

MONOGRAPHIE DE PRODUIT  
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

**P<sup>r</sup>M-ESZOPICLONE**

Comprimés d'eszopiclone

Comprimés, 1 mg, 2 mg et 3 mg, Orale

USP

Agent hypnotique

Mantra Pharma Inc.  
1000 rue Du Lux, Suite 201  
Brossard, Quebec  
J4Y 0E3

Date d'approbation initiale :  
23 août 2024

Numéro de contrôle de la présentation : 288438

## MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE

N/A	N/A
-----	-----

Les sections ou sous-sections qui ne sont pas pertinentes au moment de l'autorisation ne sont pas énumérées.

### TABLE DES MATIÈRES

<b>MODIFICATIONS IMPORTANTES APPORTÉES RÉCEMMENT À LA MONOGRAPHIE .....</b>	<b>2</b>
<b>TABLE DES MATIÈRES .....</b>	<b>2</b>
<b>PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ.....</b>	<b>4</b>
<b>1 INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
1.1 Pédiatrie.....	4
1.2 Gériatrie.....	4
<b>2 CONTRE-INDICATIONS.....</b>	<b>4</b>
<b>3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES .....</b>	<b>5</b>
<b>4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION .....</b>	<b>6</b>
4.1 Considérations posologiques.....	6
4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique .....	6
4.4 Administration .....	7
4.5 Dose oubliée .....	7
<b>5 SURDOSAGE.....</b>	<b>7</b>
<b>6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT .....</b>	<b>8</b>
<b>7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS .....</b>	<b>9</b>
7.1 Populations particulières.....	15
7.1.1 Femmes enceintes .....	15
7.1.2 Femmes qui allaitent .....	15
7.1.3 Enfants et adolescents.....	15
7.1.4 Personnes âgées .....	16
7.1.5 Insuffisance hépatique.....	16
7.1.6 Insuffisance rénale.....	16
<b>8 EFFETS INDÉSIRABLES.....</b>	<b>16</b>
8.1 Aperçu des effets indésirables .....	16
8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques.....	17

8.3	Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques.....	19
8.4	Effets indésirables observés après la commercialisation.....	22
<b>9</b>	<b>INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES.....</b>	<b>22</b>
9.1	Interactions médicamenteuses graves.....	22
9.2	Aperçu des interactions médicamenteuses .....	22
9.3	Interactions médicament-comportement.....	23
9.4	Interactions médicament-médicament.....	23
9.5	Interactions médicament-aliment.....	25
9.6	Interactions médicament-plante médicinale .....	25
9.7	Interactions médicament-examens de laboratoire.....	25
<b>10</b>	<b>PHARMACOLOGIE CLINIQUE.....</b>	<b>25</b>
10.1	Mode d'action .....	25
10.2	Pharmacodynamie.....	25
10.3	Pharmacocinétique.....	26
<b>11</b>	<b>CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT.....</b>	<b>29</b>
<b>12</b>	<b>PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT .....</b>	<b>29</b>
	<b>PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES .....</b>	<b>30</b>
<b>13</b>	<b>RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES .....</b>	<b>30</b>
<b>14</b>	<b>ÉTUDES CLINIQUES.....</b>	<b>30</b>
14.1	Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude .....	30
14.2	Résultats de l'étude .....	30
14.3	Études de biodisponibilité comparatives .....	31
<b>15</b>	<b>MICROBIOLOGIE .....</b>	<b>32</b>
<b>16</b>	<b>TOXICOLOGIE NON CLINIQUE .....</b>	<b>32</b>
<b>17</b>	<b>MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE.....</b>	<b>36</b>
	<b>RENSEIGNEMENTS sur le médicament pour le patient.....</b>	<b>37</b>

## PARTIE I : RENSEIGNEMENTS DESTINÉS AUX PROFESSIONNELS DE LA SANTÉ

### 1 INDICATIONS

L'emploi de courte durée (généralement 7 à 10 jours au maximum) de M-ESZOPICLONE (eszopiclone) est indiqué pour :

- le traitement et le soulagement symptomatique de l'insomnie caractérisée par des difficultés d'endormissement;
- les réveils nocturnes fréquents et/ou les réveils matinaux précoces

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

#### 1.1 Pédiatrie

**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 (voir également [7.1.3 Enfants](#)).

#### 1.2 Gériatrie

**Personnes âgées (> 65 ans) :** Le risque d'hypersensibilité aux effets du médicament peut être plus élevé chez les personnes âgées (voir également [7.1.4 Personnes âgées](#)). Une dose maximale inférieure est recommandée chez les personnes âgées (voir [4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique, Personnes âgées](#)).

L'utilisation à long terme de M-ESZOPICLONE doit être évitée, y compris chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 4.1 Considérations posologiques](#); [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Chutes et fractures](#)).

### 2 CONTRE-INDICATIONS

M-ESZOPICLONE (eszopiclone) est contre-indiqué chez :

- les patients qui présentent une hypersensibilité à ce médicament ou à la zopiclone (commercialisée au Canada sous le nom d'IMOVANE), à l'un des ingrédients entrant dans sa préparation ou à l'un des composants de son contenant. Les réactions observées à l'eszopiclone comprennent des cas d'angio-œdème et d'anaphylaxie (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité](#)). Pour obtenir la liste complète des ingrédients, veuillez consulter la section [6 FORMES PHARMACEUTIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT](#).
- les patients qui présentent une myasthénie grave;
- les patients qui présentent une perturbation importante de la fonction respiratoire (p. ex., syndrome grave d'apnée du sommeil);
- les patients âgés recevant en concomitance des inhibiteurs puissants du CYP3A4 ou présentant une insuffisance hépatique grave;
- les patients qui ont présenté des comportements somnambuliques complexes après avoir pris des comprimés d'eszopiclone ou un autre hypnotique (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, COMPORTEMENTS SOMNAMBULIQUES COMPLEXES](#)).

### 3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES

#### Mises en garde et précautions importantes

##### Toxicomanie, abus et mauvais usage

L'utilisation de benzodiazépines, ou d'autres médicaments de type sédatifs-hypnotiques comme M-ESZOPICLONE, peut entraîner des abus, un mauvais usage, une toxicomanie, une dépendance physique et des réactions de sevrage. L'abus et le mauvais usage peuvent entraîner une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines, ou d'autres médicaments de type sédatifs-hypnotiques comme M-ESZOPICLONE, sont combinés à d'autres médicaments, tels que les opioïdes, à l'alcool ou à des drogues illicites.

- Il faut évaluer le risque de chaque patient avant de lui prescrire M-ESZOPICLONE.
- Il faut aussi surveiller régulièrement l'évolution de ces comportements ou de ces affections chez tous les patients.
- M-ESZOPICLONE doit être conservé dans un endroit sûr pour éviter le vol ou un mauvais usage.

##### Sevrage

Les benzodiazépines ou d'autres médicaments de type sédatifs-hypnotiques, comme M-ESZOPICLONE, peuvent provoquer des symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels.

- Éviter l'interruption soudaine ou la réduction rapide des doses de M-ESZOPICLONE.
- Pour mettre fin au traitement par M-ESZOPICLONE, il faut réduire progressivement la posologie en exerçant une surveillance étroite.

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

##### Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes

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

- Ne prescrire une utilisation concomitante de ces agents qu'aux patients qui n'ont aucune autre option thérapeutique.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients.

##### Comportements somnambuliques complexes :

Des comportements somnambuliques complexes, y compris marcher en dormant, conduire un véhicule en dormant et participer à d'autres activités sans être totalement éveillé, peuvent survenir à la suite de l'utilisation de sédatifs-hypnotiques non benzodiazépiniques. Certaines de ces activités peuvent causer des blessures graves, et même la mort. Cesser immédiatement le traitement par M-ESZOPICLONE si un patient présente un comportement somnambulique complexe (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Comportements somnambuliques 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 dans les capacités de fonctionnement du patient pendant le jour.
- La durée du traitement doit être la plus courte possible pour chaque patient. M-ESZOPICLONE ne doit généralement pas être administré pendant plus de 7 à 10 jours consécutifs. L'emploi de ce médicament pendant plus de 2 ou 3 semaines successives nécessite une réévaluation complète du patient. Il convient de prescrire M-ESZOPICLONE 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.
- M-ESZOPICLONE doit toujours être prescrit à la plus faible dose efficace, et pour la période la plus courte possible.

#### Arrêt du traitement

- L'arrêt brusque du traitement par M-ESZOPICLONE ou une réduction rapide de la dose peuvent produire des signes et symptômes de sevrage ou un phénomène de rebond (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#), [Sevrage](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Dépendance/tolérance](#), [8 EFFETS INDÉSIRABLES](#), [Effets liés au sevrage](#)).
- Toute interruption brusque doit être évitée. Même si le traitement n'est que de courte durée, il faut y mettre fin par une diminution graduelle de la posologie, tout en surveillant le patient étroitement.
- Cette diminution graduelle doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients qui ont des antécédents de crises épileptiques.
- En cas de signes et symptômes de sevrage, songer à reporter la diminution de la posologie ou à ramener la dose de M-ESZOPICLONE à sa valeur antérieure avant d'entreprendre la réduction graduelle de la posologie.

#### Personnes âgées

- Les patients âgés peuvent être particulièrement sensibles à M-ESZOPICLONE (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS](#), [Chutes et fractures](#)).
- L'utilisation à long terme de M-ESZOPICLONE doit être évitée, y compris chez les patients âgés. Une surveillance accrue est recommandée.

#### Effet des aliments

- La prise de M-ESZOPICLONE avec ou immédiatement après un repas copieux et riche en matières grasses réduit la vitesse de son absorption et, par conséquent, devrait réduire l'effet de M-ESZOPICLONE sur la latence d'endormissement (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### 4.2 Posologie recommandée et ajustement posologique

La dose initiale recommandée est de 1 mg. La dose peut être augmentée à 2 mg ou à 3 mg s'il est

cliniquement indiqué de le faire. Il faut utiliser la dose efficace de M-ESZOPICLONE la plus faible possible chez chaque patient. Chez certains patients, les concentrations sanguines plus élevées de M-ESZOPICLONE suivant l'utilisation de la dose de 2 mg ou de 3 mg augmentent le risque de difficultés à conduire et à exécuter d'autres activités nécessitant une vigilance le lendemain. La dose totale de M-ESZOPICLONE ne devrait pas dépasser 3 mg une fois par jour à prendre immédiatement avant le coucher (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets dépresseurs sur le SNC et perturbation du lendemain](#)).

#### **Personnes âgées (> 65 ans)**

Chez les personnes âgées ou les patients affaiblis, la dose totale de M-ESZOPICLONE ne devrait pas dépasser 2 mg.

#### **Enfants (< 18 ans)**

M-ESZOPICLONE n'est pas indiqué chez les patients âgés de moins de 18 ans.

#### **Insuffisance hépatique, insuffisance rénale ou utilisation en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4**

Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique ou d'insuffisance rénale grave ou recevant M-ESZOPICLONE en concomitance avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose totale de M-ESZOPICLONE ne devrait pas dépasser 2 mg.

#### **Utilisation avec des dépresseurs du SNC**

Un ajustement de la posologie peut être nécessaire lorsque M-ESZOPICLONE est combiné à d'autres dépresseurs du SNC en raison des effets potentiellement additifs.

### **4.4 Administration**

- Les comprimés M-ESZOPICLONE doivent être pris par voie orale immédiatement avant le coucher ou une fois au lit.
- Les comprimés M-ESZOPICLONE ne doivent pas être fragmentés ni écrasés avant leur ingestion.

### **4.5 Dose oubliée**

Si un patient oublie une dose, il faut l'aviser de ne pas la prendre au milieu de la nuit, mais d'attendre et de prendre la prochaine dose au coucher le lendemain, au besoin.

## **5 SURDOSAGE**

Dans les études cliniques sur l'eszopiclone, un cas de surdose avec une dose d'eszopiclone allant jusqu'à 36 mg a été signalé (le sujet s'est complètement rétabli). Depuis le début de la commercialisation du produit, des cas de surdose spontanée avec des doses allant jusqu'à 270 mg (90 fois la dose maximale recommandée d'eszopiclone) ont été signalés (les patients se sont rétablis). Une surdose mortelle est plus susceptible de se produire lorsque l'eszopiclone est prise en association avec d'autres dépresseurs du SNC, y compris l'alcool.

Les signes et symptômes d'une surdose liée aux dépresseurs du SNC se présentent habituellement comme une exagération des effets pharmacologiques notés dans les épreuves précliniques. Une altération de l'état de conscience allant d'une somnolence au coma a été décrite. De rares cas isolés de décès suivant une surdose avec la zopiclone racémique ont été signalés dans les rapports de pharmacovigilance publiés en Europe, le plus souvent en association avec une surdose d'autres dépresseurs du SNC. Une méthémoglobinémie associée à une surdose de zopiclone racémique a été signalée. Il peut convenir de procéder à un traitement symptomatique

général combiné à des mesures de soutien utilisé conjointement à un lavage gastrique réalisé en urgence. Il faut administrer des liquides par voie intraveineuse, au besoin. Le flumazénil peut être utile, bien qu'il puisse contribuer à l'apparition de symptômes neurologiques (agitation, anxiété, convulsions et labilité émotionnelle).

Comme dans tous les cas de surdose, on doit surveiller la respiration, le pouls, la tension artérielle et autres signes appropriés et prodiguer des mesures de soutien générales. On doit également être à l'affût d'une hypotension et d'une dépression du SNC et, en pareil cas, traiter ces dernières au moyen d'une intervention médicale appropriée. Il faut songer à surveiller le taux de méthémoglobine en contexte de surdose importante. L'utilité de la dialyse dans le traitement d'une surdose n'a pas été déterminée.

Comme pour la prise en charge de tout surdosage, il faut prendre en compte l'ingestion possible de plusieurs médicaments. Le médecin peut avoir avantage à communiquer avec un centre antipoison afin d'obtenir des renseignements à jour sur la prise en charge des surdosages liés à des produits pharmacologiques hypnotiques.

Pour traiter une surdose présumée, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

## 6 FORMES POSOLOGIQUES, TENEURS, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

**Tableau 1 – Formes posologiques, teneurs, composition et conditionnement**

Voie d'administration	Forme posologique / teneur / composition	Ingrédients non médicinaux
Orale	Comprimé / 1 mg, 2 mg et 3 mg / eszopiclone	Comprimés : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, lactose monohydraté et stéarate de magnésium. Pellicule d'enrobage du comprimé : bleu Opadry II 33G90514 (1 mg seulement) : dioxyde de titane, FD&C bleu no 2, hypromellose, lactose monohydraté, polyéthylène glycol, triacétine, Blanc opadry II 33G28435 (2 mg seulement) - dioxyde de titane, hypromellose, lactose monohydraté, polyéthylène glycol, triacétine Bleu opadry II 33G505001 (3 mg seulement)-dioxyde de titane, FD&C bleu no 2, hypromellose, lactose monohydraté, polyéthylène glycol, triacétine.

M-ESZOPICLONE (eszopiclone) est offert en comprimé rond renfermant 1 mg, 2 mg ou 3 mg d'eszopiclone. Les comprimés sont pelliculés et marqués (gravés) sur un côté.

