mises en garde et précautions importantes », Toxicomanie, Utilisation abusive et mésusage, Sevrage et 4 Posologie et administration, Considérations posologiques)

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

Comme le risque de survenue de ce phénomène est plus grand après l'arrêt soudain du traitement par MAR-ZOPICLONE, surtout au terme d'une utilisation prolongée, on recommande de réduire les doses progressivement et d'informer le patient de ce risque (voir 8 Effets indésirables). Il est important d'informer le patient de la possibilité d'un phénomène de rebond afin d'atténuer l'anxiété que pourrait déclencher la survenue de ces symptômes à l'arrêt du traitement.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Effets dépresseurs sur le SNC et perturbation du lendemain : Comme d'autres médicaments sédatifs/hypnotiques, MAR-ZOPICLONE a des effets dépresseurs du SNC. En raison du début d'action rapide, MAR-ZOPICLONE doit être ingéré **juste avant d'aller au lit**.

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

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

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

Même si MAR-ZOPICLONE est pris comme indiqué, certains patients peuvent encore avoir des taux sanguins de zopiclone suffisamment élevés pour produire une perturbation dans la matinée (voir 4 Posologie et administration et 9 Interactions médicamenteuses).

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

malgré un sentiment d'éveil complet.

Chutes et fractures

Certaines réactions indésirables comme la sédation, les étourdissements et l'ataxie ont entraîné des chutes et des fractures chez les personnes prenant des benzodiazépines ou d'autres médicaments sédatifs-hypnotiques comme la zopiclone. Le risque est plus important chez les personnes prenant des sédatifs (y compris de l'alcool) en concomitance, chez les personnes âgées et les patients affaiblis.

Système sanguin et lymphatique

Des cas d'hémolyse ou d'anémie hémolytique ont été signalés dans des cas de surdose de MAR-ZOPICLONE (voir 5 Surdose).

Hépatique/biliaire/pancréatique

Populations particulières : Il faut employer MAR-ZOPICLONE avec prudence chez le patient atteint d'insuffisance hépatique ou rénale. Il est alors recommandé d'ajuster la posologie (voir 4 Posologie et administration, Dose recommandée et modification posologique).

L'emploi de MAR-ZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir 2 Contre-Indications).

Immunitaire

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

Populations particulières : L'emploi de MAR-ZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients atteints de myasthénie grave (voir 2 Contre-Indications).

Neurologique

Troubles de la pensée et modifications du comportement : On a signalé, bien que rarement, la survenue de troubles de la pensée et des modifications du comportement chez des personnes qui utilisaient une benzodiazépine ou un agent apparenté aux benzodiazépines, y compris la 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 apparemment excessif, semblable à celui que l'on observe après la prise d'alcool ou d'autres dépresseurs du SNC (p. ex. les sédatifs et les hypnotiques). Il est justifié d'être particulièrement prudent lorsqu'on traite des patients ayant des antécédents de comportement violent ou de réactions inhabituelles après l'administration de sédatifs, dont l'alcool, les benzodiazépines et les agents apparentés aux benzodiazépines. Les modifications de comportement de nature psychotique signalées comprennent les comportements anormaux, l'agitation, l'irritabilité, les hallucinations, le délire, la colère, les cauchemars et la dépersonnalisation. Ces troubles du comportement, associés à la prise de benzodiazépines ou d'agents apparentés aux benzodiazépines, ont été rapportés plus souvent lors d'une utilisation chronique et/ou de doses élevées; mais ces manifestations peuvent survenir pendant un traitement de courte durée, un traitement d'entretien ou pendant la période de sevrage.

On peut rarement établir avec certitude les causes des troubles du comportement. Ces troubles peuvent

en effet être imputables à une pharmacothérapie, survenir spontanément ou découler d'un trouble psychiatrique sous-jacent. Néanmoins, l'apparition de tout nouveau signe ou symptôme préoccupant du comportement exige une évaluation rigoureuse et immédiate. Le cas échéant, il faut cesser l'administration du médicament. Mentionnons que ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez le patient âgé.

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

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

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

Fonction cognitive : Les benzodiazépines et les agents apparentés aux benzodiazépines altèrent le rendement intellectuel, notamment la capacité de concentration, l'attention et la vigilance. Le risque de confusion est plus élevé chez les patients âgés et les patients présentant une atteinte cérébrale.

Psychiatrique

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

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 ou toute prise subséquente de MAR-ZOPICLONE. Les patients risquent de s'infliger des blessures graves ou de blesser autrui lorsqu'ils manifestent ce type de comportements, et ces blessures peuvent être mortelles. D'autres comportements de sommeil complexes (p. ex. préparer de la nourriture et la 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 rapports de pharmacovigilance, des comportements de sommeil complexes peuvent se produire lorsque la zopiclone est administrée aux doses recommandées, sans égard à une prise concomitante du médicament avec de l'alcool et d'autres dépresseurs du système nerveux central (SNC) (voir 9 Interactions médicamenteuses). Il faut cesser immédiatement l'emploi de MAR-ZOPICLONE advenant la manifestation d'un comportement de sommeil complexe (voir 2 Contre-indications).

Il faut éviter de prendre de l'alcool lors du traitement par MAR-ZOPICLONE.

La prudence est de mise lors de l'emploi concomitant d'autres dépresseurs du SNC, qui semble accroître le risque de comportements de sommeil complexes.

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

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

Le traitement par MAR-ZOPICLONE doit être limité à de courtes périodes (voir 1 Indications et 4 Posologie et administration).

On doit informer les patients de ne pas dépasser la dose recommandée du médicament, pour éviter d'accroître le risque de comportements de sommeil complexes.

Il faut faire preuve de prudence en association avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (voir 9 Interactions médicamenteuses).

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

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

Comme tout hypnotique, MAR-ZOPICLONE ne constitue pas un traitement de la dépression et pourrait même en masquer les symptômes.