- Les comprimés de 1 mg de M-ESZOPICLONE sont bleu pâle, ronds, biconvexes et pelliculés. Ils portent l'inscription « 195 » sur un côté et sont lisses de l'autre côté.
- Les comprimés de 2 mg de M-ESZOPICLONE sont blancs à blanc cassé, ronds, biconvexes et pelliculés. Ils portent l'inscription « 196 » sur un côté et sont lisses de l'autre côté.
- Les comprimés de 3 mg de M-ESZOPICLONE sont bleu foncé, ronds, biconvexes et pelliculés. Ils portent l'inscription « 197 » sur un côté et sont lisses de l'autre côté.

Les comprimés de 1 mg sont disponibles en flacons de 30 comprimés, en boîtes de 100 comprimés (10 x 10 comprimés en plaquettes alvéolées PVC/PE/PVDC et 10 x 10 comprimés en plaquettes

alvéolées Alu-Alu) et en boîtes de 3 comprimés (1 x 3 comprimés en plaquettes alvéolées Alu-Alu et 1x3 comprimés en plaquettes alvéolées PVC/PE/PVDC). Les comprimés à 2 mg sont disponibles en flacons de 100 comprimés. Les comprimés de 3 mg sont disponibles en flacons de 100 comprimés ; et en boîtes de 100 comprimés (10 x 10 comprimés en plaquettes alvéolées PVC/PE/PVdC et 10 x 10 comprimés en plaquettes alvéolées Alu-Alu) et en boîtes de 3 comprimés (1 x 3 comprimés en plaquettes alvéolées Alu-Alu et 1 x 3 comprimés en plaquettes alvéolées PVC/PE/PVDC).

## 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Veuillez consulter l'[ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES](#) de la section 3.

### Généralités

Comme les troubles du sommeil peuvent constituer la manifestation apparente d'un trouble physique et/ou psychiatrique, le traitement symptomatique de l'insomnie ne devrait être amorcé qu'après une évaluation rigoureuse du patient afin d'en déterminer la cause sous-jacente lorsque cela est possible. **Une insomnie qui persiste après 7 à 10 jours de traitement peut témoigner de la présence d'un trouble psychiatrique et/ou d'une maladie primaire qui doit faire l'objet d'une évaluation.** L'aggravation de l'insomnie ou la manifestation de nouveaux troubles de la pensée ou du comportement peuvent être des conséquences d'une affection psychiatrique ou physique méconnue. De telles observations ont été faites au cours de traitements par des sédatifs/hypnotiques, dont M-ESZOPICLONE (eszopiclone).

Étant donné que certains des effets indésirables importants de M-ESZOPICLONE semblent être liés à la dose, il importe d'utiliser la dose efficace la plus faible possible, en particulier chez les personnes âgées. Une sédation inappropriée et excessive chez ces dernières pourrait entraîner des accidents fâcheux, y compris des chutes. L'utilisation de la dose efficace la plus faible est également compatible avec la prise en charge des autres risques associés à l'eszopiclone liés à la dose (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, COMPORTEMENTS SOMNAMBULIQUES COMPLEXES, 7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique, Amnésie, Comportements somnambuliques complexes, Effets dépresseurs sur le SNC et perturbation du lendemain, Dépendance/tolérance](#)).

M-ESZOPICLONE doit être pris immédiatement avant le coucher. La prise d'un hypnotique pendant la période active de la journée peut entraîner des troubles de mémoire à court terme, des hallucinations, des troubles de coordination, des étourdissements ainsi que des vertiges (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Neurologique et Psychiatrique](#)).

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

**Utilisation concomitante d'opioïdes :** L'utilisation concomitante de M-ESZOPICLONE et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et la mort. En raison de ces risques, il ne faut prescrire ces médicaments en utilisation concomitante que pour les patients chez qui les autres options de traitements sont inadéquates (voir [3 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS GRAVES, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes, 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'analgésiques opioïdes seuls. En raison des propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à un risque semblable avec l'utilisation concomitante d'autres dépresseurs du SNC, comme M-ESZOPICLONE, avec des opioïdes.

Si la décision de prescrire M-ESZOPICLONE en association avec des opioïdes est prise, les doses efficaces les plus faibles ainsi que les durées minimales de traitements concomitants doivent être prescrites. Chez les patients qui reçoivent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de M-ESZOPICLONE plus faible que la dose qui serait 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 M-ESZOPICLONE, il faut prescrire une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et l'ajuster selon la réponse clinique.

Il faut suivre ces patients de près pour pouvoir déceler tout signe ou symptôme de dépression respiratoire et de sédation (voir [5 SURDOSAGE](#)).

Il faut informer les patients et les soignants des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque M-ESZOPICLONE est employé avec des opioïdes.

Il faut avertir les patients de ne pas conduire de véhicules ni 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](#)).

### **Comportements somnambuliques complexes**

Des comportements somnambuliques complexes, y compris marcher en dormant, conduire un véhicule en dormant et participer à d'autres activités potentiellement dangereuses sans être totalement éveillé, peuvent survenir suivant la dose initiale de M-ESZOPICLONE et toute dose subséquente. Les patients présentant des comportements somnambuliques complexes peuvent subir des blessures graves ou blesser d'autres personnes. Des décès ont été signalés. D'autres comportements somnambuliques complexes (p. ex., préparer de la nourriture, manger, faire des appels téléphoniques, ou avoir des relations sexuelles) ont également été signalés. Les patients ne se souviennent habituellement pas de ces événements. Des rapports produits après la commercialisation ont montré que des comportements somnambuliques complexes peuvent survenir lorsque M-ESZOPICLONE est pris seul aux doses recommandées, avec ou sans consommation d'alcool, ou prise avec d'autres dépresseurs du SNC en concomitance (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Cependant, la prise du médicament en concomitance avec de l'alcool et d'autres dépresseurs du SNC semble augmenter le risque d'apparition de tels comportements, tout comme l'utilisation de M-ESZOPICLONE à des doses supérieures à la dose maximale recommandée. Cesser immédiatement le traitement par M-ESZOPICLONE en cas d'apparition d'un comportement somnambulique complexe.

Il faut éviter de prendre de l'alcool pendant le traitement par M-ESZOPICLONE.

La prudence est de mise lorsqu'il est utilisé en concomitance avec d'autres dépresseurs du SNC.

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

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

Le traitement par M-ESZOPICLONE doit être limité à de courtes périodes (voir [1 INDICATIONS, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)).

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

Il faut faire preuve de prudence lorsqu'on utilise M-ESZOPICLONE en association avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (voir [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)).

### **Dépendance/tolérance**

L'utilisation de benzodiazépines ou d'autres sédatifs-hypnotiques, comme M-ESZOPICLONE, peut entraîner des abus, un mauvais usage, une toxicomanie, une dépendance physique (comme la tolérance) et des réactions de sevrage. L'abus et le mauvais usage peuvent entraîner une surdose ou la mort, en particulier lorsque les benzodiazépines ou d'autres sédatifs-hypnotiques, comme M-ESZOPICLONE, sont combinés à d'autres médicaments, tels que les opioïdes, à l'alcool ou à des drogues illicites.

Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée de l'utilisation, mais une dépendance peut également se produire en cas d'utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées. Des cas de dépendance ont plus souvent été signalés chez des patients traités par des sédatifs/hypnotiques, tels que M-ESZOPICLONE, pendant plus de 4 semaines. Le risque de dépendance est aussi plus élevé chez les patients qui ont des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de troubles liés à l'usage de substances (y compris l'alcool). L'anxiété diurne survenant entre deux doses et l'anxiété rebond peuvent faire augmenter le risque de dépendance chez les patients traités par M-ESZOPICLONE.

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

Une fois qu'une dépendance physique est présente, toute interruption brusque du traitement entraînera des symptômes de sevrage.

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

Des cas d'insomnie de rebond, se manifestant par une augmentation de la latence avant le sommeil pendant une nuit ou deux, ont été observés après l'interruption de traitements par M-ESZOPICLONE. Ces événements se sont résolus sans intervention. Il est important que le patient soit conscient 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.

**Sevrage** : Une interruption brusque du traitement par des benzodiazépines ou d'autres agents sédatifs-hypnotiques, comme M-ESZOPICLONE, ou une réduction rapide de la dose peuvent produire des signes et symptômes de sevrage légers ou graves, et même potentiellement mortels.

Le risque de réaction de sevrage augmente avec la dose et la durée de l'utilisation, mais un syndrome de sevrage peut également se produire en cas d'utilisation à court terme aux doses thérapeutiques recommandées. Des symptômes de sevrage, dont l'anxiété diurne entre deux doses nocturnes, peuvent survenir même si le patient a reçu des doses thérapeutiques pendant seulement 1 ou 2 semaines.

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

Les signes et symptômes de sevrage graves ou potentiellement mortels comprennent le delirium, la déréalisation, la dépersonnalisation, les hallucinations, l'hyperacousie, les convulsions (y compris l'état de mal épileptique). (Voir [8.5 Effets indésirables observés après la commercialisation, Dépendance/sevrage.](#))

D'autres signes et symptômes de nature similaire à ceux causés par les barbituriques et l'alcool peuvent être observés, notamment : crampes abdominales et musculaires, troubles cognitifs, convulsions, diarrhée, dysphorie, anxiété extrême, céphalées, hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, insomnie, irritabilité, douleurs ou raideurs musculaires, paresthésie, troubles sensoriels, agitation, transpiration, tension, tremblements et vomissements. Une anxiété et une insomnie de rebond sont également possibles.

- Toute interruption brusque doit être évitée. Même si le traitement n'est que de courte durée, il faut y mettre fin par une diminution graduelle de la posologie, tout en surveillant le patient étroitement.
- Cette diminution graduelle doit être adaptée à chaque patient. Il faut porter une attention particulière aux patients qui ont des antécédents de crises épileptiques.
- En cas de symptômes de sevrage, songer à retarder la diminution de la posologie ou à ramener la dose de M-ESZOPICLONE à sa valeur antérieure avant d'entreprendre une réduction graduelle de la posologie.
- Il faut informer les patients des risques liés à une interruption soudaine du traitement, à une réduction rapide des doses ou à 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.
- Il convient d'insister sur l'importance de consulter un professionnel de la santé afin d'interrompre le traitement en toute sécurité.
- Il peut être utile d'informer le patient dès le départ que la durée du traitement sera limitée et lui expliquer avec précision comment la posologie sera progressivement réduite.
- Les patients qui présentent des symptômes de sevrage doivent consulter immédiatement un professionnel de la santé (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et mauvais usage, Sevrage, 4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Considérations posologiques](#)).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

**Effets dépresseurs sur le SNC et perturbation du lendemain :** Comme d'autres médicaments sédatifs/hypnotiques, M-ESZOPICLONE a des effets dépresseurs sur le SNC. Comme M-ESZOPICLONE agit rapidement, il faut le prendre **tout juste avant le coucher**.

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

Cela inclut une perturbation potentielle de la capacité à accomplir de telles activités qui peut se produire le jour suivant l'ingestion de M-ESZOPICLONE. Le risque d'une perturbation psychomotrice du lendemain, y compris la diminution de la capacité de conduire, augmente lorsque M-ESZOPICLONE est pris au cours d'une nuit de sommeil incomplète, avec la prise d'une dose supérieure à la dose recommandée et en cas d'administration concomitante avec d'autres déprimeurs du SNC ou des médicaments qui augmentent la concentration d'eszopiclone dans le sang ou chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Les patients doivent être avertis de ne pas prendre M-ESZOPICLONE en pareilles circonstances.

Comme M-ESZOPICLONE peut causer de la somnolence et une diminution de la vigilance, les patients, particulièrement les patients âgés, sont exposés à un risque accru de chutes.

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

M-ESZOPICLONE ne doit pas être pris avec de l'alcool ou d'autres hypnotiques sédatifs au coucher ou au milieu de la nuit. Si l'utilisation concomitante d'un autre déprimeur du SNC ou d'un médicament qui augmente la concentration sanguine de l'eszopiclone est cliniquement justifiée, un ajustement posologique de M-ESZOPICLONE peut être nécessaire.

Même s'ils prennent M-ESZOPICLONE conformément aux instructions reçues, certains patients peuvent encore avoir une concentration sanguine d'eszopiclone suffisamment élevée pour ressentir un affaiblissement des facultés dans la matinée (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#), [9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES](#)). Information à transmettre aux patients concernant la perturbation du lendemain :

**Information à transmettre aux patients concernant la perturbation du lendemain :** Il convient d'informer les patients que M-ESZOPICLONE peut causer un affaiblissement des facultés le lendemain et que ce risque augmente si les instructions posologiques ne sont pas suivies à la lettre. On doit aviser les patients de ne pas conduire de véhicule et de ne pas se livrer à des activités dangereuses exigeant une grande vigilance jusqu'à ce qu'ils sachent comment le médicament les affecte le lendemain. Il importe de leur faire savoir qu'avant de conduire un véhicule ou de se livrer à d'autres activités nécessitant une grande vigilance mentale, ils doivent attendre au moins 12 heures après la prise de M-ESZOPICLONE, même s'ils ont suivi les instructions posologiques et ne se sentent pas somnolents le matin; cela est particulièrement important pour les personnes âgées, les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et ceux qui prennent la dose de 3 mg. Il faut informer les patients que l'affaiblissement des facultés le lendemain peut être présent malgré un sentiment d'éveil complet. Il faut informer les patients qu'une plus grande somnolence et qu'un degré d'éveil moindre peuvent accroître le risque de chutes chez certaines personnes.

### **Chutes et fractures**

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

### **Hypersensibilité**

**Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves :** De rares cas d'angio-œdème touchant la langue, la glotte ou le larynx ont été signalés chez des patients prenant des somnifères, y compris M-ESZOPICLONE, 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 au service des urgences. Si l'angio-œdème touche la langue, la glotte ou le larynx, il peut s'ensuivre une obstruction mortelle des voies respiratoires. Les patients qui présentent un angio-œdème à la suite

du traitement par M-ESZOPICLONE ne doivent pas reprendre le médicament.

## Neurologique

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

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

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

**Fonction cognitive** : Les benzodiazépines et les composés apparentés aux benzodiazépines peuvent altérer la concentration, l'attention et la vigilance. Ce risque est plus élevé chez les patients âgés et chez les patients qui présentent une atteinte cérébrale.

**Déficit psychomoteur** : Les benzodiazépines et les agents apparentés aux benzodiazépines peuvent causer un déficit psychomoteur susceptible d'entraîner des blessures accidentelles et des chutes. En particulier, les patients âgés peuvent être plus vulnérables aux chutes causant des blessures comme une fracture de la hanche. Les déficits psychomoteurs surviennent le plus souvent plusieurs heures après l'ingestion du produit, c'est pourquoi il faut s'assurer que les patients bénéficient d'une période de sommeil ininterrompu de 7 à 8 heures (voir également [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets déprimeurs sur le SNC et perturbation du lendemain, 7.1 Populations particulières, 7.1.4 Personnes âgées](#)).

## Psychiatrique

**Troubles de la pensée et modifications du comportement** : Les réactions suivantes sont connues pour être associées à l'utilisation des benzodiazépines et des agents apparentés aux benzodiazépines : agitation, aggravation de l'insomnie, irritabilité, agressivité, idées délirantes, rages, cauchemars, parasomnie, dépersonnalisation, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux indésirables. Elles peuvent être causées par le médicament, être spontanées ou résulter d'un trouble psychiatrique ou physique sous-jacent. Il faut user de prudence chez les patients qui ont des antécédents de comportement violent et de réactions inhabituelles aux sédatifs, y compris à l'alcool et aux benzodiazépines ou aux agents apparentés aux benzodiazépines. Mentionnons que ces réactions sont plus susceptibles de se produire chez les personnes âgées. En présence de telles réactions, l'interruption du traitement par M-ESZOPICLONE doit être envisagée pendant qu'une évaluation plus approfondie est réalisée. Tout nouveau signe ou symptôme de nature comportementale exige une évaluation rigoureuse et immédiate.