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

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

Réactions paradoxales : Des réactions telles que la nervosité, l'aggravation de l'insomnie, l'agitation, l'irritabilité, l'agressivité, le délire, les accès de rage, les cauchemars, la parasomnie, la dépersonnalisation, les hallucinations, les psychoses, les comportements inappropriés et d'autres effets indésirables sur le comportement sont connues pour survenir lors de l'utilisation de benzodiazépines ou d'un agent apparenté aux benzodiazépines**.** Il faut utiliser MAR-ZOPICLONE avec prudence chez les patients ayant des antécédents de réactions paradoxales consécutives à l'ingestion d'alcool ou de sédatifs.

Respiratoire

Il faut employer MAR-ZOPICLONE avec prudence chez le patient atteint d'insuffisance pulmonaire chronique. Il est alors recommandé d'ajuster la posologie (voir 4 Posologie et administration). On a

signalé des cas de dépression respiratoire chez des patients dont la fonction respiratoire était altérée. Comme les hypnotiques ont la capacité de déprimer le tonus respiratoire, des précautions doivent être observées si MAR-ZOPICLONE est prescrit à des patients souffrant d'insuffisance respiratoire.

L'emploi de MAR-ZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients en présence d'une perturbation importante de la fonction respiratoire, p. ex. un syndrome grave d'apnée du sommeil (voir 2 Contre-Indications).

7.1 Populations particulières

7.1.1 Grossesse

L'emploi de MAR-ZOPICLONE n'est pas recommandé pendant la grossesse.

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

La zopiclone traverse le placenta.

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

Chez le nouveau-né, on a rapporté des cas de dépression du SNC attribuable à la distribution transplacentaire de benzodiazépines hypnotiques administrées à des doses thérapeutiques pendant les dernières semaines de la grossesse ou pendant le travail. On peut s'attendre à observer des effets semblables lors de l'utilisation de la zopiclone, compte tenu de ses effets pharmacologiques. Des cas de mouvement fœtal réduit et de variabilité de la fréquence cardiaque fœtale ont été décrits après l'administration des benzodiazépines au cours du deuxième ou troisième trimestre de la grossesse.

L'administration de zopiclone vers la fin de la grossesse ou pendant le travail risque d'entraîner la survenue d'une hypothermie, d'une hypotonie, des difficultés d'alimentation (ce qui peut entraîner un faible gain pondéral), ou d'une détresse respiratoire chez le nouveau-né.

La prise chronique d'agents sédatifs/hypnotiques en fin de grossesse peut créer une dépendance physique chez l'enfant et exposer le nouveau-né à des symptômes de sevrage pendant la période postnatale. Une surveillance appropriée du nouveau-né durant la période postnatale est recommandée.

7.1.2 Allaitement

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

7.1.3 Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de la zopiclone chez l'enfant et l'adolescent âgé de moins de 18 ans n'ont pas été établies. MAR-ZOPICLONE ne doit pas être prescrit chez cette population.

7.1.4 Personnes âgées (≥ 65 ans) :

Le patient âgé est particulièrement vulnérable aux effets indésirables liés à la dose administrée, notamment la somnolence, les étourdissements ou les troubles de la coordination. Une sédation excessive et inappropriée peut entraîner des chutes ou des accidents fâcheux. Par conséquent, la dose de zopiclone chez les patients âgés ne devrait pas dépasser 5 mg [voir 4 Posologie et administration et 1.2 Personnes âgées (≥ 65 ans)]. L'amnésie antérograde est un phénomène lié à la dose administrée auquel les patients âgés seraient particulièrement exposés.

Il faut éviter l'utilisation prolongée de MAR-ZOPICLONE, y compris chez les personnes âgées ou chez les patients affaiblis pouvant présenter une plus grande sensibilité à MAR-ZOPICLONE. Ces patients risquent davantage de présenter des troubles cognitifs ou un delirium ou de subir des chutes, des fractures, une hospitalisation ou des accidents de la route. Une surveillance étroite est recommandée chez 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 dans les essais cliniques

Les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières. Par conséquent, la fréquence des effets indésirables observés au cours des essais cliniques peut ne pas refléter la fréquence observée dans la pratique clinique et ne doit pas être comparée à la fréquence déclarée dans les essais cliniques d'un autre médicament.

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*
Organisme entier et 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 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 aux contacts physiques, hallucinations. Des convulsions peuvent également survenir, dans de très rares cas.

8.4 Résultats de laboratoire anormaux : hématologique, chimie clinique et autres données quantitatives

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

8.5 Effets indésirables observés après la mise en marché

Blessures, intoxication et complications : Certaines réactions indésirables comme la sédation, les étourdissements et l'ataxie ont entraîné des chutes et des fractures chez les personnes prenant des benzodiazépines ou d'autres médicaments sédatifs-hypnotiques comme la zopiclone. Le risque est plus important chez les personnes prenant des sédatifs (y compris de l'alcool) en concomitance, chez les personnes âgées et les patients affaiblis.

Dépendance/sevrage : L'utilisation de benzodiazépines ou d'autres médicaments sédatifs-hypnotiques comme la zopiclone peut mener à une dépendance physique et à un syndrome de sevrage. Des symptômes graves, voire mortels ont été signalés (voir 3 Encadré « mises en garde et précautions importantes », Toxicomanie, utilisation abusive et mésusage et 7 Mises en garde et précautions, Dépendance/tolérance).

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

9 Interactions médicamenteuses

9.1 Interactions médicamenteuses graves

Interactions médicamenteuses graves

L'utilisation concomitante de MAR-ZOPICLONE avec des opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma ou la mort.

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

(Voir 7 Mises en garde et précautions, Généralités, Utilisation concomitante avec des 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.

L'administration de MAR-ZOPICLONE en association avec l'alcool, des antihistaminiques à action sédative, des antiépileptiques, des analgésiques narcotiques, des anesthésiques ou des psychotropes pouvant exercer un effet dépresseur sur le SNC, peut se traduire par une potentialisation de cet effet (voir 9.3 Interactions médicament-comportement et 9.4 Interactions médicament-médicament).

On pourrait noter une augmentation ou une baisse de l'activité de MAR-ZOPICLONE lorsque ce médicament est administré en association avec des inhibiteurs ou des inducteurs de la 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 MAR-ZOPICLONE (voir 7 Mises en garde et précautions, Comportements de sommeil complexes). La prise de MAR-ZOPICLONE risque d'accroître l'effet dépresseur de l'alcool sur le SNC.