**Anxiété et agitation** : On a observé une augmentation de l'agitation et/ou de l'anxiété pendant le jour chez des patients utilisant M-ESZOPICLONE. Il pourrait s'agir d'une manifestation d'un sevrage entre deux doses causé par la courte demi-vie d'élimination du médicament.

**Dépression** : Chez les patients atteints de dépression primaire, une aggravation de la dépression, y compris des pensées et des gestes suicidaires (menant parfois au suicide), a été signalée en

association avec l'utilisation d'agents sédatifs-hypnotiques. On ne doit pas utiliser de benzodiazépines ou d'agents apparentés aux benzodiazépines seuls pour traiter les patients atteints de dépression ou d'anxiété associée à la dépression, car cela pourrait précipiter le suicide chez ces patients. Ces agents doivent être administrés avec précaution chez les patients qui montrent des signes et symptômes de dépression. Les cas de surdosage intentionnel sont plus fréquents en présence de dépression, c'est pourquoi les patients déprimés ne devraient avoir accès en tout temps qu'à la quantité de médicament la plus faible possible.

## **Santé reproductive : Potentiel des femmes et des hommes**

### **Fertilité**

Une étude clinique menée chez des hommes d'âge adulte n'a montré aucun signe d'altération de la fertilité. Dans une étude clinique menée chez des humains, aucun changement dans le cycle menstruel des femmes n'a été observé. Les études sur l'eszopiclone chez les animaux ont permis de mettre en évidence une réduction de la fertilité chez les mâles et les femelles à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez l'humain.

### **Respiratoire**

Une étude menée chez des volontaires en bonne santé n'a pas révélé la présence d'effets dépresseurs sur la respiration à des doses allant jusqu'à 7 mg (2,5 fois la dose maximale recommandée). Comme les sédatifs/hypnotiques ont la capacité de diminuer la pulsion respiratoire, il faut user de prudence lorsqu'on prescrit M-ESZOPICLONE à des patients dont la fonction respiratoire est compromise.

## **7.1 Populations particulières**

### **7.1.1 Femmes enceintes**

Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur M-ESZOPICLONE n'a été menée chez les femmes enceintes. M-ESZOPICLONE n'est pas recommandé pendant la grossesse et ne doit être utilisé que si les avantages potentiels pour la mère sont supérieurs aux risques pour le fœtus.

Les données sur les animaux indiquent des effets possibles aux doses suprathérapeutiques (voir [16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE](#)).

### **7.1.2 Femmes qui allaitent**

Les études menées chez l'animal et l'humain ont montré un transfert de la zopiclone racémique dans le lait maternel. On ignore si M-ESZOPICLONE est excrété dans le lait maternel chez l'humain. L'excrétion de l'eszopiclone dans le lait n'a pas été étudiée chez les animaux. Comme de nombreux médicaments sont excrétés dans le lait maternel humain, l'administration de M-ESZOPICLONE à une femme qui allaite n'est pas recommandée.

### **7.1.3 Enfants et adolescents**

L'innocuité et l'efficacité de l'eszopiclone n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans. M-ESZOPICLONE ne s'est pas révélé efficace dans les études cliniques contrôlées menées chez des patients pédiatriques atteints d'insomnie associée au trouble déficitaire de l'attention avec hyperactivité (TDAH).

Dans une étude clinique menée chez des patients âgés de 6 à 17 ans atteints d'insomnie associée au TDAH (dont la plupart utilisaient des traitements anti-TDAH), les troubles psychiatriques et nerveux ont été les effets indésirables les plus fréquents pendant le traitement par M-ESZOPICLONE comparativement au placebo; ceux-ci comprenaient la dysgueusie (9 % vs 1 %), des étourdissements (6 % vs à 2 %), des hallucinations (2 % vs 0 %) et des idées suicidaires

(0,3 % vs 0 %).

#### 7.1.4 Personnes âgées

Un déficit moteur et/ou cognitif suivant une exposition répétée ou une sensibilité inhabituelle aux benzodiazépines et aux médicaments apparentés aux benzodiazépines peut poser problème chez les personnes âgées traitées par de telles substances.

Une sédation inappropriée et excessive pourrait entraîner des accidents fâcheux, y compris des chutes. Les sujets âgés de 65 ans et plus ont présenté une exposition (aire sous la courbe [ASC]) 41 % plus importante de même qu'un prolongement de l'élimination de l'eszopiclone (demi-vie d'élimination terminale [ $t_{1/2}$ ] d'environ 9 heures) par rapport aux adultes non âgés. La dose nocturne maximale de M-ESZOPICLONE ne doit pas dépasser 2 mg chez les patients âgés (voir également [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, 10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations et états pathologiques particuliers, Personnes âgées](#)).

L'utilisation prolongée de M-ESZOPICLONE devrait être évitée, y compris chez les personnes âgées et les patients affaiblis qui peuvent être plus sensibles aux effets de M-ESZOPICLONE. Le risque de troubles cognitifs, de delirium, de chutes, de fractures, d'hospitalisation ou d'accident de la route est plus élevé chez ces patients. Une surveillance accrue est recommandée dans cette population.

#### 7.1.5 Insuffisance hépatique

L'exposition à l'eszopiclone a doublé, tandis que la demi-vie d'élimination a été prolongée de 8 heures (passant de 6,7 heures à 15,3 heures) chez les patients présentant une insuffisance hépatique grave comparativement aux volontaires en bonne santé. La dose de M-ESZOPICLONE ne doit pas dépasser 2 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée.

#### 7.1.6 Insuffisance rénale

Comparativement aux sujets en bonne santé, les patients atteints d'insuffisance rénale grave ont présenté une augmentation de l'exposition à l'eszopiclone de 47 %. La dose de M-ESZOPICLONE chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ne doit pas dépasser 2 mg (voir [4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION](#)). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en présence d'une atteinte rénale légère ou modérée.

## 8 EFFETS INDÉSIRABLES

### 8.1 Aperçu des effets indésirables

Dans les essais cliniques contrôlés par placebo et à groupes parallèles menés chez des personnes âgées, 3,8 % des 208 patients qui ont reçu le placebo, 2,3 % des 215 patients qui ont reçu des comprimés d'eszopiclone à 2 mg, et 1,4 % des 72 patients qui ont reçu des comprimés d'eszopiclone à 1 mg ont cessé leur traitement en raison d'effets indésirables. Dans l'étude à groupes parallèles de 6 semaines menée chez des adultes, aucun patient dans le groupe recevant la dose de 3 mg n'a cessé le traitement en raison d'un effet indésirable. Dans l'étude à long terme de 6 mois sur l'insomnie menée chez des patients adultes, 7,2 % des 195 patients qui ont reçu le placebo et 12,8 % des 593 patients qui ont reçu des comprimés d'eszopiclone à 3 mg ont cessé le traitement en raison d'un effet indésirable. Aucun effet indésirable menant à l'abandon du traitement n'est survenu à un taux supérieur à 2 %.

Les effets indésirables les plus souvent observés au cours de ces essais étaient attendus compte tenu des propriétés pharmacologiques de l'eszopiclone. Il s'agissait notamment de dysgueusie

(goût désagréable dans la bouche), d'étourdissements, de somnolence et de sécheresse buccale. L'incidence globale des effets indésirables graves était semblable dans les deux groupes de traitement (placebo : de 1,0 à 2,1 %; eszopiclone : de 1,2 à 2,3 %).

## 8.2 Effets indésirables observés au cours des études cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux d'effets indésirables qui y sont observés ne reflètent pas nécessairement les taux observés en pratique, et ces taux ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les informations sur les effets indésirables provenant d'essais cliniques peuvent être utiles pour déterminer et estimer les taux de réactions indésirables aux médicaments lors d'une utilisation réelle.

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été signalés dans un total de 11 études enrôlant un total d'un peu plus de 4400 sujets. Ces essais ont été menés chez des patients souffrant d'insomnie prenant l'eszopiclone la nuit. La durée des études variait de 1 à 7 jours (traitement à court terme) à 6 mois, tandis que les doses variaient de 1 à 3 mg. Les populations étudiées comprenaient des adultes non âgés avec et sans affections concomitantes ainsi que des personnes âgées. Les effets indésirables survenus en cours de traitement (EISCT) comprennent les événements qui sont survenus ou qui se sont aggravés pendant ou après l'administration de la première dose du médicament à l'étude administré à double insu.

### Effets indésirables survenus en cours de traitement dans les essais cliniques contrôlés par placebo avec périodes d'administration allant jusqu'à 2 semaines chez les sujets âgés

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont résumés au tableau 2.

**Tableau 2 – Ensemble des effets indésirables apparus en cours de traitement avec une incidence > 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement actif<sup>1</sup> dans les études regroupées (2 semaines) réalisées chez des sujets âgés**

APPAREIL OU SYSTÈME Terme recommandé Sujet n (%)	Tous les EISCT		
	Placebo (N = 208)	ESZ à 1 mg (N = 72)	ESZ à 2 mg (N = 215)
AU MOINS UN EI	91 (43,8)	29 (40,3)	100 (46,5)
ORGANISME ENTIER			
Céphalées	29 (13,9)	11 (15,3)	29 (13,5)
Douleur	4 (1,9)	3 (4,2)	10 (4,7)
Blessure accidentelle	2 (1,0)	0	6 (2,8)
APPAREIL DIGESTIF			
Sécheresse buccale	4 (1,9)	2 (2,8)	14 (6,5)
Diarrhée	5 (2,4)	3 (4,2)	5 (2,3)
Dyspepsie	5 (2,4)	4 (5,6)	4 (1,9)
SYSTÈME NERVEUX			
Somnolence	14 (6,7)	5 (6,9)	12 (5,6)
Étourdissements	5 (2,4)	1 (1,4)	12 (5,6)
Nervosité	3 (1,4)	0	5 (2,3)
Rêves anormaux	1 (0,5)	2 (2,8)	2 (0,9)
Névrалgie	0	2 (2,8)	0
PEAU ET ANNEXES CUTANÉES			
Prurit	3 (1,4)	3 (4,2)	3 (1,4)
Éruption cutanée	5 (2,4)	0	5 (2,3)

APPAREIL OU SYSTÈME Terme recommandé Sujet n (%)	Tous les EISCT		
	Placebo (N = 208)	ESZ à 1 mg (N = 72)	ESZ à 2 mg (N = 215)
ORGANES DES SENS			
Dysgueusie	1 (0,5)	6 (8,3)	26 (12,1)
APPAREIL UROGÉNITAL			
Voies urinaires	1 (0,5)	2 (2,8)	0

<sup>1</sup> Et plus fréquemment dans au moins un des groupes de traitement actif que dans le groupe placebo.

EISCT : événement indésirable survenu en cours de traitement; ESZ : eszopiclone

Terminologie COSTART (*Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*), population en intention de traiter.

L'incidence globale des effets indésirables survenus en cours de traitement (EISCT) était similaire chez les patients traités par placebo et ceux recevant l'eszopiclone à 1 mg et à 2 mg (43,8 %, 40,3 % et 46,5 %, respectivement). Bien que non considérées comme potentiellement liées au traitement par les investigateurs, les blessures accidentelles ont été plus fréquentes chez les sujets recevant l'eszopiclone à 2 mg que chez ceux recevant le placebo (2,8 % et 1,0 %, respectivement).

### Effets indésirables survenus en cours de traitement dans les essais cliniques contrôlés par placebo avec périodes d'administration allant jusqu'à 6 semaines chez les adultes non âgés

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont résumés au tableau 3.

**Tableau 3 – Effets indésirables survenus en cours de traitement avec une incidence > 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement actif<sup>1</sup> dans une étude de 6 semaines menée chez des adultes non âgés**

APPAREIL OU SYSTÈME Terme recommandé Sujet n (%)	Tous les EISCT		
	Placebo (N = 99)	ESZ à 2 mg (N = 104)	ESZ à 3 mg (N = 105)
GLOBALEMENT	51 (51,5)	69 (66,3)	74 (70,5)
ORGANISME ENTIER			
Blessure accidentelle	5 (5,1)	3 (2,9)	7 (6,7)
Céphalées	12 (12,1)	20 (19,2)	17 (16,2)
Infection	3 (3,0)	5 (4,8)	11 (10,5)
Infection virale	1 (1,0)	3 (2,9)	3 (2,9)
APPAREIL DIGESTIF			
Sécheresse buccale	3 (3,0)	5 (4,8)	6 (5,7)
Dyspepsie	4 (4,0)	4 (3,8)	5 (4,8)
Nausées	4 (4,0)	5 (4,8)	4 (3,8)
Vomissements	1 (1,0)	3 (2,9)	0
SYSTÈME NERVEUX			
Rêves anormaux	2 (2,0)	3 (2,9)	2 (1,9)
Anxiété	0	3 (2,9)	1 (1,0)
Dépression	0	4 (3,8)	1 (1,0)
Étourdissements	4 (4,0)	5 (4,8)	6 (5,7)
Hallucinations	0	1 (1,0)	3 (2,9)
Diminution de la libido	0	0	3 (2,9)
Nervosité	2 (2,0)	5 (4,8)	0

APPAREIL OU SYSTÈME Terme recommandé Sujet n (%)	Tous les EISCT		
	Placebo (N = 99)	ESZ à 2 mg (N = 104)	ESZ à 3 mg (N = 105)
Somnolence	3 (3,0)	9 (8,7)	8 (7,6)
PEAU ET ANNEXES CUTANÉES			
Éruption cutanée	1 (1,0)	3 (2,9)	4 (3,8)
ORGANES DES SENS			
Dysgueusie	3 (3,0)	17 (16,3)	36 (34,3)

<sup>1</sup> Et plus fréquemment dans au moins un des groupes de traitement actif que dans le groupe placebo.

EISCT : événement indésirable survenu en cours de traitement; ESZ : eszopiclone

Terminologie COSTART (*Coding Symbols for Thesaurus of Adverse Reaction Terms*), population en intention de traiter.

### Effets indésirables survenus en cours de traitement dans les essais cliniques contrôlés par placebo avec périodes d'administration allant jusqu'à 6 mois chez des adultes non âgés

Les types d'effets indésirables signalés ont été semblables à ceux observés au cours de l'essai de 6 semaines mené chez la même population. Les autres effets indésirables signalés plus fréquemment avec l'eszopiclone qu'avec le placebo comprenaient les nausées (7,4 % vs 5,2 %) et la pharyngite (8,1 % vs 4,4 %).

### Effets indésirables survenus en cours de traitement chez des patients présentant des affections médicales concomitantes

Dans 2 études cliniques d'une durée de 8 semaines au cours desquelles l'eszopiclone a été administrée en association avec un inhibiteur sélectif du recaptage de la sérotonine (ISRS) chez des adultes non âgés souffrant d'un trouble dépressif majeur ou d'un trouble d'anxiété généralisée, la fréquence des effets indésirables a été généralement semblable dans le groupe placebo et le groupe eszopiclone. Les effets indésirables signalés plus fréquemment dans le groupe eszopiclone que dans le groupe placebo comprenaient les suivants : asthénie (7,5 % vs 5,1 %), sécheresse buccale (12,6 % vs 9,2 %), somnolence (11,5 % vs 8,7 %), étourdissements (7,5 % vs 4,0 %), pharyngite (5,9 % vs 3,7 %) et dysgueusie (23,4 % vs 2,3 %), respectivement.