9.4 Interactions médicament-médicament

Dépresseurs du SNC

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

Médicaments influant sur les enzymes du cytochrome P450

Comme MAR-ZOPICLONE est métabolisé par l'isoenzyme CYP3A4 (voir 10 Pharmacologie clinique, Pharmacocinétique, Métabolisme), son administration concomitante avec des inhibiteurs de cette isoenzyme, tels que l'érythromycine, la clarithromycine, le kétoconazole, l'itraconazole et le ritonavir, peut accroître la concentration plasmatique de MAR-ZOPICLONE et exiger ainsi qu'on en réduise la dose. À l'inverse, on pourrait noter une baisse de la concentration plasmatique de MAR-ZOPICLONE lorsque ce médicament est administré en association avec des inducteurs de la CYP3A4, comme la rifampicine (ou rifampine), la carbamazépine, le phénobarbital, la phénytoïne et le millepertuis. Dans ce cas, il est possible qu'on doive plutôt augmenter la dose de MAR-ZOPICLONE (voir 7 Mises en garde et précautions).

L'effet de l'érythromycine sur les paramètres pharmacocinétiques de MAR-ZOPICLONE a été étudié chez 10 sujets en bonne santé. Les résultats obtenus révèlent que la présence d'érythromycine entraîne une augmentation de 80 % de l'aire sous la courbe (ASC) de zopiclone, une conséquence possible de l'inhibition de l'érythromycine du métabolisme de MAR-ZOPICLONE par le CYP3A4. Par conséquent, l'effet hypnotique de la zopiclone peut être accru avec l'administration d'érythromycine ou d'autres inhibiteurs du CYP3A4.

Opioïdes

En raison des effets dépresseurs additifs sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, incluant MAR-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 « mises en garde et précautions importantes » et 7 Mises en garde et précautions, Utilisation concomitante avec des opioïdes).

9.5 Interactions médicament-aliment

Aucune interaction avec les aliments n'a été établie.

9.6 Interactions médicament-plante médicinale

On pourrait noter une baisse de la concentration plasmatique de MAR-ZOPICLONE lorsque ce médicament est administré en association avec le millepertuis.

9.7 Interactions médicament-tests de laboratoire

Aucune preuve selon laquelle le médicament nuirait aux épreuves de laboratoire n'a été établie.

10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE

10.1 Mode d'action

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

Sur le plan pharmacologique, MAR-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 GABAA du complexe macromoléculaire, lesquels modulent l'ouverture des canaux d'ions chlorure.

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 cependant 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 α1 et α2 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'ions chlorure.

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 REM, sans pour autant en réduire la durée totale de façon constante. La durée du stade 1 du sommeil a diminué, alors que celle du stade 2 a augmenté. La plupart des études ont permis d'observer que la durée des stades 3 et 4 tendait à augmenter, mais on a également vu des cas où aucune modification ne survenait, ou encore des cas où il y avait une diminution. Les effets de la zopiclone sur les stades 3 et 4 du sommeil diffèrent de ceux des benzodiazépines, qui ont plutôt tendance à supprimer le sommeil à ondes lentes. La signification clinique de cette observation demeure toutefois inconnue.

Lors de l'administration de médicaments hypnotiques, il se peut que la demi-vie de distribution (t½α) et la demi-vie d'élimination (t½ß) 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 deux 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 deux 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.

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 DE50 pour obtenir un effet anticonvulsivant ou pour permettre l'apprivoisement sont semblables chez des animaux naïfs ou traités par la zopiclone.

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'autoadministration intraveineuse et intragastrique de zopiclone chez des singes, on a observé que lorsqu'une solution saline était substituée au médicament, le taux d'autoadministration chutait rapidement.

Insomnie rebond : Certaines manifestations d'insomnie rebond ont pu être observées à l'arrêt d'un traitement par la zopiclone, au cours d'essais menés en laboratoire de sommeil et dans le cadre d'études cliniques (voir 7 Mises en garde et précautions).

L'emploi de la zopiclone a été associé à des effets résiduels liés à la dose (voir 7 Mises en garde et précautions).

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.

10.3 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 similaire, 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 [t½α] : 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 450 constitue l'isoenzyme essentiellement responsable du métabolisme de la zopiclone en ses 2 principaux métabolites. L'isoenzyme CYP2C8 participe également à la formation du dérivé N-déméthyl.

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

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

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

Élimination :

Des études sur l'excrétion, utilisant de la zopiclone marquée au C^{14}, 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 états pathologiques particuliers

- **Enfants** : MAR-ZOPICLONE n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.
- **Personnes âgées** : La biodisponibilité absolue de la zopiclone est plus élevée chez le patient âgé (94 % vs 77 % chez le patient jeune) et la demi-vie d'élimination est plus longue (~ 7 heures). Aucune accumulation n'a été observée à la suite d'une administration quotidienne répétée.
- **Grossesse et allaitement :** La zopiclone est présente dans le lait maternel à des concentrations parallèles aux concentrations plasmatiques, mais environ 50 % moindres (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 l'insuffisant hépatique. En conséquence, l'administration de doses plus faibles est recommandée chez ce type de patient (voir 4 Posologie et administration).

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

  MAR-ZOPICLONE peut être éliminé par hémodialyse; toutefois, cette méthode se révèle inutile dans le traitement du surdosage en raison de l'important volume de distribution du médicament (voir 5 Surdosage). L'hémodialyse ne semble pas faire augmenter la clairance plasmatique de la zopiclone.

11 Entreposage, stabilité et traitement

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

Garder le médicament en lieu sûr, hors de la portée des enfants.

12 Instructions particulières de manipulation

Aucune instruction particulière de manipulation n’est nécessaire pour ce produit pharmaceutique.

Partie 2 : renseignements scientifiques

13 Renseignements pharmaceutiques

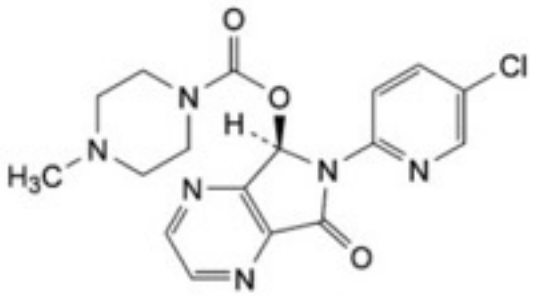
Substance pharmaceutique

Dénomination commune de la substance médicamenteuse : Zopiclone

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

Formule moléculaire et masse moléculaire : $C_{17}H_{17}ClN_6O_3$ et 388,8

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : Poudre blanche ou jaunâtre, pratiquement insoluble dans l'eau, très soluble dans le chlorure de méthylène, légèrement soluble dans l'acétone et pratiquement insoluble dans l'alcool. Elle se dissout dans les acides minéraux dilués.

Elle fond à environ 177 °C et se décompose.

14 Essais cliniques

14.1 Études cliniques par indication

Les données sur lesquelles les indications ont été initialement approuvées ne sont pas disponibles.

14.2 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude croisée, à dose unique par voie orale (1 x 7,5 mg) et à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux périodes et deux séquences a été menée en insu auprès de 25 sujets humains de sexe masculin en bonne santé et à jeun dans le but de comparer la biodisponibilité des comprimés MAR-ZOPICLONE à 7,5 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.) par rapport aux comprimés IMOVANE (zopiclone) à 7,5 mg (Sanofi-Aventis Canada Inc.). Les données de biodisponibilité comparative, provenant des 25 sujets faisant partie de l'analyse statistique, sont présentées dans le tableau suivant :

Tableau résumant les données de biodisponibilité comparative

Zopiclone (1 × 7,5 mg) Moyenne géométrique[#] Moyenne arithmétique (CV en %)				
Paramètre	À l'étude[1]	Référence[2]	Rapport des moyennes géométriques (%)	Intervalle de confiance à 90 %[#]
ASC_T (ng.h/mL)	644,62 663,74 (24,91)	615,84 637,37 (26,22)	104,5	99,3 - 110,1
ASC_I (ng.h/mL)	660,14 679,34 (24,66)	633,17 654,38 (25,68)	104,1	98, 9 - 109,6
C_{max} (ng/mL)	104,64 107,65 (23,77)	95,13 99,93 (33,38)	109,6	103,5 - 116,0
T_{max}[€] (h)	1,08 (67,39)	1,26 (85,62)		
$T_{½}$[€] (h)	6,53 (19,73)	6,45 (19,63)		

* Comprimés MAR-ZOPICLONE à 7,5 mg (Marcan Pharmaceuticals Inc.)

† IMOVANE (zopiclone), comprimés à 7,5 mg (fabricant : Sanofi-Aventis Canada Inc.)

€ Exprimé uniquement en tant que moyenne arithmétique (CV en %)

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 qui suit donne le résumé des résultats obtenus.

ESPÈCES	VOIE D'ADMINISTRATION	DL_{50} (mg/kg)
Souris	i.v. i.p. Orale	450 580 1150
Rat	Orale	2300
Chien	Orale i.v.	≥ 4500 ~ 400
Chat	Orale	> 1500
Lapin	Orale	~ 2500
Singe	Orale	> 4500

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

Études de toxicité à long terme

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.

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	*Salmonella typhimurium* (TA98, TA100, TA1535, TA1537 et TA1538) *Escherichia coli* (WP2 uvrA)	Jusqu'à 500 µg/boîte de Pétri avec ou sans enzymes activatrices microsomiques de foie de rats
Test d'Ames	*Salmonella typhimurium* (5 souches, comme précédemment)	Extraits d'urine concentrée de rats traités par 1, 10 et 100 mg/kg pendant 20 jours.
Test d'Ames	*Salmonella typhimurium* (5 souches, comme précédemment)	Jusqu'à 5000 µg/boîte de Pétri avec enzymes microsomiques de foie de souris B6C3F1
Test d'Ames	*Salmonella typhimurium* (5 souches, comme précédemment) *Escherichia coli* (WP2 uvrA)	1) Prélèvements d'urine de volontaires recevant 7,5, 10 ou 15 mg de zopiclone, avec ou sans enzymes hépatiques microsomiques 2) Deux principaux métabolites, les dérivés N-oxyde et N-déméthyl : jusqu'à 1000 µg/boîte de Pétri
Dosage *in vitro* et *in vivo* de l'hôte	*Saccharomyces cerevisiae* (D7)	*In vitro* jusqu'à 1000 µg/mL *In vivo* 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 *in vitro* 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	*Drosophila melanogaster* (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.

Cancérogénicité :

On a effectué des études d'oncogenèse 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-bêta-oestradiol 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).

Toxicologie pour la reproduction et le 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 % vs 100 %) et toutes les femelles en gestation ont mis au monde des fœtus vivants. Par contre, le taux de survie des fœtus jusqu'au 21^{e} jour d'allaitement était significativement plus bas que chez les témoins.

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

Action tératogène chez les rats

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

Action tératogène chez les lapins

On a effectué une étude chez des groupes de 16 lapines qui recevaient de la zopiclone par voie orale à des doses de 0, 5, 25 et 125 mg/kg du jour 6 au jour 16 de la gestation. On a noté que la quantité d'aliments ingérée et le gain pondéral étaient significativement modifiés, de façon proportionnelle à la dose. À la dose de 125 mg/kg, on observait à la fin du traitement que les lapines avaient perdu du poids. Le poids moyen des fœtus vivants dans ce groupe était significativement plus bas que dans le groupe témoin (31,5 g vs 35,8 g). On a observé des malformations chez 3 des fœtus, soit 1/109 fœtus vivants, recevant la dose intermédiaire et 2/129 fœtus vivants, recevant la forte dose, montrant des malformations du tractus urinaire, une exencéphalie et une malformation des membres avant (pied bot), et des malformations des gros vaisseaux du cœur, respectivement. Or, toutes ces malformations se produisent dans la souche utilisée. On peut donc déduire que la zopiclone n'exerce aucun effet tératogène sur les lapins à des doses allant jusqu'à 125 mg/kg.