Dans une étude d'une durée de 4 semaines portant sur des adultes non âgés souffrant d'insomnie et de polyarthrite rhumatoïde (PR), les effets indésirables signalés ont été généralement semblables à ceux signalés dans les études de 4 à 6 semaines menées chez des adultes non âgés, exception faite de l'asthénie (6,5 % et 1,3 %), de la pharyngite (5,2 % et 0 %) et de la PR (18,2 % et 9,2 %; considérée comme un effet indésirable dans cet essai), lesquelles ont été plus fréquentes chez les sujets recevant l'eszopiclone à 3 mg que chez ceux recevant le placebo. Le traitement par l'eszopiclone à 3 mg n'a entraîné aucune aggravation de la PR sous-jacente chez ces sujets.

### 8.3 Effets indésirables peu fréquents observés au cours des études cliniques

Les réactions peuvent être classées par système organique et sont énumérées ci-dessous par ordre de fréquence décroissante selon les définitions suivantes : les effets indésirables **fréquents** sont ceux qui se sont produits une fois ou plus chez au moins 1 patient sur 100; les effets **peu fréquents** sont ceux qui se sont produits chez moins de 1 patient sur 100, mais chez au moins 1 patient sur 1 000; les effets **rare**s sont ceux qui se sont produits chez moins de 1 patient sur 1 000. Les effets spécifiques à l'un ou l'autre sexe sont classés selon leur fréquence chez l'un ou l'autre sexe.

Organisme entier : **Fréquents** : douleur thoracique; **Peu fréquents** : réaction allergique, cellulite, œdème du visage, fièvre, halitose, coup de chaleur, hernie, malaise, raideur de la nuque, photosensibilité.

Appareil cardiovasculaire : **Fréquents** : migraines; **Peu fréquents** : hypertension; **Rares** : thrombophlébite.

Appareil digestif : **Peu fréquents** : anorexie, cholélithiase, augmentation de l'appétit, méléna, ulcères buccaux, soif, stomatite ulcéreuse; **Rares** : colite, dysphagie, gastrite, hépatite, hépatomégalie, lésions hépatiques, ulcère gastrique, stomatite, œdème de la langue, hémorragie rectale.

Système sanguin et lymphatique : **Peu fréquents** : anémie, lymphadénopathie.

Métabolisme et nutrition : **Fréquents** : œdème périphérique; **Peu fréquents** : hypercholestérolémie, prise de poids, perte de poids; **Rares** : déshydratation, goutte, hyperlipidémie, hypokaliémie.

Système musculosquelettique : **Peu fréquents** : arthrite, bursite, trouble articulaire (principalement enflure, raideur et douleur), crampes dans les jambes, myasthénie, secousses musculaires; **Rares** : arthrose, myopathie.

Système nerveux : **Peu fréquents** : agitation, apathie, ataxie, labilité émotionnelle, hostilité, hypertonie, hypesthésie, incoordination, insomnie, trouble de mémoire, névrose, nystagmus, paresthésies, diminution des réflexes, pensée anormale (principalement difficultés à se concentrer), vertiges; **Rares** : démarche anormale, euphorie, hyperesthésies, hypokinésie, névrite, neuropathie, stupeur, tremblements.

Appareil respiratoire : **Peu fréquents** : asthme, bronchite, dyspnée, épistaxis, hoquet, laryngite.

Peau et annexes cutanées : **Peu fréquents** : acné, alopécie, dermatite de contact, sécheresse cutanée, eczéma, décoloration de la peau, transpiration, urticaire; **Rares** : érythème polymorphe, furonculose, herpès zoster, hirsutisme, éruption maculopapuleuse, éruption vésiculobulleuse.

Organes des sens : **Peu fréquents** : conjonctivite, sécheresse oculaire, otalgie, otite externe, otite moyenne, acouphènes, trouble vestibulaire; **Rares** : hyperacousie, iritis, mydriase, photophobie, ptose.

Appareil urogénital : **Peu fréquents** : aménorrhée, engorgement mammaire, augmentation du volume des seins, néoplasme mammaire, douleur mammaire, cystite, dysurie, lactation, hématurie, calcul rénal, douleur rénale, mastite, ménorragie, métrorragie, pollakiurie, incontinence urinaire, hémorragie utérine, hémorragie vaginale, vaginite; **Rares** : oligurie, pyélonéphrite, urétrite.

## **Études examinant les préoccupations relatives à l'innocuité des agents sédatifs/hypnotiques**

### **Effets résiduels survenant le lendemain**

Dans une étude à double insu menée chez 91 adultes en bonne santé âgés de 25 à 40 ans, les effets des comprimés d'eszopiclone à 3 mg sur la fonction psychomotrice ont été évalués entre 7,5 et 11,5 heures suivant l'administration de la dose, le lendemain matin. Les mesures comprenaient des tests de la coordination psychomotrice corrélant avec la capacité de maintenir un véhicule à moteur dans une même voie de circulation, des tests de la mémoire de travail, ainsi qu'un test de perception subjective de la sédation et de la coordination. Comparativement au placebo, la prise de comprimés d'eszopiclone à 3 mg a été associée à des déficits psychomoteurs et des troubles de la mémoire le lendemain matin, lesquels ont été de plus grande intensité 7,5 heures après la dose, bien que tout de même présents et potentiellement significatifs sur le plan clinique 11,5 heures après la dose. La perception subjective de la sédation et de la coordination associée à la prise de comprimés d'eszopiclone à 3 mg ne s'est pas révélée systématiquement différente de celle liée au placebo, même si les sujets présentaient objectivement des altérations.

Dans une étude de 6 semaines visant à évaluer le traitement au moyen de comprimés d'eszopiclone administrés la nuit à des adultes, des troubles de confusion ont été signalés chez 3 % des patients recevant des comprimés d'eszopiclone dosés à 3 mg comparativement à 0 % des sujets recevant le placebo. Dans la même étude, des troubles de la mémoire ont été signalés chez 1 % des patients recevant des comprimés d'eszopiclone dosés à 2 mg ou à 3 mg, comparativement à 0 % des sujets recevant le placebo.

Dans un essai contrôlé par placebo et à double insu d'une durée de 6 mois visant à évaluer le traitement au moyen de comprimés d'eszopiclone dosés à 3 mg administrés la nuit, des troubles de mémoire ont été signalés chez 1,3 % (8/593) des sujets recevant des comprimés d'eszopiclone dosés à 3 mg comparativement à 0 % (0/195) des sujets recevant le placebo.

Dans une étude de 2 semaines visant à évaluer 264 personnes âgées insomniaques, 1,5 % des patients traités par M-ESZOPICLONE à 2 mg ont signalé des troubles de mémoire, comparativement à 0 % des sujets traités par le placebo. Dans une autre étude de 2 semaines visant à évaluer 231 personnes âgées insomniaques, 2,5 % des patients traités par M-ESZOPICLONE à 2 mg ont signalé un état confusionnel, comparativement à 0 % des sujets traités par le placebo.

### **Effets liés au sevrage**

Dans une étude contrôlée par placebo et à double insu d'une durée de 6 mois visant à évaluer évaluant l'eszopiclone à 3 mg administré la nuit, les taux d'anxiété rapportés en tant qu'effet indésirable ont été de 2,1 % dans le groupe placebo et de 3,7 % dans le groupe eszopiclone. Dans une étude de 6 semaines menée chez des adultes et portant sur l'administration du médicament la nuit, 0 %, 2,9 % et 1,0 % des sujets des groupes placebo, eszopiclone à 2 mg et eszopiclone à 3 mg, respectivement, ont signalé des troubles d'anxiété rapportés comme événement indésirable. Dans cette étude, le placebo était administré à simple insu les nuits 45 et 46, ainsi que les premier et deuxième jours suivant l'arrêt du médicament à l'étude. Des effets indésirables d'apparition nouvelle ont été documentés durant la période de sevrage, à partir du jour 45 et jusqu'au jour 14 suivant l'arrêt du traitement. Au cours de cette période de sevrage, 105 sujets parmi ceux ayant déjà pris des comprimés d'eszopiclone à 3 mg pendant 44 nuits ont signalé de manière spontanée des troubles d'anxiété (1 %), des rêves anormaux (1,9 %), des hyperesthésies (1 %) et des névroses (1 %), tandis qu'aucun des 99 sujets ayant précédemment reçu le placebo n'a signalé l'un ou l'autre de ces effets indésirables au cours de la période de sevrage.

### **Insomnie de rebond**

Les hypnotiques à courte durée d'action et à action intermédiaire sont connus pour entraîner une insomnie de rebond, que l'on définit comme une aggravation temporaire liée à la dose des paramètres du sommeil par rapport au départ suivant l'arrêt du traitement. Une étude de 6 semaines menée chez des adultes a évalué de manière objective l'insomnie de rebond liée à la prise de comprimés d'eszopiclone les 2 premières nuits suivant l'arrêt du traitement (nuits 45 et 46) après 44 nuits de traitement actif au moyen d'une dose de 2 mg ou de 3 mg. Dans le groupe recevant l'eszopiclone à 2 mg, une augmentation significative de la durée d'éveil après l'endormissement (DÉAE) et une diminution de l'efficacité du sommeil ont été observées par rapport au départ, les deux se produisant uniquement la première nuit suivant l'arrêt du traitement. Aucun changement par rapport au départ n'a été noté dans le groupe recevant l'eszopiclone en comprimés de 3 mg la première nuit. On a également comparé les changements par rapport au départ entre les comprimés d'eszopiclone et le placebo. La première nuit suivant l'arrêt de l'eszopiclone en comprimés de 2 mg, la latence avant le sommeil (LAS) et la DÉAE ont augmenté de manière significative, tandis que l'efficacité du sommeil a diminué; aucune différence significative n'a cependant été notée la deuxième nuit. La première nuit suivant l'arrêt du traitement par eszopiclone en comprimés dosés à 3 mg, l'efficacité du sommeil a significativement diminué. Aucune autre différence par rapport au placebo quant à tous les autres paramètres du sommeil n'a

été notée la première ou la deuxième nuit suivant l'arrêt du traitement. Avec les deux doses, l'effet survenu à l'arrêt du traitement était léger, présentait les mêmes caractéristiques du retour des symptômes de l'insomnie chronique et semblait se résoudre la deuxième nuit suivant l'arrêt du traitement au moyen de comprimés d'eszopiclone.

#### 8.4 Effets indésirables observés après la commercialisation

Outre les effets indésirables observés durant les essais cliniques, un cas de dysosmie (dysfonction olfactive caractérisée par une distorsion du sens de l'odorat) a été signalé avec la prise de comprimés d'eszopiclone après la commercialisation du produit. Comme cet effet a été rapporté de manière spontanée au sein d'une population dont la taille est inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

**Lésions, intoxications et complications d'interventions :** Des cas de chute et de fracture attribuables à des réactions indésirables comme la sédation, les étourdissements et l'ataxie ont été signalés chez des personnes faisant usage de benzodiazépines ou d'autres sédatifs-hypnotiques, tels que l'eszopiclone en comprimés. Le risque augmente chez les personnes qui prennent des sédatifs en concomitance (y compris des boissons alcoolisées), ainsi que chez les personnes âgées ou affaiblies.

**Dépendance/sevrage :** Une dépendance physique et des symptômes de sevrage après l'interruption du traitement ont été observés avec des benzodiazépines ou d'autres agents sédatifs-hypnotiques, comme l'eszopiclone en comprimés. Des symptômes graves et potentiellement mortels ont été signalés (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Toxicomanie, abus et mauvais usage](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Dépendance/tolérance](#)).

### 9 INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

#### 9.1 Interactions médicamenteuses graves

##### Interactions médicamenteuses graves

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

- Ne prescrire une utilisation concomitante de ces agents qu'aux patients qui n'ont aucune autre option thérapeutique.
- Limiter la dose et la durée du traitement au minimum nécessaire.
- Surveiller les signes et les symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez ces patients. (voir [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Généralités, Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

#### 9.2 Aperçu des interactions médicamenteuses

Comme l'eszopiclone est métabolisée par déméthylation et oxydation par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2E1, des interactions peuvent survenir avec d'autres médicaments métabolisés par ces mêmes enzymes. L'exposition à l'eszopiclone a augmenté avec l'administration concomitante de kétoconazole, un puissant inhibiteur du CYP3A4 (voir également le tableau 4). Les autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 devraient également se comporter de la même manière.

L'utilisation concomitante d'alcool et d'autres déprimeurs du SNC pourrait accroître les effets sédatifs de l'eszopiclone.

### 9.3 Interactions médicament-comportement

#### Alcool

La prise concomitante de ce médicament avec de l'alcool n'est pas recommandée (voir [3 ENCADRÉ « MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, COMPORTEMENTS SOMNAMBULIQUES COMPLEXES »](#)). En cas d'administration concomitante avec de l'alcool, M-ESZOPICLONE peut produire des effets déprimeurs additifs sur le SNC.

### 9.4 Interactions médicament-médicament

#### Dépresseurs du SNC

M-ESZOPICLONE peut produire des effets déprimeurs additifs sur le SNC en cas d'administration concomitante avec des antihistaminiques, des anticonvulsivants, des analgésiques narcotiques, des anesthésiques ou des psychotropes comme des antipsychotiques (neuroleptiques), des hypnotiques, des anxiolytiques ou des sédatifs et des antidépresseurs susceptibles d'entraîner une dépression du SNC. L'utilisation d'analgésiques narcotiques peut également favoriser l'euphorie, ce qui entraîne une hausse de la dépendance psychologique.

#### Opiïdes

En raison de l'effet déprimeur additif sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC, y compris M-ESZOPICLONE, et d'opioïdes augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de mort. Ne prescrire l'utilisation concomitante de ces agents qu'aux patients pour lesquels il n'existe pas d'autres options thérapeutiques adéquates. Il faut restreindre les doses et les durées d'utilisation concomitante des benzodiazépines et des opioïdes au minimum requis. Il faut surveiller la présence de signes et de symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez les patients (voir [3 ENCADRÉ SUR LES MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES, Risques liés à l'utilisation concomitante d'opioïdes](#), [7 MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Utilisation concomitante d'opioïdes](#)).

Tableau 4 – Interactions médicament-médicaments établies ou potentielles

Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Éthanol	EC	Un effet additif sur la psychomotricité a été observé avec l'administration concomitante d'eszopiclone et d'éthanol à 0,70 g/kg jusqu'à 4 heures suivant l'administration de l'éthanol.	La prudence s'impose lorsque l'eszopiclone en comprimés est administrée avec de l'éthanol (voir <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations et états pathologiques particuliers, Utilisation avec des déprimeurs du SNC</a> ).
Paroxétine	EC	L'administration concomitante de doses uniques d'eszopiclone à 3 mg et de paroxétine à 20 mg par jour pendant 7 jours n'a entraîné aucune interaction pharmacocinétique ou pharmacodynamique.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque les comprimés d'eszopiclone sont administrés avec la paroxétine.

Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Lorazépam	EC	L'administration concomitante de doses uniques d'eszopiclone et de lorazépam n'a pas entraîné d'effet cliniquement pertinent sur les paramètres pharmacodynamiques ou pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque les comprimés d'eszopiclone sont administrés avec le lorazépam (voir également <a href="#">4 POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations et états pathologiques particuliers, Utilisation avec des dépresseurs du SNC</a> ).
Olanzapine	EC	L'administration concomitante d'eszopiclone à 3 mg et d'olanzapine à 10 mg a été associée à une diminution des scores DSST ( <i>Digit Symbol Substitution Test</i> ). L'interaction était de nature pharmacodynamique; il n'y a eu aucune altération des paramètres pharmacocinétiques de l'un ou l'autre médicament.	Une réduction de la dose est nécessaire lorsque l'eszopiclone est administrée en concomitance avec des agents connus pour entraîner des effets dépresseurs sur le SNC.
Kétoconazole	EC	L'ASC de l'eszopiclone a augmenté par un facteur de 2,2 avec l'administration concomitante de kétoconazole à 400 mg par jour pendant 5 jours. La concentration maximale ( $C_{max}$ ) et la demi-vie ( $t_{1/2}$ ) ont augmenté par un facteur de 1,4 et 1,3, respectivement (voir <a href="#">10.3 Pharmacocinétique</a> ).	Une réduction de la dose peut être justifiée chez les patients qui prennent des comprimés d'eszopiclone en concomitance avec le kétoconazole ou d'autres inhibiteurs puissants du CYP3A4. La dose ne doit pas dépasser 2 mg.
Rifampicine	EC	L'exposition à la zopiclone racémique a diminué de 80 % avec l'utilisation concomitante de la rifampicine.	Un effet semblable est à prévoir avec l'eszopiclone.
Digoxine	EC	Une dose unique d'eszopiclone à 3 mg n'a entraîné aucune altération des paramètres pharmacocinétiques de la digoxine mesurés à l'état d'équilibre suivant l'administration d'une dose de 0,5 mg deux fois par jour la première journée suivie d'une dose de 0,25 mg par jour les 6 jours suivants.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque les comprimés d'eszopiclone sont administrés avec la digoxine.
Warfarine	EC	L'eszopiclone à 3 mg administrée quotidiennement pendant 5 jours n'a entraîné aucune altération des paramètres pharmacocinétiques de la (R)- ou de la (S)-warfarine ni modification du profil pharmacodynamique de la warfarine après une dose orale unique de 25 mg de warfarine.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque les comprimés d'eszopiclone sont administrés avec la warfarine.

Nom du médicament	Réf.	Effet	Commentaire clinique
Warfarine	EC	L'eszopiclone à 3 mg administrée quotidiennement pendant 5 jours n'a entraîné aucune altération des paramètres pharmacocinétiques de la (R)- ou de la (S)-warfarine ni modification du profil pharmacodynamique de la warfarine après une dose orale unique de 25 mg de warfarine.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire lorsque les comprimés d'eszopiclone sont administrés avec la warfarine.

Légende : EC : essai clinique

Chez les patients qui présentent des troubles de l'humeur, l'administration concomitante d'eszopiclone et de fluoxétine ou d'escitalopram n'a pas eu d'incidence négative sur les effets pharmacodynamiques de l'eszopiclone ni ceux de ces antidépresseurs.

### 9.5 Interactions médicament-aliment

L'administration concomitante de M-ESZOPICLONE avec ou immédiatement après un repas riche en matières grasses réduit la vitesse de son absorption. Par conséquent, les effets de M-ESZOPICLONE sur l'endormissement peuvent être légèrement réduits lorsque le produit est pris avec ou immédiatement après un repas lourd ou riche en matières grasses (voir [10 PHARMACOLOGIE CLINIQUE](#)).

### 9.6 Interactions médicament-plante médicinale

Aucune interaction avec des produits à base de plantes médicinales n'a été établie.

### 9.7 Interactions médicament-examens 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

M-ESZOPICLONE est un agent hypnotique non benzodiazépinique, qui est un dérivé pyrrolopyrazine de la classe des cyclopyrrolones, ayant une structure chimique non liée aux imidazopyridines pyrazolopyrimidines, aux benzodiazépines ou aux barbituriques. Les effets de l'eszopiclone sont dus à la modulation des complexes macromoléculaires acide gamma-aminobutyrique (GABA)-A-récepteur, renfermant les sous-unités alpha-1, alpha-2, alpha-3 et alpha-5. La conductance du chlorure évoquée par la GABA est accrue, ce qui entraîne une hyperpolarisation neuronale, inhibant ainsi la transmission neuronale et causant le sommeil. Comparativement à la zopiclone racémique dont les effets sont médiés principalement par la sous-unité  $\alpha 1$ , les effets de l'eszopiclone sont principalement médiés par les sous-unités alpha-2 et alpha-3 de la GABA<sub>A</sub>.

### 10.2 Pharmacodynamie

**Insomnie transitoire :** Dans un modèle d'une nuit unique d'insomnie transitoire utilisé chez des volontaires adultes en bonne santé, une dose d'eszopiclone en comprimés de 3 mg s'est révélée supérieure au placebo selon les mesures de l'endormissement et de maintien du sommeil utilisant la polysomnographie (instrument objectif). En outre, les scores autosignalés de qualité et de profondeur du sommeil se sont révélés significativement supérieurs avec les comprimés

d'eszopiclone comparativement au placebo, tandis que des différences statistiquement significatives à l'égard de plusieurs paramètres de l'architecture du sommeil ont été observées entre les traitements.

**Risque d'abus** : Dans le cadre d'une étude évaluant le risque d'abus chez des individus ayant des antécédents connus d'abus de benzodiazépines, l'eszopiclone à des doses de 6 et 12 mg a provoqué des effets euphoriques semblables à ceux du diazépam à 20 mg. Dans cette étude, à des doses au moins 2 fois supérieures aux doses maximales recommandées, une augmentation liée à la dose des cas signalés d'amnésie et d'hallucinations a été observée avec les comprimés d'eszopiclone et le diazépam.

**Tolérance** : Dans les études cliniques sur les comprimés d'eszopiclone, aucune tolérance à l'un des paramètres médians des mesures du sommeil n'a été observée pendant des périodes de traitement allant jusqu'à 12 mois. L'apparition d'une tolérance chez certains patients ne peut être exclue.

### 10.3 Pharmacocinétique

**Tableau 5 – Paramètres pharmacocinétiques à l'état d'équilibre de l'eszopiclone chez des volontaires en bonne santé**

	$C_{max}$ (ng / mL)	$t_{1/2}$ (h)	ASC <sub>0-4</sub>	$t_{max}$ (h)
Eszopiclone				
<b>3 mg</b>	26,18 ± 6,56	7,03 ± 4,00	191,07 ± 60,88	1,13 ± 0,48

**Absorption** : L'eszopiclone est rapidement absorbée avec un délai d'environ 1 heure avant l'obtention de sa concentration maximale ( $t_{max}$ ) et une demi-vie d'élimination terminale ( $t_{1/2}$ ) d'environ 7 heures.

Chez les adultes en bonne santé, les comprimés d'eszopiclone ne montrent aucune accumulation avec une administration unique quotidienne et leur exposition est proportionnelle à la dose dans l'intervalle des doses de 1 à 6 mg.

Chez les adultes en bonne santé, l'administration de l'eszopiclone après un repas riche en matières grasses n'a causé aucun changement dans l'ASC, mais a entraîné une réduction de 21 % de la  $C_{max}$  moyenne et a retardé la  $t_{max}$  d'environ 1 heure. La demi-vie est demeurée inchangée. Les effets des comprimés d'eszopiclone sur l'endormissement pourraient être légèrement réduits s'ils sont pris avec ou immédiatement après un repas lourd ou riche en matières grasses.

L'eszopiclone a été rapidement absorbée après son administration orale, la  $t_{max}$  se produisant 1 heure après la prise de la dose chez les sujets en bonne santé.

Le profil des concentrations plasmatiques de l'eszopiclone était caractérisé par un déclin bi-exponentiel avec une  $t_{1/2}$  d'élimination terminale apparente d'environ 7 heures. L'eszopiclone a montré des paramètres pharmacocinétiques proportionnels à la dose dans l'intervalle des doses de 1 à 6 mg administrées une fois par jour. Aucune accumulation de l'eszopiclone n'a été observée après 7 jours d'administration unique quotidienne du médicament.

Le profil pharmacocinétique à l'état d'équilibre de l'eszopiclone suivant plusieurs administrations quotidiennes de la dose de 3 mg de l'eszopiclone chez des sujets âgés en bonne santé a montré une augmentation de l'ASC et de l'exposition de 41 % et 56 %, respectivement, chez les personnes âgées comparativement aux sujets non âgés. La  $t_{1/2}$  était prolongée d'environ 2,5 heures chez les personnes âgées. Une diminution de la dose de l'eszopiclone à 2 mg est recommandée chez les personnes âgées.

L'effet d'un repas riche en matières grasses sur les paramètres pharmacocinétiques de doses

uniques d'eszopiclone a été examiné et aucun effet sur l'ASC n'a été observé. Une diminution des concentrations plasmatiques maximales de l'eszopiclone est cependant notée avec la prise de nourriture (diminution de 21 à 39 % de la  $C_{max}$ ). En présence d'aliments, la vitesse d'absorption de l'eszopiclone ( $t_{max}$ ) a été réduite, le temps d'absorption étant prolongé de 1,0 à 1,5 heure.

Les paramètres pharmacocinétiques de la dose de 2 mg ont été évalués chez des sujets présentant une hépatopathie légère, modérée et grave comparativement à des volontaires en bonne santé. La  $C_{max}$  de l'eszopiclone a diminué de 13 %, 29 % et 25 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère, modérée et grave, respectivement. L'ASC<sub>(0-dern.)</sub> est demeurée inchangée chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique légère ou modérée; cependant, l'exposition générale a augmenté de 74 % chez les sujets atteints d'insuffisance hépatique grave. Aucun ajustement de la dose n'est requis chez les patients présentant une insuffisance rénale légère ou modérée. La dose ne doit pas dépasser 2 mg chez les patients non âgés atteints d'insuffisance hépatique grave.

L'administration concomitante de multiples doses quotidiennes d'eszopiclone à 3 mg et de kétoconazole à 400 mg a entraîné une augmentation de 125 % de l'ASC<sub>(0-dern.)</sub> et une augmentation de 43 % de la  $C_{max}$  de l'eszopiclone et a prolongé sa  $t_{1/2}$  de 2,2 heures. La vitesse d'absorption est demeurée inchangée, ce qui tend à indiquer que l'augmentation de l'exposition provient de l'inhibition du CYP3A4 plutôt que d'une interaction liée à l'absorption. Une diminution de la dose d'eszopiclone à 2 mg est recommandée en cas d'administration concomitante de kétoconazole ou de composés qui inhibent de manière semblable le CYP3A4.

**Distribution :** L'eszopiclone se lie faiblement (52 à 59 %) aux protéines plasmatiques. Par conséquent, l'élimination de l'eszopiclone est peu susceptible d'être touchée par les interactions médicament-médicament causées par les liaisons aux protéines. Le rapport des concentrations sanguine et plasmatique de l'eszopiclone est inférieur à un, ce qui indique une absence de captage sélectif par les globules rouges.

La liaison *in vitro* de l'eszopiclone aux protéines dans le plasma humain était de 52 à 59 % dans l'intervalle des concentrations de 5 à 500 ng/mL de la [<sup>14</sup>C]-eszopiclone. La liaison non spécifique de l'eszopiclone était inférieure à 5 % aux concentrations de 1 000 ng/mL ou moins. La liaison relativement faible aux protéines plasmatiques tend à indiquer que la réduction des concentrations de l'albumine typiquement observées en présence d'hépatopathie et de néphropathies graves devrait entraîner un changement négligeable dans les concentrations de l'eszopiclone libre. La zopiclone racémique a montré une distribution étendue, avec un volume absolu de distribution d'environ 90 L. L'eszopiclone devrait en principe présenter des propriétés de distribution semblables. Une fraction libre relativement élevée (52 à 59 % de l'eszopiclone liée aux protéines plasmatiques chez les sujets en bonne santé) concordait également avec un grand volume de distribution.

**Métabolisme :** À la suite d'une administration orale, l'eszopiclone est largement métabolisée par oxydation et déméthylation. Les principaux métabolites plasmatiques sont la (S)-zopiclone-N-oxyde, qui ne montre aucune liaison significative avec les récepteurs de l'eszopiclone, et la (S)-N-desméthyl-zopiclone, qui se lie aux récepteurs GABA avec beaucoup moins de puissance que l'eszopiclone. Des études *in vitro* ont montré que les enzymes CYP3A4 et CYP2E1 participent au métabolisme de l'eszopiclone. L'eszopiclone n'a montré aucun signe potentiel d'inhibition des isoenzymes CYP450 1A2, 2A6, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 dans les hépatocytes humains cryopréservés. Chez les humains, l'administration concomitante avec le kétoconazole a entraîné une augmentation de l'exposition à l'eszopiclone. Les inducteurs puissants du CYP3A4 devraient en principe réduire l'exposition générale à l'eszopiclone.

La capacité des différentes isoformes du CYP450 à métaboliser l'eszopiclone a été déterminée par une incubation de l'eszopiclone et des microsomes de foie humain en présence ou en l'absence d'inhibiteurs sélectifs des isoformes du CYP450. La vitesse d'élimination de l'eszopiclone (10, 100

et 200 mcM) a diminué de 63 à 74 % dans les microsomes de foie humain préincubés avec l'inhibiteur du CYP2E1 4-méthylpyrazole. En présence de kétoconazole, un inhibiteur standard du CYP3A4, la vitesse d'élimination de l'eszopiclone a diminué de 44 à 72 % comparativement au traitement témoin (en 30 minutes). Aucun déclin significatif de l'élimination de l'eszopiclone n'a été observé dans les microsomes de foie humain préincubés avec les autres inhibiteurs des isoformes du cytochrome. Cela indique que le métabolisme de l'eszopiclone est catalysé par le CYP3A4 et le CYP2E1.

La capacité de l'eszopiclone à inhiber les isoformes du CYP450 dans le foie humain a été déterminée au moyen d'hépatocytes humains cryopréservés en présence et en l'absence de substrats de référence standards. L'eszopiclone n'a entraîné aucune inhibition du métabolisme des substrats spécifiques des isoformes 1A2, 2A6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1 et 3A4 du CYP450 dans les hépatocytes humains à des concentrations allant jusqu'à 100 mcM. Cela montre que l'eszopiclone n'est pas un inhibiteur du CYP450.

Les résultats d'études réalisées *in vivo* indiquent que l'eszopiclone est métabolisée par les isoenzymes CYP3A4 et CYP2E1 en deux métabolites primaires, à savoir la (S)-desméthylzopiclone et la zopiclone N-oxyde. Ces métabolites n'ont montré aucune activité inductrice de sommeil significative dans les modèles précliniques.

**Excrétion :** Après une administration orale, l'eszopiclone est éliminée avec une  $t_{1/2}$  moyenne d'environ 7 heures. Jusqu'à 75 % d'une dose orale de zopiclone racémique sont excrétés dans les urines, principalement sous forme de métabolites. Un profil d'excrétion semblable est à prévoir avec l'eszopiclone, qui est l'isomère S de la zopiclone racémique. Moins de 10 % de la dose orale de l'eszopiclone sont excrétés dans les urines sous sa forme « mère ».