Étude de périnatalité et de post natalité

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

1. 1^{Pr}IMOVANE ® (Comprimés, 7,5 mg), numéro de contrôle : 300774, monographie de produit, Sanofi-aventis Canada Inc. (2025-12-24)

Renseignements sur le médicament pour le patient

LISEZ CE DOCUMENT POUR ASSURER UNE UTILISATION SÉCURITAIRE ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

[Pr]MAR-ZOPICLONE

Comprimés de zopiclone

Ces Renseignements destinés aux patient·e·s sont rédigés pour la personne qui prendra **MAR-ZOPICLONE**. Il peut s'agir de vous ou d'une personne dont vous vous occupez. Lisez attentivement ces renseignements. Conservez-les, car vous devrez peut-être les relire.

Ces Renseignements destinés aux patient(e)s sont un résumé. Ils ne sont pas complets. Si vous avez des questions ou souhaitez obtenir de plus amples renseignements au sujet de **MAR-ZOPICLONE** ou de l'état que ce médicament traite, adressez-vous à un professionnel de la santé.

Mises en garde et précautions importantes

<u>Toxicomanie, utilisation abusive et mésusage :</u> Même si vous prenez MAR-ZOPICLONE exactement selon les indications de votre professionnel de la santé, vous présentez des risques d'utilisation abusive, de mésusage, de dépendance physique ou psychologique et de sevrage. L'utilisation abusive et le mésusage peuvent entraîner une surdose, voire la mort, en particulier si vous prenez MAR-ZOPICLONE en association avec :

- **des opioïdes**
- **de l'alcool ou**
- **des drogues illicites**

Votre professionnel de la santé devrait :

- **vous expliquer les risques du traitement par MAR-ZOPICLONE et vous parler d'autres options de traitement (y compris des options non pharmacologiques);**
- **évaluer le risque d'apparition de tels comportements chez vous avant de vous prescrire MAR-ZOPICLONE;**
- **vous surveiller pendant votre traitement par MAR-ZOPICLONE afin de repérer l'apparition de signes et de symptômes de mésusage et d'utilisation abusive. Si vous avez l'impression d'être en état de manque ou que vous n'utilisez pas MAR-ZOPICLONE conformément aux directives, parlez à votre professionnel de la santé immédiatement.**

Entreposer MAR-ZOPICLONE dans un lieu sécurisé afin d'éviter tout vol ou mésusage.

Sevrage : Si vous arrêtez soudainement de prendre MAR-ZOPICLONE, que vous diminuez les doses trop rapidement ou que vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage graves, voire mortels (voir Autres mises en garde à connaître)

- **Avant d'arrêter le traitement ou de diminuer les doses de MAR-ZOPICLONE, ou encore de changer de médicament, communiquez toujours avec votre professionnel de la santé.**

Utilisation de MAR-ZOPICLONE avec des opioïdes : prendre MAR-ZOPICLONE avec des opioïdes peut causer :

- **une somnolence importante**
- **une baisse d'attention**

- **des problèmes respiratoires**
- **un coma**
- **la mort**

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 de MAR-ZOPICLONE. Ces comportements peuvent entraîner des blessures graves ou la mort. Cesser immédiatement l'emploi de MAR-ZOPICLONE si vous manifestez un tel comportement.

À quoi sert MAR-ZOPICLONE

MAR-ZOPICLONE est utilisé chez les adultes (plus de 18 ans) pendant de courtes périodes (habituellement pas plus de 7 à 10 jours) pour traiter l'insomnie, un trouble du sommeil caractérisé par une difficulté à s'endormir ou à demeurer endormi, ou par un réveil trop précoce. Vous ne devez prendre MAR-ZOPICLONE que si les effets de l'insomnie vous empêchent de fonctionner adéquatement durant la journée.

Si vous avez 65 ans ou plus, consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MAR-ZOPICLONE car :

- il pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous
- vous pourriez être plus sensible aux effets secondaires éventuels.

Comment fonctionne MAR-ZOPICLONE

MAR-ZOPICLONE agit en modifiant l'activité de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), une substance chimique dans le cerveau. Cet effet du médicament calme le cerveau et aide à s'endormir.

Les ingrédients dans MAR-ZOPICLONE sont

Ingrédient médicinal : zopiclone

Ingrédients non médicinaux :
3,75 mg : croscarmellose de sodium, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et Povidone K-30, Opadry II orange (alcool polyvinylique, polyéthylèneglycol, oxyde de fer rouge, talc, dioxyde de titane et oxyde de fer jaune)

5 mg : croscarmellose de sodium, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et Povidone K-30, Opadry II blanc (alcool polyvinylique, polyéthylèneglycol 3350, talc et dioxyde de titane)

7,5 mg : croscarmellose de sodium, phosphate de calcium dibasique, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, et Povidone K-30 Opadry II bleu (AD&C bleu n^{o} 1/bleu brillant FCF sur substrat d'aluminium, alcool polyvinylique, polyéthylèneglycol 3350, talc et dioxyde de titane).

MAR-ZOPICLONE est disponible sous les formes posologiques suivantes :

Comprimés : 3,75 mg, 5 mg, et 7,5 mg.

Ne prenez pas MAR-ZOPICLONE si vous :

- présentez une allergie connue à la zopiclone, à l'eszopiclone ou à l'un des autres ingrédients qui

entrent dans la composition de MAR-ZOPICLONE;
- êtes atteint de myasthénie grave (une maladie qui affaiblit les muscles);
- présentez des problèmes de foie graves;
- souffrez d'une maladie pulmonaire ou respiratoire grave, y compris l'apnée du sommeil (un trouble qui se manifeste par des pauses respiratoires ou une respiration superficielle pendant que vous dormez);
- avez déjà eu des réactions imprévues à d'autres médicaments sédatifs, comme conduire une voiture, manger, faire un appel téléphonique ou avoir une relation sexuelle sans être totalement éveillé.

Consultez votre professionnel de la santé avant de prendre MAR-ZOPICLONE, afin de réduire la possibilité d'effets indésirables et pour assurer la bonne utilisation du médicament. Mentionnez à votre professionnel de la santé tous vos problèmes de santé, notamment si :

- vous avez déjà eu des problèmes :
  - de toxicomanie, y compris avec des médicaments d'ordonnance ou des drogues illicites (comme les opioïdes), ou
  - d'alcool;
- vous avez déjà eu des convulsions (tremblements violents et incontrôlables du corps, avec ou sans perte de conscience);
- vous consommez ou prévoyez consommer de l'alcool. Vous ne devez pas consommer d'alcool lorsque vous prenez MAR-ZOPICLONE;
- vous prenez d'autres médicaments, notamment des dépresseurs du système nerveux central (SNC; des médicaments qui ralentissent l'activité du cerveau);
- vous ou un membre de votre famille avez déjà eu des épisodes de somnambulisme;
- vous souffrez d'un trouble qui nuit à votre sommeil, comme le syndrome des mouvements périodiques des jambes (mouvement involontaire des jambes durant le sommeil) ou le syndrome des jambes sans repos (un irrésistible besoin de bouger les jambes, le plus souvent durant la soirée et la nuit);
- vous avez des problèmes de foie ou de reins;
- vous avez déjà eu un comportement violent;
- vous avez déjà eu une réaction imprévue après avoir pris un sédatif, y compris l'alcool et les benzodiazépines;
- vous présentez des signes ou avez déjà souffert de dépression;
- vous avez ou avez déjà eu des pensées suicidaires, fait des tentatives de suicide, ou souffrez ou avez déjà souffert de problèmes de santé mentale;
- vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires;
- vous avez 65 ans ou plus;
- vous êtes enceinte, prévoyez le devenir ou le devenez pendant que vous prenez ce médicament;
- vous allaitez.

Autres mises en garde à connaître :

Comportements de sommeil complexes : MAR-ZOPICLONE peut provoquer des comportements dangereux liés au sommeil, comme sortir du lit alors que vous n'êtes pas totalement éveillé et faire des activités dont vous n'avez pas conscience. Il se peut que vous ne vous rappeliez pas avoir fait ces activités lorsque vous vous réveillez. Ces comportements inhabituels peuvent survenir, peu importe si MAR-ZOPICLONE est pris ou non avec de l'alcool ou d'autres médicaments qui causent de la somnolence, comme les médicaments qui servent à traiter la dépression ou l'anxiété. Les activités que vous pouvez faire dans ces situations peuvent être dangereuses pour vous et les personnes qui vous entourent. Il peut s'agir de conduire une automobile (« somnambulisme au volant »), de quitter la maison, de préparer et de manger de la nourriture, d'avoir des relations sexuelles et de parler au téléphone. Ces comportements

peuvent entraîner des blessures graves, voire la mort.

Vous et vos proches devez surveiller l'apparition de comportements inhabituels pendant que vous dormez. Si vous vous rendez compte que vous avez accompli l'une ou l'autre de ces activités, mais que vous n'en gardez aucun souvenir, vous devez cesser de prendre MAR-ZOPICLONE et communiquer immédiatement avec votre professionnel de la santé.

Conduite de véhicules et utilisation de machines : MAR-ZOPICLONE peut causer des étourdissements et de la somnolence, et nuire à votre coordination. VOUS NE DEVEZ PAS conduire une voiture, faire fonctionner une machine ni entreprendre des activités qui exigent de la vigilance :

- si au moins 12 heures ne se sont pas écoulées depuis la prise de MAR-ZOPICLONE, en particulier si vous êtes une personne âgée ou que vous prenez la dose de 7,5 mg;
- si vous ne vous sentez pas complètement réveillé;
- jusqu'à ce que vous sachiez comment MAR-ZOPICLONE agit sur vous;
- si vous prenez aussi un opioïde;
- si vous avez consommé de l'alcool;
- si vous prenez d'autres médicaments, notamment des dépresseurs du système nerveux central (SNC; des médicaments qui ralentissent l'activité du cerveau)

Problèmes de mémoire : L'emploi de MAR-ZOPICLONE peut occasionner un certain type de perte de mémoire appelée amnésie; il se peut ainsi que vous oubliiez des événements récents, généralement survenus plusieurs heures après avoir pris le médicament. Cet oubli ne constitue habituellement pas un problème si vous prenez MAR-ZOPICLONE avant le coucher. Cependant, si vous prenez le médicament pendant un déplacement, par exemple au cours d'un vol de nuit, il se peut que vous vous réveilliez avant que l'effet du somnifère se soit estompé et que vous ayez des pertes de mémoire. Ce phénomène s'appelle « amnésie du voyageur » et peut s'avérer problématique. NE PRENEZ PAS MAR-ZOPICLONE si vous prévoyez ne pas dormir pendant toute la durée habituelle d'une nuit de sommeil avant de reprendre vos activités normales (par exemple, pendant un vol de nuit durant moins de 8 heures). Votre organisme a besoin de temps pour éliminer MAR-ZOPICLONE.

Dépendance : L'emploi de MAR-ZOPICLONE peut entraîner une dépendance physique. Le risque de dépendance augmente lorsque MAR-ZOPICLONE est utilisé pendant plus de 4 semaines de même que chez les patients qui ont des antécédents de problème de santé mentale et/ou d'alcoolisme ou de toxicomanie.

Sevrage : Si vous arrêtez soudainement votre traitement, que vous en réduisez les doses trop rapidement ou que vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage pouvant être légers, graves, voire potentiellement mortels.

Vous risquez davantage de présenter de tels symptômes de sevrage si vous prenez MAR-ZOPICLONE pendant longtemps ou à des doses élevées. Toutefois, ces symptômes peuvent aussi apparaître si vous prenez MAR-ZOPICLONE conformément aux indications de votre professionnel de la santé pendant une courte période ou si vous réduisez progressivement les doses.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent aux symptômes pour lesquels vous recevez ce traitement. Après l'arrêt du traitement, il pourrait donc être difficile de déterminer si vous présentez des symptômes de sevrage ou une rechute.

Informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez des symptômes de sevrage après avoir changé de médicament ou arrêté votre traitement.