Des études pharmacocinétiques ont démontré que l'excrétion rénale est la principale voie d'élimination de l'eszopiclone et de ses métabolites. Jusqu'à 75 % d'une dose orale de zopiclone racémique sont excrétés dans les urines, principalement sous forme de métabolites. Un profil d'excrétion semblable est à prévoir avec l'eszopiclone. Moins de 10 % de la dose sont excrétés dans les urines sous forme inchangée. La formation et l'élimination des principaux métabolites suivaient une pharmacocinétique linéaire.

### Populations et états pathologiques particuliers

**Personnes âgées :** Comparativement aux adultes non âgés, les sujets de 65 ans et plus ont présenté une exposition (ASC) 41 % plus importante de même qu'une demi-vie d'élimination de l'eszopiclone plus longue ( $t_{1/2}$  d'environ 9 heures). La  $C_{max}$  est demeurée inchangée. Par conséquent, chez les patients âgés, la dose de M-ESZOPICLONE ne doit pas dépasser 2 mg.

**Insuffisance hépatique :** Les paramètres pharmacocinétiques de la dose de 2 mg ont été évalués chez 8 sujets présentant une hépatopathie légère, modérée et grave comparativement à 16 volontaires en bonne santé. L'exposition à l'eszopiclone a doublé et son élimination a été plus lente ( $t_{1/2}$  d'environ 15 heures) chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave comparativement aux volontaires en bonne santé. La  $C_{max}$  et la  $t_{max}$  sont demeurées inchangées. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en présence d'une atteinte hépatique légère ou modérée. Chez les adultes non âgés atteints d'insuffisance hépatique grave, la dose recommandée est de 2 mg. M-ESZOPICLONE est contre-indiqué chez les patients âgés qui présentent une insuffisance hépatique grave.

**Insuffisance rénale :** Les paramètres pharmacocinétiques de l'eszopiclone ont été étudiés chez 24 sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave. Comparativement aux sujets en bonne santé, les patients atteints d'insuffisance rénale grave ont présenté une augmentation de l'exposition (ASC) de 47 %. La dose de M-ESZOPICLONE chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ne doit pas dépasser 2 mg. Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en présence d'une insuffisance rénale légère ou modérée.

## **11 CONSERVATION, STABILITÉ ET MISE AU REBUT**

Conserver à la température ambiante (entre 15 °C et 30 °C). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

## **12 PARTICULARITÉS DE MANIPULATION DU PRODUIT**

Aucune.

## PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

### 13 RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

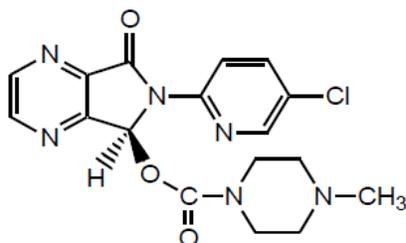
#### Substance pharmaceutique

Nom propre : Eszopiclone

Nom chimique : (+)-(5S)-6-(5-chloropyridine-2-yl)-7-oxo-6,7-dihydro-5H-pyrrolo[3,4-b]pyrazine-5-yl 4-méthylpipérazine-1-carboxylate

Formule moléculaire et masse moléculaire :  $C_{17}H_{17}ClN_6O_3$   
388,81 g/mol

Formule de structure :



Propriétés physicochimiques : L'eszopiclone est un solide cristallin blanc à jaune pâle.

L'eszopiclone est très soluble dans le chlorure de méthylène, soluble dans les acides minéraux dilués, légèrement soluble dans l'alcool et très peu soluble dans l'eau.

L'eszopiclone possède un seul centre chiral ayant une configuration S.

### 14 ÉTUDES CLINIQUES

#### 14.1 Conception de l'essai et caractéristiques démographiques de l'étude

L'effet des comprimés d'eszopiclone sur la latence avant le sommeil et le maintien du sommeil a été étudié dans quatre essais cliniques portant sur un total de 1 441 patients, dont 827 ont reçu l'eszopiclone à 1, 2 ou 3 mg. Deux de ces essais ont été menés chez des patients âgés (n = 523); le troisième, d'une durée de 6 semaines, portait sur des adultes non âgés (n = 308), et le dernier était un essai de 6 mois (n = 828).

Toutes ces études étaient à double insu, à répartition aléatoire et contrôlées par placebo. Les principales mesures de l'efficacité utilisées dans ces études étaient les suivantes :

- latence objective (polysomnographique) avant le sommeil persistant (3 études);
- latence objective avant le sommeil persistant et efficacité objective du sommeil comme coparamètres d'évaluation principaux (1 étude);
- latence subjective du sommeil, mesurée avec un système téléphonique interactif (2 études).

Les mesures secondaires de l'efficacité comprenaient la qualité du sommeil, l'architecture du sommeil, les scores ISI (*Insomnia Severity Index*) totaux, les scores ESS (*Epworth Sleep Scale*) et les mesures de la qualité de vie.

#### 14.2 Résultats de l'étude

Dans l'ensemble, aux doses efficaces habituelles chez les adultes (2 ou 3 mg) et les personnes âgées (1 ou 2 mg), les comprimés d'eszopiclone ont significativement réduit la latence avant le

sommeil et amélioré les mesures du maintien du sommeil (durée d'éveil après l'endormissement [mesure objective] et durée totale du sommeil [mesure subjective]). Chez les adultes non âgés, une dose de 1 mg a été associée à une efficacité variable quant à l'amélioration du délai d'endormissement et des réveils et n'a montré aucune amélioration de la durée totale du sommeil dans aucune étude.

#### Adultes

La première étude a évalué à double insu et par groupes parallèles des adultes souffrant d'insomnie (n = 308) pendant 6 semaines, et visait à comparer les comprimés d'eszopiclone à 2 mg et à 3 mg avec un placebo. Les critères d'évaluation objectifs (polysomnographiques) ont été mesurés pendant 4 semaines. En ce qui a trait au paramètre d'évaluation principal, la latence avant le sommeil persistant (LAS), les doses de 2 mg et de 3 mg se sont révélées supérieures au placebo après 4 semaines. La dose de 3 mg s'est révélée supérieure au placebo quant à la DÉAE.

Dans le cadre d'une étude de 6 mois à double insu et contrôlée par placebo, l'eszopiclone à 3 mg s'est révélée supérieure au placebo sur le plan de la réduction de la latence subjective avant le sommeil après une moyenne de 4 à 6 mois (analyse par paires,  $p < 0,0001$ ). La latence subjective avant le sommeil après une moyenne de 1 à 3 mois, la durée totale du sommeil et la DÉAE ont également montré des améliorations avec l'eszopiclone à 3 mg comparativement au placebo.

#### Personnes âgées

Des sujets âgés (de 65 à 86 ans) souffrant d'insomnie ont été évalués dans deux essais à double insu et à groupes parallèles d'une durée de 2 semaines. Une étude (n = 231) a comparé les effets de l'eszopiclone administrée en comprimés dosés à 1 mg et à 2 mg et ceux du placebo sur diverses mesures subjectives, tandis qu'une autre étude (n = 292) a comparé les effets de la dose de 2 mg à ceux du placebo sur certaines mesures objectives et subjectives. Toutes les doses se sont révélées supérieures au placebo quant aux mesures de la latence d'endormissement. Dans les deux études, le sommeil a été mieux maintenu avec les comprimés d'eszopiclone à 2 mg qu'avec le placebo.

### 14.3 Études de biodisponibilité comparatives

Une étude à double insu, à répartition aléatoire, comportant deux traitements, deux séquences et deux périodes, administrée par voie orale de M-ESZOPICLONE et <sup>Pr</sup>LUNESTA<sup>MD</sup> (eszopiclone) chez 27 sujets masculins adultes en bonne santé. Les produits d'essai et de référence ont été administrés sous forme de doses orales uniques de 1 x 3 mg d'eszopiclone à jeun. Les résultats sont résumés dans le tableau suivant.

**TABLEAU RÉCAPITULATIF DES DONNÉES SUR LA BIODISPONIBILITÉ**

Eszopiclone (1 x 3 mg) Moyenne géométrique Moyenne arithmétique (% de CV)				
Paramètre	Test <sup>1</sup>	Référence <sup>2</sup>	Rapport des moyennes géométriques (%)	90% de Intervalle de confiance
ASC <sub>T</sub> (ng·h/mL)	334,85 339,984 (18,314)	319,47 322,283 (14,081)	104,8	99,9 – 109,9
ASC (ng·h/mL)	374,93 381,979 (20,458)	362,29 367,837 (18,946)	103,5	98,3 – 109,0
C <sub>max</sub> (ng/mL)	49,37 51,147 (28,708)	42,70 43,667 (22,262)	115,6	105,2 – 127,0
t <sub>max</sub> <sup>3</sup>	0,67	1,00		

(h)	(0,33 à 3,00)	(0,50 à 4,00)		
t <sub>1/2</sub> <sup>4</sup>	7,49 (20,62)	7,83 (23,36)		
(h)				

<sup>1</sup> M-ESZOPICLONE (eszopiclone) comprimés à 3 mg, (Mantra Pharma Inc.)

<sup>2</sup> PrLUNESTA<sup>MD</sup> (eszopiclone), comprimés à 3 mg, (Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.)

<sup>3</sup> Exprimé sous forme de valeur médiane (intervalle) seulement.

<sup>4</sup> Exprimée sous forme de moyenne arithmétique (% de CV) seulement.

## 15 MICROBIOLOGIE

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

## 16 TOXICOLOGIE NON CLINIQUE

### Études de toxicité portant sur une seule dose :

Les épreuves de toxicité aiguë ont montré que l'eszopiclone est associée à un faible degré de toxicité aiguë. Les signes de toxicité comprennent les effets attendus pour les agents hypnotiques et étaient comparables d'un produit à l'autre aux doses toxiques évaluées. La marge de sécurité pour une dose orale aiguë est élevée par rapport à la dose clinique quotidienne maximale de l'eszopiclone.

Les résultats des études de toxicité aiguë sont présentés au tableau 6.

**Tableau 6 – Résultats des études de toxicité portant sur une seule dose**

Espèce/ souche	Voie d'administration	Dose (mg/kg)	Dose max. sans effet léta(mg/kg)	Observations notables
Souris/ CD-1	Orale oral	900, 1 200, 1 500	< 900	- La dose létale médiane après une administration orale chez les souris dépasse 900 mg/kg pour l'eszopiclone  - Tous les décès sont survenus dans les 4 jours suivant l'administration orale
Rats/Sprague- Dawley	IV	1, 10, 25, 75, 100, 250	1 M 75 F	- Chez les rats, la dose intraveineuse létale médiane de l'eszopiclone variait de 1 à 10 mg/kg chez les mâles et de 100 à 250 mg/kg chez les femelles  - Tous les décès sont survenus dans l'heure suivant l'administration intraveineuse

### Études de toxicité portant sur des doses répétées :

Des études de toxicité subchronique chez des souris ont montré que l'eszopiclone était bien tolérée à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour administrées pendant 3 mois. Des études de toxicité subchronique chez les rats ont montré que l'eszopiclone était tolérée à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour pendant 28 jours, les décès étant observés aux doses ≥ 200 mg/kg/jour administrées pendant 28 jours. Des études de toxicité subchronique chez les chiens ont montré

que l'eszopiclone était tolérée à des doses de 2 mg/kg/jour (mâles) et de 20 mg/kg/jour (femelles) administrées pendant 28 jours et à des doses de 2,5 mg/kg/jour (mâles) ou de 10 mg/kg/jour (femelles) administrées pendant 3 mois.

Les observations liées au traitement concordaient avec les exagérations des effets pharmacologiques connus de l'eszopiclone et s'avérant entièrement réversibles.

**Tableau 7 – Résultats des études de toxicité portant sur des doses répétées**

Espèce/ souche	Durée de l'étude	Gamme des doses (mg/kg/jour)	Observations notables
Souris/ CD-1	1 et 3 mois	50 à 400  Dose sans effet indésirable observé (DSEIO) : 200 mg/kg/jour	- Exagération des effets pharmacologiques (prostration, démarche instable, respiration laborieuse, posture voûtée, etc.), baisse de la consommation d'aliments et perte de poids  - Aux doses plus élevées ( $\geq 300$ mg/kg/jour), signes d'intolérance, comprenant perte de poids et décès
Rats/ Sprague- Dawley	1, 3 et 18 <sup>a</sup> mois	20 à 300  Dose sans effet indésirable observé (DSEIO) : M < 25 mg/kg/jour  F 100 mg/kg/jour	- Exagération des effets pharmacologiques s'avérant entièrement réversibles : diminution du poids corporel  - <u>Appareil reproducteur</u> : $\geq 50$ mg/kg/jour : diminution du poids des testicules avec effets sur l'épididyme, comprenant œdème, vacuolisation de l'épithélium et débris cellulaires dans la portion luminale, diminution de la concentration et de la motilité des spermatozoïdes, tous entièrement réversibles; des essais cliniques ont confirmé que ces effets ne sont pas pertinents pour les humains
Chiens/ Beagle	1, 3 et 12 <sup>a</sup> mois	2 à 25  Dose sans effet indésirable observé (DSEIO) : M 2,5 mg/kg/jour  F 10 mg/kg/jour	Exagération des effets pharmacologiques s'avérant entièrement réversibles : diminution du poids corporel  - Aux doses plus élevées ( $\geq 10$ mg/kg/jour pendant 3 mois), signes d'intolérance, comprenant effets marqués sur le SNC et décès  - <u>Appareil reproducteur</u> : Changements histopathologiques notés dans l'épididyme (léger spermatocèle et inflammation granulomateuse interstitielle focale, granulomes spermatozoïques); des essais cliniques ont confirmé que ces effets ne sont pas pertinents pour les humains.

<sup>a</sup>Données tirées de l'étude sur la zopiclone racémique (non illustrées)

### Génotoxicité :

L'eszopiclone a montré des résultats positifs aux épreuves d'aberration chromosomique menées sur des souris atteintes de lymphomes et elle a produit une réponse équivoque dans les épreuves d'aberration chromosomique menées sur des cellules ovariennes de hamster chinois. L'eszopiclone ne s'est révélée ni mutagène ni clastogène dans l'épreuve de mutation bactérienne génique d'Ames, dans l'épreuve de synthèse non programmée de l'ADN et dans le test *in vivo* du micronoyau de la moelle osseuse de souris.

Le dérivé (S)-N-desméthyl-zopiclone, un métabolite de l'eszopiclone, a montré des résultats positifs aux épreuves d'aberration chromosomique sur des cellules ovariennes de hamster chinois et de lymphocytes humains. Cependant, ses résultats à l'épreuve de mutation bactérienne d'Ames, au test *in vitro* des adduits à l'ADN après marquage au <sup>32</sup>P et aux tests *in vivo* du micronoyau et d'aberration chromosomique de la moelle osseuse de souris étaient négatifs.

### **Cancérogénicité :**

Dans une étude de carcinogénicité réalisée chez des rats Sprague-Dawley auxquels l'eszopiclone était administrée par gavage oral, aucune augmentation des tumeurs n'a été observée; les concentrations plasmatiques (ASC) de l'eszopiclone à la dose la plus élevée utilisée dans cette étude (16 mg/kg/jour) sont estimées être 80 (femelles) et 20 (mâles) fois supérieures à celles observées chez les humains recevant la DMRH. En revanche, dans une étude de carcinogénicité réalisée chez des rats Sprague-Dawley auxquels la zopiclone racémique était administrée dans les aliments, au cours de laquelle les concentrations plasmatiques de l'eszopiclone obtenues étaient supérieures à celles atteintes dans l'étude ci-dessus sur l'eszopiclone, une augmentation des adénocarcinomes de la glande mammaire chez les femelles et une augmentation des adénomes et des carcinomes des cellules folliculaires de la thyroïde chez les mâles ont été observées à la dose la plus élevée de 100 mg/kg/jour. Les concentrations plasmatiques de l'eszopiclone à cette dose sont estimées être 150 (femelles) et 70 (mâles) fois supérieures à celles observées chez les humains recevant la DMRH. Le mécanisme expliquant l'augmentation des adénocarcinomes mammaires est inconnu. On croit que l'augmentation des tumeurs de la thyroïde est probablement due à l'augmentation des concentrations de la TSH secondaire au métabolisme accru des hormones thyroïdiennes circulantes, un mécanisme qui n'est pas considéré comme pertinent pour les humains.