Voici certains des symptômes de sevrage graves :

- changement soudain et grave d'état d'esprit pouvant entraîner une association de confusion, de

désorientation et/ou un déficit d'attention (delirium)
- sensation d'irréalité ou de détachement de son environnement (déréalisation) et sensation d'irréalité ou de détachement de son esprit, de soi-même ou de son corps (dépersonnalisation)
- vision ou audition de choses qui n'existent pas (hallucinations)
- hypersensibilité aux sons et au bruit (hyperacousie)
- convulsions, qui peuvent ne pas cesser

Consulter le tableau **Effets secondaires graves et mesures à prendre** (ci-dessous) pour connaître les autres symptômes de sevrage. Afin de réduire les risques liés au sevrage :

- communiquez toujours avec votre professionnel de la santé avant d'arrêter le traitement, de réduire les doses de MAR-ZOPICLONE ou de changer de médicament;
- respectez toujours les directives de votre professionnel de la santé sur la marche à suivre pour réduire les doses de façon sécuritaire;
- avertissez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez des symptômes inhabituels après avoir changé de traitement ou avoir arrêté votre traitement.

Chutes et fractures :

Les benzodiazépines ou autres médicaments sédatifs-hypnotiques comme MAR-ZOPICLONE peuvent provoquer de la somnolence, des étourdissements et des pertes d'équilibre. Cela augmente les risques de chutes, qui peuvent entraîner des fractures ou d'autres blessures, en particulier si vous :
- prenez d'autres sédatifs;
- consommez de l'alcool;
- êtes une personne âgée;
- êtes atteint d'une maladie entraînant un état de faiblesse ou de fragilité

Modifications de la pensée ou du comportement : La prise de MAR-ZOPICLONE peut entraîner des troubles de la pensée et diverses modifications du comportement. Dans certains cas, il peut s'agir de comportement exagérément agressif ou extraverti, de délire (changement soudain et grave d'état d'esprit entraînant une association de pensées confuses, de désorientation et d'une diminution de l'attention), de confusion, de comportement bizarre, d'anxiété, d'agitation, d'hallucinations, d'une impression de ne plus être soi-même et d'une accentuation de l'insomnie ou de la dépression pouvant donner lieu à des idées suicidaires. Si vous constatez l'apparition de pensées ou de comportements inhabituels pendant le traitement par MAR-ZOPICLONE, consultez immédiatement votre professionnel de la santé à ce sujet.

Comportement autodestructeur ou suicidaire : Si jamais il vous arrive de penser à vous faire mal ou à vous tuer, communiquez avec votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital sans délai. Il serait peut-être utile d'informer un parent ou un ami proche que vous êtes dépressif, ou souffrez d'un autre trouble mental, et de lui faire lire le présent feuillet. Vous pourriez demander à cette personne de vous le dire si :
- elle pense que votre dépression ou trouble mental s'est aggravé; ou
- elle s'inquiète de changements dans votre comportement.

Utilisation criminelle illicite facilitée par la drogue : MAR-ZOPICLONE peut causer de la somnolence et une diminution du niveau de conscience. Gardez MAR-ZOPICLONE dans un endroit sûr pour le protéger contre le vol, car il peut être utilisé illégalement pour des actions criminelles, en particulier en association avec de l'alcool, lorsqu'il est donné sans que la victime en soit informée. Ne donnez jamais votre MAR-ZOPICLONE à quelqu'un d'autre, car cela pourrait lui nuire.

Grossesse : Ne prenez pas MAR-ZOPICLONE si vous êtes enceinte. MAR-ZOPICLONE peut être nocif pour l'enfant que vous portez (p. ex. causer des anomalies congénitales). Le risque est plus élevé durant le premier trimestre et les dernières semaines de la grossesse. Ce médicament pourrait également causer

des effets secondaires et des symptômes de sevrage à votre enfant après sa naissance. Si vous pouvez devenir enceinte, souhaitez le devenir ou croyez l'être, il existe des risques particuliers dont vous devez discuter avec votre professionnel de la santé.

Allaitement : MAR-ZOPICLONE passe dans le lait maternel. Vous ne devez pas allaiter pendant que vous prenez MAR-ZOPICLONE. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure manière de nourrir votre bébé si vous prenez MAR-ZOPICLONE.

Analyses sanguines : MAR-ZOPICLONE peut causer des résultats anormaux aux analyses sanguines. Votre professionnel de la santé décidera quand prescrire des analyses sanguines et en interprétera les résultats.

Mentionnez à votre professionnel de la santé toute la médication que vous prenez, y compris les médicaments, les vitamines, les minéraux, les suppléments naturels ou les produits de médecine douce.

Les produits qui suivent pourraient être associés à des interactions médicamenteuses avec MAR-ZOPICLONE :

Interactions médicamenteuses graves

L'emploi de MAR-ZOPICLONE avec des opioïdes peut entraîner :

- **une somnolence importante**
- **des difficultés à respirer**
- **un coma**
- **la mort**

Avertissez votre professionnel de la santé si :

- **vous prenez des opioïdes;**
- **on vous prescrit un opioïde après le début de votre traitement par MAR-ZOPICLONE.**

Les éléments suivants peuvent (également) interagir avec MAR-ZOPICLONE :

- l'alcool. Ne prenez pas MAR-ZOPICLONE si vous buvez de l'alcool.
- d'autres hypnotiques ou sédatifs, utilisés pour aider à dormir
- des antihistaminiques sédatifs, utilisés pour traiter les allergies
- des anticonvulsivants, utilisés pour prévenir ou maîtriser les convulsions
- des analgésiques, utilisés durant une intervention chirurgicale
- des médicaments utilisés pour traiter les problèmes de santé mentale (antipsychotiques et médicaments psychotropes)
- des médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques et bactériennes, comme le kétoconazole, l'itraconazole, la rifampicine [ou rifampine], l'érythromycine et la clarithromycine
- le ritonavir, utilisé pour traiter le VIH
- les médicaments utilisés pour maîtriser ou prévenir les convulsions, comme la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital
- le millepertuis, une plante médicinale

Comment prendre MAR-ZOPICLONE :

- Prenez toujours MAR-ZOPICLONE en suivant exactement les directives de votre professionnel de la santé. Ne modifiez pas votre dose sans en parler d'abord à votre professionnel de la santé.
- Prenez MAR-ZOPICLONE par la bouche, juste avant de vous mettre au lit. Ne prenez pas MAR-ZOPICLONE si vous ne prévoyez pas être en mesure de dormir une nuit complète avant de reprendre vos activités et de recommencer à fonctionner.
- Ne consommez pas d'alcool si vous prenez MAR-ZOPICLONE.

N’oubliez pas : Ce médicament est pour VOUS. N'en donnez jamais à d'autres; il peut leur être nocif même si leurs symptômes s'apparentent aux vôtres

Dose habituelle :

- La dose initiale habituelle chez l’adulte est de 3,75 mg, c’est-à-dire un demi-comprimé dosé à 7,5 mg.
- Selon votre réponse et votre tolérance à MAR-ZOPICLONE, votre âge, les autres maladies dont vous souffrez et les autres médicaments que vous prenez, votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose. Il s’assurera de vous prescrire la dose efficace la plus faible.

Votre professionnel de la santé réduira progressivement votre dose et vous dira quand arrêter de prendre le médicament. Suivez toujours les directives de votre professionnel de la santé sur la marche à suivre pour réduire vos doses de façon sécuritaire afin d’éviter de ressentir des symptômes de sevrage.

Surdosage :

Si vous pensez que vous ou une personne dont vous vous occupez avez pris trop de MAR-ZOPICLONE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d’un hôpital, votre centre antipoison régional ou le numéro sans frais de Santé Canada, 1-844 POISON-X (1-844-764-7669), même en l’absence de signes ou de symptômes.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose de ce médicament, vous n’avez pas besoin de la prendre. Sautez la dose manquée et attendez le moment prévu de la prochaine dose pour prendre votre médicament. Ne prenez pas deux doses à la fois.

Les effets secondaires qui pourraient être associés à MAR-ZOPICLONE :

Voici certains des effets secondaires possibles que vous pourriez ressentir lorsque vous prenez MAR-ZOPICLONE. Si vous ressentez des effets secondaires qui ne font pas partie de cette liste, avisez votre professionnel de la santé.

Les effets secondaires possibles avec MAR-ZOPICLONE comprennent les suivants :

- goût amer, sécheresse de la bouche, mauvaise haleine
- somnolence
- étourdissements ou sensation d’ébriété
- troubles de la coordination
- perte de tonus musculaire
- nausées et vomissements
- diminution ou augmentation de l’appétit
- constipation ou diarrhée
- faiblesse anormale ou manque d’énergie
- faiblesse musculaire
- éruption cutanée, taches sur la peau ou démangeaisons
- vision double
- palpitations
- chutes et fractures

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/ symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
Peu courant			
Modifications de la pensée ou du comportement : excitation, agitation, hyperactivité, delirium, hallucinations, aggravation de l'insomnie, agressivité, irritabilité, rage, psychose et manifestation d'un comportement violent	✓		
Réactions allergiques graves : enflure de la langue ou de la gorge, difficulté à respirer, respiration sifflante soudaine, douleur ou serrement dans la poitrine, essoufflement, sensation de serrement de la gorge, nausées ou vomissements. Les réactions allergiques peuvent aussi se manifester par une éruption cutanée, des taches sur la peau ou des démangeaisons.			✓
Rare			
Amnésie (un type de perte de mémoire) **:** difficulté à se remémorer des événements récents	✓		
Comportements de sommeil complexes : sortir du lit sans être totalement éveillé et accomplir des activités sans s'en souvenir le lendemain, comme être somnambule, conduire une voiture, faire un appel téléphonique ou avoir une relation sexuelle			✓
Fréquence inconnue			
Surdosage : somnolence extrême, manque d'énergie, confusion, trouble de l'élocution, baisse des réflexes, respiration superficielle lente, rythme cardiaque rapide, peau pâle ou jaunâtre, évanouissement, coma, perte d'équilibre et de coordination,			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/ symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
étourdissements, lever les yeux au ciel de façon incontrôlée, faible tension artérielle et présence de sang dans les urines.			
Dépression respiratoire : respiration lente, légère ou faible			✓
Comportement autodestructeur ou suicidaire : pensées ou gestes visant à vous faire mal ou à vous tuer			✓
Sevrage : parmi les symptômes graves, on compte : **Delirium** : changement soudain et grave d'état d'esprit pouvant entraîner une association de confusion, de désorientation et/ou un déficit d'attention **Déréalisation** : sensation d'irréalité ou de détachement de son environnement **Dépersonnalisation** : sensation d'irréalité ou de détachement de son esprit, de soi-même ou de son corps **Hallucinations** : vision ou audition de choses qui n'existent pas **Hyperacousie** : hypersensibilité aux sons et au bruit **Convulsions** (crises convulsives, qui peuvent ne pas cesser) : perte de conscience et tremblements incontrôlables **Autres symptômes** : crampes d'estomac; problèmes de mémoire ou de concentration; diarrhée; malaise ou agitation; anxiété sévère; maux de tête; hypersensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques; tremblements; vomissements; troubles du sommeil; irritabilité; douleur ou raideur musculaire; sensation de brûlure ou de			✓

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Fréquence/effet secondaire/ symptôme	**Consultez votre professionnel de la santé**		**Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement**
	Seulement si l'effet est grave	**Dans tous les cas**	
fourmillements dans les mains, les bras, les jambes ou les pieds; transpiration.			

En cas de symptôme ou d'effet secondaire gênant, non mentionné dans le présent document, ou d'aggravation d'un symptôme ou d'effet secondaire vous empêchant de vaquer à vos occupations quotidiennes, parlez-en à votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

Vous pouvez déclarer des effets secondaires soupçonnés d'être associés à l'utilisation d'un produit à Santé Canada :

- en visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (Canada.ca/medicament-instrument-declaration) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ;

ou

- en téléphonant sans frais au 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.

Entreposage :

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

Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

Pour en savoir davantage au sujet de MAR-ZOPICLONE :

- Communiquer avec votre professionnel de la santé.
- Lire la monographie de produit intégrale rédigée à l'intention des professionnels de la santé, qui renferme également les renseignements sur le médicament pour le patient. Ce document est disponible sur le site Web de bases de données de Santé Canada (https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html), le site web du fabricant (www.marcanpharma.com), ou peut être obtenu en téléphonant au 1-855-627-2261.

Le présent dépliant a été rédigé par Marcan Pharmaceuticals Inc.

Date d'autorisation : 2026-07-16