Dans une étude de carcinogénicité réalisée sur des souris B6C3F1 à qui l'on a administré la zopiclone racémique dans les aliments, une augmentation des carcinomes et des adénocarcinomes pulmonaires chez les femelles et une augmentation des fibromes et des sarcomes de la peau chez les mâles ont été observées à la dose la plus élevée de 100 mg/kg/jour.

Les concentrations plasmatiques de l'eszopiclone à cette dose sont estimées être 8 (femelles) et 20 (mâles) fois supérieures à celles observées chez les humains recevant la DMRH. Les tumeurs de la peau étaient dues à des lésions cutanées induites par un comportement agressif, un mécanisme qui n'est pas pertinent pour les humains. Une étude de carcinogénicité a également été effectuée sur des souris CD-1 auxquelles on a administré l'eszopiclone à des doses allant jusqu'à 100 mg/kg/jour par gavage oral; bien que cette étude n'ait pas atteint la dose maximale tolérée, et n'était donc pas adéquate pour l'évaluation globale du potentiel carcinogène, aucune augmentation des tumeurs pulmonaires ou cutanées n'a été observée aux doses entraînant des concentrations plasmatiques de l'eszopiclone estimées être 90 fois celles observées chez les humains recevant la DMRH, soit environ 12 fois l'exposition observée dans l'étude sur la forme racémique.

L'eszopiclone n'a entraîné aucune augmentation des tumeurs dans les épreuves biologiques réalisées sur des souris transgéniques de souche p53 à des doses orales allant jusqu'à 300 mg/kg/jour.

### **Toxicité pour la reproduction et le développement :**

L'eszopiclone était administrée par gavage oral aux rats mâles à des doses allant jusqu'à 45 mg/kg/jour à partir de 4 semaines avant l'accouplement jusqu'à l'accouplement et aux rates à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour à partir de 2 semaines avant l'accouplement jusqu'au jour 7 de la gestation. Une étude additionnelle a été réalisée au cours de laquelle seules les femelles ont été traitées, avec une dose allant jusqu'à 180 mg/kg/jour. L'eszopiclone a réduit la fertilité (aucune gestation) lorsque les mâles et les femelles ont été traités avec la dose la plus élevée; la dose sans effet chez les deux sexes était de 5 mg/kg (16 fois la DMRH exprimée en mg/m<sup>2</sup>). Les autres effets comprenaient une augmentation des pertes préimplantation (dose sans

effet de 25 mg/kg), des cycles œstraux anormaux (dose sans effet de 25 mg/kg) et une diminution du nombre et de la motilité des spermatozoïdes et une augmentation des spermatozoïdes morphologiquement anormaux (dose sans effet de 5 mg/kg).

L'administration orale d'eszopiclone à des rates (62,5, 125 ou 250 mg/kg/jour) et à des lapines (4, 8 ou 16 mg/kg/jour) gravides tout au long de l'organogenèse n'a montré aucun signe de tératogénicité jusqu'aux doses les plus fortes évaluées. Chez les rats, une réduction du poids des fœtus et une augmentation de l'incidence des variations squelettiques et/ou des retards d'ossification ont été observées avec les doses moyennes et élevées. La dose sans effet nocif observable sur le développement embryofœtal correspond à 200 fois la dose maximale recommandée chez les humains (DMRH) de 3 mg/jour calculée en mg/m<sup>2</sup>. Aucun effet sur le développement embryofœtal n'a été observé chez les lapins; la plus forte dose étudiée était environ 100 fois supérieure à la DMRH exprimée en mg/m<sup>2</sup>.

L'administration orale d'eszopiclone (60, 120 ou 180 mg/kg/jour) à des rates gravides tout au long de leur grossesse et leur période d'allaitement a entraîné une augmentation des pertes post implantation, une diminution du poids postnatal et de la survie des ratons, ainsi qu'une augmentation de la réponse de sursaut des ratons à toutes les doses. La plus faible dose évaluée est environ 200 fois supérieure à la DMRH exprimée en mg/m<sup>2</sup>. L'eszopiclone n'a entraîné aucun effet sur les autres mesures du développement ou la fonction de reproduction chez la progéniture.

L'eszopiclone administrée par gavage oral à des rates et à des lapines gravides pendant la période d'organogenèse n'a montré aucun signe de tératogénicité jusqu'aux doses évaluées les plus élevées (250 et 16 mg/kg/jour chez les rates et les lapines, respectivement; ces doses sont 800 et 100 fois supérieures, respectivement, à la DMRH exprimée en mg/m<sup>2</sup>). Chez les rats, une légère réduction du poids des fœtus ainsi que des signes de retard de développement ont été observés à des doses toxiques pour la mère de 125 et 150 mg/kg/jour, mais pas à la dose de 62,5 mg/kg/jour (200 fois la DMRH exprimée en mg/m<sup>2</sup>).

L'eszopiclone a également été administrée par gavage oral à des rates gravides pendant la gestation et l'allaitement à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour. Une augmentation des pertes post implantation, une diminution du poids postnatal et de la survie des ratons, ainsi qu'une augmentation de la réaction de sursaut de ces derniers ont été observées à toutes les doses; la dose la plus faible évaluée, soit 60 mg/kg/jour, correspond à 200 fois la DMRH exprimée en mg/m<sup>2</sup>.

Ces doses n'ont pas entraîné de toxicité significative chez les mères. L'eszopiclone n'a entraîné aucun effet sur les autres mesures du comportement ou la fonction de reproduction chez la progéniture.

### **Toxicité juvénile :**

Dans les études au cours desquelles l'eszopiclone (2 à 300 mg/kg/jour) a été administrée par voie orale à de jeunes rats (du sevrage à la maturité sexuelle), des troubles du comportement d'origine neurologique (réaction de sursaut altérée à un stimulus auditif) et des effets toxiques sur la reproduction (effets indésirables sur le poids et l'histopathologie des organes reproducteurs mâles) ont été observés à des doses  $\geq$  5 mg/kg/jour. Un retard de la maturation sexuelle a été noté chez les mâles et les femelles aux doses  $\geq$  10 mg/kg/jour. La dose sans effet (2 mg/kg) était associée à des expositions plasmatiques (ASC) pour l'eszopiclone et son métabolite, la (S)-desméthyl-zopiclone [(S)-DMZ], correspondant à environ 2 fois celles observées chez les humains recevant la DMRH (3 mg/jour).

Lorsque l'eszopiclone (doses variant de 1 à 50 mg/kg/jour) a été administrée par voie orale aux jeunes chiens (du sevrage à la maturité sexuelle), une neurotoxicité (convulsions) a été observée à des doses  $\geq$  5 mg/kg/jour. Une hépatotoxicité (élévation des enzymes hépatiques et vacuolisation et dégénérescence hépatocellulaires) et des effets toxiques sur la reproduction (effets indésirables sur le poids et l'histopathologie des organes reproducteurs mâles) ont été observés à des doses

≥ 10 mg/kg/jour. La dose sans effet (1 mg/kg) était associée à des expositions plasmatiques (ASC) pour l'eszopiclone et son métabolite, la (S)-DMZ, correspondant à environ 3 fois et 2 fois, respectivement, les expositions plasmatiques observées chez les humains recevant la DMRH.

## **17 MONOGRAPHIES DE RÉFÉRENCE**

1. PrLUNESTA<sup>MD</sup>, comprimés d'eszopiclone à 1 mg, 2 mg et 3 mg, numéro de contrôle : 284580, monographie du produit, Sumitomo Pharma Canada Inc., 18 avril 2024.

## RENSEIGNEMENTS SUR LE MÉDICAMENT POUR LE PATIENT

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

#### P<sup>r</sup>M-ESZOPICLONE

#### Comprimés d'eszopiclone

Lisez ce qui suit attentivement avant de prendre **M-ESZOPICLONE** et lors de chaque renouvellement de prescription. L'information présentée ici est un résumé et ne couvre pas tout ce qui a trait à ce médicament. Discutez de votre état de santé et de votre traitement avec votre professionnel de la santé et demandez-lui s'il possède de nouveaux renseignements au sujet de **M-ESZOPICLONE**.

#### Mises en garde et précautions importantes

**Toxicomanie, abus et mauvaise utilisation** : Même si vous prenez M-ESZOPICLONE exactement de la manière prescrite, vous courez un risque de toxicomanie, d'abus, de mauvaise utilisation, de dépendance physique et de réactions de sevrage.

L'abus et la mauvaise utilisation peuvent entraîner une surdose et la mort, en particulier si vous le prenez avec :

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

Votre professionnel de la santé doit :

- vous parler des risques associés au traitement par M-ESZOPICLONE ainsi que d'autres options de traitement (y compris non médicamenteuses);
- évaluer votre risque de manifester ces comportements avant de vous prescrire M-ESZOPICLONE;
- surveiller l'apparition de signes et de symptômes de mauvaise utilisation et d'abus pendant votre traitement par M-ESZOPICLONE. Si vous ressentez une envie irrésistible de prendre M-ESZOPICLONE, ou si vous ne l'utilisez pas comme indiqué, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.

Conservez M-ESZOPICLONE dans un endroit sûr afin d'éviter le vol ou une mauvaise utilisation.

**Sevrage** : Si vous cessez soudainement de prendre M-ESZOPICLONE, si vous en réduisez la dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage graves ou mettant votre vie en danger (voir [Autres mises en garde](#)).

- Communiquez toujours avec votre professionnel de la santé avant d'arrêter votre traitement, de réduire votre dose de M-ESZOPICLONE ou de changer de médicament.

**M-ESZOPICLONE avec des opioïdes** : La prise de M-ESZOPICLONE avec des opioïdes peut provoquer les effets suivants :

- somnolence importante;
- diminution de l'état de conscience;
- difficultés respiratoires;

- coma;
- mort.

**Comportements somnambuliques complexes** : La prise de M-ESZOPICLONE peut causer des comportements somnambuliques complexes, y compris marcher en dormant, conduire un véhicule en dormant et participer à d'autres activités sans être totalement éveillé. Ces comportements peuvent causer des blessures graves, y compris le décès. Cessez immédiatement de prendre M-ESZOPICLONE si vous présentez des comportements somnambuliques complexes.

### **Pourquoi utilise-t-on M-ESZOPICLONE?**

M-ESZOPICLONE est utilisé chez les adultes pour le traitement à court terme (ne dépassant généralement pas 7 à 10 jours) de l'insomnie. Il s'agit d'un trouble du sommeil caractérisé par des difficultés à s'endormir ou à rester endormi pendant la nuit, ou par le fait de se réveiller trop tôt le matin. M-ESZOPICLONE ne doit être utilisé que lorsque les effets de l'insomnie perturbent vos activités quotidiennes.

Si vous avez 65 ans ou plus, consultez votre professionnel de la santé avant de commencer un traitement par M-ESZOPICLONE, car M-ESZOPICLONE pourrait ne pas être un traitement efficace pour vous et vous pourriez être plus sensible aux effets secondaires.

### **Comment M-ESZOPICLONE agit-il?**

M-ESZOPICLONE agit en augmentant l'activité d'une substance chimique dans votre cerveau appelée acide gamma-aminobutyrique (GABA). Cela calme le cerveau, ce qui vous aide à vous endormir.

### **Quels sont les ingrédients de M-ESZOPICLONE?**

**Ingrédient médicamenteux** : eszopiclone.

**Ingrédients non médicinaux** : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, FD&C bleu (1 mg et 3 mg), hypromellose, polyéthylène glycol, lactose monohydraté, stéarate de magnésium et triacétine.

### **M-ESZOPICLONE se présente sous la ou les formes pharmaceutiques suivantes :**

Comprimés : 1 mg, 2 mg ou 3 mg

### **N'utilisez pas M-ESZOPICLONE dans les cas suivants :**

- Vous êtes allergique à l'eszopiclone, à la zopiclone ou à l'un des autres ingrédients de **M-ESZOPICLONE** ou des composants du contenant (voir [Quels sont les ingrédients de M-ESZOPICLONE?](#)).
- Vous êtes atteint d'une maladie musculaire appelée myasthénie grave, une maladie au cours de laquelle les muscles se fatiguent facilement et s'affaiblissent.
- Vous êtes atteint de graves problèmes pulmonaires ou respiratoires comme l'apnée du sommeil (un trouble du sommeil qui fait en sorte que vous cessiez de respirer pendant de

courtes périodes durant le sommeil).

- Vous êtes âgé et prenez certains antifongiques ou antibiotiques (par exemple, le kétoconazole) ou vous avez de graves problèmes de foie.
- Vous avez déjà eu des réactions inattendues à d'autres sédatifs, y compris conduire un véhicule, préparer de la nourriture, manger, parler au téléphone ou avoir des relations sexuelles sans être totalement éveillé.

**Consultez votre professionnel de la santé avant d'utiliser M-ESZOPICLONE, afin d'assurer l'utilisation adéquate du médicament et d'aider à éviter les effets secondaires. Informez votre professionnel de la santé de votre état actuel et de vos problèmes de santé, notamment :**

- si vous présentez des signes de dépression ou avez des antécédents de dépression;
- si vous avez ou avez déjà eu des idées suicidaires ou des problèmes de santé mentale ou avez fait des tentatives de suicide;
- si vous avez déjà eu un problème lié à :
  - la consommation de substances, y compris les médicaments prescrits et les drogues illicites, ou
  - l'alcool;
- si vous avez déjà eu des réactions inattendues à des sédatifs, y compris à l'alcool et aux benzodiazépines;
- si vous avez des antécédents de comportement violent;
- si vous avez des problèmes de foie ou de rein;
- si vous avez des problèmes pulmonaires ou respiratoires;
- si vous avez des antécédents personnels ou familiaux de somnambulisme;
- si vous avez des troubles qui altèrent votre sommeil, comme le syndrome des mouvements périodiques des jambes (mouvements involontaires des jambes pendant le sommeil) ou le syndrome des jambes sans repos (envie irrésistible de bouger les jambes, généralement en soirée et pendant la nuit);
- si vous avez déjà fait des crises convulsives ou des convulsions (tremblement violent et incontrôlé du corps, avec ou sans perte de conscience);
- si vous consommez ou prévoyez consommer de l'alcool. Ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez M-ESZOPICLONE;
- si vous prenez d'autres médicaments, incluant des déprimeurs du système nerveux central (qui peuvent ralentir l'activité du cerveau);
- si vous avez 65 ans ou plus;
- si vous êtes intolérant au lactose ou êtes atteint d'une des maladies héréditaires rares suivantes :
  - intolérance au galactose
  - déficit en lactase de Lapp
  - malabsorption du glucose-galactose

Parce que le lactose est un ingrédient non médicinal de M-ESZOPICLONE.

### Autres mises en garde

- **Comportements somnambuliques complexes** : M-ESZOPICLONE peut causer des comportements somnambuliques dangereux comme vous lever sans être entièrement réveillé et vous livrer à des activités sans en être conscient. Vous pourriez n'avoir aucun souvenir de ces activités à votre réveil. Ces comportements inhabituels sont plus susceptibles de se produire si M-ESZOPICLONE est pris avec de l'alcool ou d'autres médicaments qui entraînent de la somnolence, comme les médicaments utilisés pour traiter la dépression ou l'anxiété. Si vous consommez de l'alcool, ne prenez pas M-ESZOPICLONE. Les activités que vous pouvez exercer dans cet état peuvent vous mettre en danger, ainsi que les membres de votre entourage. Ces activités peuvent comprendre conduire un véhicule, quitter son domicile, préparer et manger des aliments, avoir des relations sexuelles et parler au téléphone. Ces comportements peuvent causer des blessures graves, y compris le décès. Vous et vos proches devez surveiller tout type de comportements inhabituels que vous pourriez avoir lorsque vous dormez. Si vous constatez que vous avez eu l'un de ces comportements et que vous n'en avez aucun souvenir, cessez de prendre M-ESZOPICLONE et appelez immédiatement votre professionnel de la santé.
- **Conduite de véhicules et utilisation de machines** : M-ESZOPICLONE peut vous rendre étourdi, somnolent et affecter votre coordination. NE PAS conduire, utiliser des machines, ou entreprendre des activités qui requièrent de la vigilance :
  - si moins de 12 heures se sont écoulées depuis que vous avez pris M-ESZOPICLONE, en particulier si vous êtes âgé ou si vous prenez la dose de 3 mg;
  - si vous n'êtes pas totalement éveillé;
  - jusqu'à ce que vous sachiez comment M-ESZOPICLONE vous affecte;
  - si vous prenez aussi des opioïdes;
  - si vous avez consommé de l'alcool;
  - si vous prenez d'autres médicaments, incluant des dépresseurs du système nerveux central (SNC) [qui peuvent ralentir l'activité du cerveau].
- **Troubles de la mémoire** : M-ESZOPICLONE peut causer un type de perte de mémoire appelé amnésie, caractérisé par des difficultés à se souvenir des événements qui se sont produits récemment, habituellement plusieurs heures après la prise du médicament. Cela ne pose généralement pas problème si vous prenez M-ESZOPICLONE avant de dormir. Toutefois, si vous prenez M-ESZOPICLONE pour vous aider à dormir pendant que vous voyagez, par exemple pendant un vol, vous pourriez vous réveiller avec un trou de mémoire causé par le médicament. C'est ce qu'on appelle l'« amnésie du voyageur » et cela peut poser problème. NE prenez PAS M-ESZOPICLONE lorsque vous ne pouvez pas bénéficier d'une nuit complète de sommeil avant de reprendre vos activités normales (par exemple, lors d'un vol de nuit de moins de 8 heures). Votre organisme a besoin de temps pour éliminer M-ESZOPICLONE de votre système.
- **Sevrage** : Si vous cessez soudainement votre traitement, si vous en réduisez la dose trop rapidement, ou si vous passez à un autre médicament, vous pourriez ressentir des symptômes de sevrage d'intensité légère à grave, ou potentiellement mortels. Certains de ces symptômes de sevrage peuvent durer plusieurs mois après l'interruption de M-ESZOPICLONE.

Votre risque de ressentir des symptômes de sevrage est plus élevé si vous prenez M-ESZOPICLONE pendant une longue période ou à des doses élevées. Cependant, des symptômes peuvent toujours se manifester si vous prenez M-ESZOPICLONE comme indiqué pendant une courte période ou si vous réduisez lentement la dose.

Les symptômes de sevrage ressemblent souvent à l'affection pour laquelle vous êtes traité. Après l'arrêt de votre traitement, il peut être difficile de dire si vous êtes en état de manque ou si votre affection réapparaît (rechute).

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

Les symptômes graves de sevrage comprennent les suivants :

- changement subit et marqué de l'état mental qui peut causer de la confusion, de la désorientation et/ou un déficit d'attention (delirium);
- sentiment d'irréalisme ou d'être déconnecté de la réalité (dissociation);
- sentiment d'irréalisme ou de détachement de ses pensées, de soi ou de son corps (dépersonnalisation);
- voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles (hallucinations);
- sensibilité aux sons et au bruit (hyperacousie);
- convulsions (crises convulsives), dont certaines sont prolongées.

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

Pour réduire vos risques de ressentir des symptômes de sevrage :

- communiquez toujours avec votre professionnel de la santé avant d'arrêter M-ESZOPICLONE, d'en réduire la dose ou de changer de médicament;
- suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé sur la manière de réduire votre dose avec soin et en toute sécurité;
- informez **immédiatement** votre professionnel de la santé si vous ressentez des symptômes inhabituels après avoir modifié ou arrêté votre traitement.
- **Chutes et fractures** : Les benzodiazépines ou d'autres sédatifs-hypnotiques, comme M-ESZOPICLONE, peuvent vous faire sentir somnolent, étourdi et affecter votre équilibre. Cela accroît le risque de chute, pouvant entraîner des fractures ou d'autres blessures liées à la chute, particulièrement si vous :
  - prenez d'autres sédatifs;
  - consommez de l'alcool;
  - êtes une personne âgée;
  - présentez une affection qui cause une faiblesse ou une fragilité.
- **Modifications psychiques et comportementales** : Diverses modifications de la pensée et du comportement peuvent se manifester lorsque vous prenez M-ESZOPICLONE. Ces modifications peuvent comprendre de l'agressivité et une extraversion qui ne semblent pas

cadrer avec la personnalité de la personne, des idées délirantes (changement soudain et marqué de l'état mental comprenant une combinaison de pensées confuses, de désorientation et une baisse de l'attention), de la confusion, des comportements étranges, de l'anxiété, de l'agitation, des hallucinations, un sentiment de ne pas être soi-même, et une aggravation de l'insomnie ou de la dépression pouvant mener à des idées suicidaires. Si vous avez des pensées ou des comportements inhabituels pendant que vous prenez M-ESZOPICLONE, informez-en immédiatement votre professionnel de la santé.

- **Automutilation ou suicide** : Si vous pensez à vous faire du mal ou avez des idées suicidaires, quel que soit le moment, parlez-en à votre professionnel de la santé ou rendez-vous à l'hôpital **immédiatement**.

Vous pourriez trouver utile de dire à un parent ou à un ami proche que vous êtes déprimé ou que vous souffrez d'une autre maladie mentale. Demandez-leur de lire le présent dépliant. Vous pourriez leur demander de vous signaler lorsqu'ils :

- remarquent que votre dépression ou votre maladie mentale semble s'aggraver; ou
  - sont inquiets par les changements dans votre comportement.
- **Grossesse** : Ne prenez pas M-ESZOPICLONE si vous êtes enceinte. M-ESZOPICLONE pourrait nuire à votre enfant à naître (par exemple, malformations congénitales) si vous êtes enceinte. Ce risque est plus élevé pendant le premier trimestre ou les dernières semaines de grossesse. M-ESZOPICLONE peut également causer des effets secondaires et des symptômes de sevrage chez votre bébé après la naissance. Si vous êtes apte à devenir enceinte, souhaitez devenir enceinte ou pensez l'être, vous devez discuter avec votre professionnel de la santé des risques particuliers liés à une grossesse.
  - **Allaitement** : M-ESZOPICLONE est excrété dans le lait maternel. N'allaitiez pas pendant que vous prenez M-ESZOPICLONE. Discutez avec votre professionnel de la santé de la meilleure façon de nourrir votre bébé pendant que vous prenez M-ESZOPICLONE.

**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 médicaments alternatifs.**

#### **Interactions médicamenteuses graves**

**La prise de M-ESZOPICLONE avec des opioïdes peut provoquer les effets suivants :**

- **somnolence importante**
- **difficultés respiratoires**
- **coma**
- **mort**

**Discutez avec votre professionnel de la santé dans les cas suivants :**

- **si vous prenez des opioïdes;**
- **si l'on vous a prescrit un opioïde pendant la prise de M-ESZOPICLONE.**

**Les produits suivants pourraient interagir avec M-ESZOPICLONE :**

- alcool. NE prenez PAS M-ESZOPICLONE si vous consommez de l'alcool;
- autres hypnotiques ou sédatifs utilisés pour aider à dormir;

- antihistaminiques sédatifs utilisés pour traiter les allergies;
- anticonvulsivants utilisés pour prévenir ou traiter les convulsions;
- anesthésiques utilisés pendant les chirurgies;
- médicaments utilisés pour traiter les troubles de santé mentale (antipsychotiques et médicaments psychotropes);
- médicaments utilisés pour traiter les infections fongiques et bactériennes, comme le kétoconazole, l'itraconazole, la rifampicine, la rifampine, l'érythromycine et la clarithromycine;
- ritonavir, utilisé pour traiter le VIH;
- médicaments utilisés pour traiter ou prévenir les convulsions comme la carbamazépine, la phénytoïne et le phénobarbital;
- millepertuis, une plante médicinale.

### **Comment prendre M-ESZOPICLONE?**

- Prenez toujours M-ESZOPICLONE exactement comme votre professionnel de la santé vous l'indique. Ne modifiez pas votre dose sans en parler à votre professionnel de la santé.
- Prenez M-ESZOPICLONE immédiatement avant de vous coucher. Ne prenez pas M-ESZOPICLONE lorsque vous ne pouvez pas bénéficier d'une nuit complète de sommeil avant de reprendre vos activités normales.
- Pour réduire le délai d'endormissement, M-ESZOPICLONE NE doit PAS être pris avec ou immédiatement après un repas.
- Avalez les comprimés M-ESZOPICLONE entiers. Évitez de couper ou d'écraser les comprimés M-ESZOPICLONE.
- Ne consommez pas d'alcool pendant que vous prenez M-ESZOPICLONE.

**N'oubliez pas :** Ce médicament est pour VOUS. Ne le donnez jamais à d'autres personnes. Cela pourrait leur causer du tort même si leurs symptômes sont les mêmes que les vôtres.

### **Dose habituelle :**

- La dose de départ habituelle pour les adultes est de 1 mg.
- Selon votre réponse et votre tolérance à M-ESZOPICLONE, votre âge, vos autres affections médicales et les autres médicaments que vous prenez, votre professionnel de la santé pourrait modifier votre dose. Votre professionnel de la santé s'assurera que la plus faible dose efficace est prescrite.

Votre professionnel de la santé diminuera lentement votre dose et vous indiquera quand arrêter de prendre le médicament. Suivez toujours les instructions de votre professionnel de la santé sur la manière de réduire votre dose avec soin et en toute sécurité pour éviter de ressentir des symptômes de sevrage.

### Surdose :

Si vous pensez que vous ou qu'une personne dont vous vous occupez avez pris trop de M-ESZOPICLONE, contactez immédiatement un professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou votre centre antipoison régional, même en l'absence de symptômes.

### Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, évitez de la prendre au milieu de la nuit. Sautez la dose oubliée et poursuivez avec votre prochaine dose prévue. Ne prenez pas deux doses en même temps.

### Quels sont les effets secondaires qui pourraient être associés à M-ESZOPICLONE ?

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

Effets secondaires possibles :

- chutes et fractures
- goût désagréable dans la bouche, sécheresse buccale
- nausées, vomissements, maux d'estomac
- diarrhée
- changement de l'appétit
- maux de dos
- maux de tête
- somnolence
- étourdissements, vertiges
- trouble de coordination
- diminution du tonus musculaire
- faiblesse anormale ou manque d'énergie
- éruption cutanée, démangeaisons
- nervosité, anxiété
- rêves anormaux

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	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	
<b>RARE</b>			
<b>Comportements somnambuliques complexes :</b> se lever la nuit sans être entièrement réveillé et se livrer à des activités sans en avoir aucun souvenir le lendemain, comme marcher, conduire, préparer ou manger des aliments, parler au téléphone ou avoir des relations			√

<b>Effets secondaires graves et mesures à prendre</b>			
<b>Symptôme / effet</b>	<b>Consultez votre professionnel de la santé</b>		<b>Cessez de prendre le médicament et obtenez de l'aide médicale immédiatement</b>
	<b>Seulement si l'effet est grave</b>	<b>Dans tous les cas</b>	
sexuelles.			
<b>Modifications psychiques et comportementales</b> : excitation, hyperactivité, delirium, aggravation de l'insomnie, agressivité, confusion, agitation, hallucinations, irritabilité, rages, psychoses, comportements violents.	√		
<b>Amnésie (un type de perte de mémoire)</b> : difficulté à se rappeler des événements récents.	√		
<b>PEU COURANT</b>			
<b>Réaction allergique grave</b> : enflure de la langue ou de la gorge, difficultés respiratoires, respiration sifflante soudaine, douleur ou serrement à la poitrine, essoufflement, serrement de la gorge, nausées et vomissements. Les autres réactions allergiques peuvent comprendre des éruptions cutanées, des taches sur la peau ou des démangeaisons cutanées.			√
<b>FRÉQUENCE INCONNUE</b>			
<b>Surdose</b> : somnolence extrême, confusion, troubles de l'élocution, réflexes lents, respiration lente superficielle, coma, perte d'équilibre et de coordination, roulement incontrôlé des yeux et faible tension artérielle.			√
<b>Dépression respiratoire</b> : respiration lente, superficielle ou faible.			√
<b>Automutilation ou suicide</b> : pensées ou actes d'automutilation ou de suicide.			√
<b>Sevrage</b> : <b>Les symptômes graves comprennent les suivants</b> : <b>Delirium</b> : changement subit et marqué de l'état mental qui peut causer de la confusion, de la désorientation et/ou un déficit d'attention. <b>Dissociation</b> : sentiment		√	

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme / effet	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	
d'irréalisme ou d'être déconnecté de la réalité. <b>Dépersonnalisation</b> : sentiment d'irréalisme ou de détachement de ses pensées, de soi ou de son corps. <b>Hallucinations</b> : voir ou entendre des choses qui ne sont pas réelles. <b>Hyperacousie</b> : sensibilité aux sons et au bruit. <b>Convulsions</b> (crises convulsives, dont certaines sont prolongées) : perte de conscience avec tremblements incontrôlables. <b>Autres symptômes</b> : crampes d'estomac; trouble de la mémoire ou de la concentration; diarrhée; se sentir mal à l'aise ou agité; grave anxiété; maux de tête; sensibilité à la lumière, au bruit ou aux contacts physiques; tremblements; vomissements; trouble du sommeil; irritabilité; douleur ou raideur musculaire; sensation de brûlure ou de picotements 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 (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medeffet-canada/declaration-effets-indesirables.html>) pour savoir comment faire une déclaration en ligne, par courriel 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.*

### **Conservation**

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30°C). Garder hors de la portée et de la vue des enfants.

### **Pour en savoir plus sur M-ESZOPICLONE :**

- 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 Santé Canada (<https://www.canada.ca/fr/sante-canada/services/medicaments-produits-sante/medicaments/base-donnees-produits-pharmaceutiques.html>), ou en contactant Mantra Pharma Inc. au [medinfo@mantrapharma.ca](mailto:medinfo@mantrapharma.ca) ou au 1-833-248-7326.

Le présent dépliant a été rédigé par :  
Mantra Pharma Inc.  
1000 rue Du Lux, Suite 201  
Brossard, Quebec  
J4Y 0E3

Dernière révision : 23 août 2024