

MONOGRAPHIE DE PRODUIT
INCLUANT LES RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES
MÉDICAMENTS

Pr **LUNESTA**^{MD}

Comprimés d'eszopiclone, USP

1 mg, 2 mg et 3 mg, Orale

Agent hypnotique

Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.
7025, rue Langer, bureau 301
Mississauga (Ontario)
Canada

Date de préparation :
9 avril 2020

N° de contrôle de la présentation : 231283

LUNESTA est une marque déposée de Sunovion Pharmaceuticals Inc.
© 2016 SUNOVION PHARMACEUTICALS CANADA INC.

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE.....	3
CONTRAINDICTIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	14
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	20
POSOLOGIE ET ADMINISTRATION.....	23
SURDOSAGE.....	24
ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	25
CONSERVATION ET STABILITÉ	27
FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT	27
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	28
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	28
ESSAIS CLINIQUES	29
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	30
TOXICOLOGIE	32
RÉFÉRENCES	36
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS	
.....	37

PrLUNESTA^{MD}
Comprimés d'eszopiclone

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Forme posologique et teneur	Ingrédients non médicinaux
Orale	1 mg, 2 mg et 3 mg	Comprimés : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, phosphate de calcium dibasique dihydraté, silice colloïdale, stéarate de magnésium. Enrobage : Opadry [®] bleu (1 mg seulement), Opadry [®] blanc (2 mg seulement), Opadry [®] bleu (3 mg seulement).

INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE

Les troubles du sommeil peuvent constituer la manifestation apparente d'un trouble physique et/ou psychiatrique; le traitement symptomatique de l'insomnie ne devrait donc être amorcé qu'après une évaluation rigoureuse du patient.

Adultes :

L'emploi de LUNESTA (eszopiclone) est indiqué pour le traitement de courte durée et le soulagement symptomatique de l'insomnie caractérisée par des difficultés à trouver le sommeil, des réveils nocturnes ou des réveils précoces.

On ne doit pas administrer LUNESTA 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 LUNESTA pour de courtes durées de traitement (entre 7 et 10 jours) et ne pas fournir une quantité de médicament pour plus de 1 mois de traitement.

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

Personnes âgées (> 65 ans) :

Le risque d'hypersensibilité aux effets du médicament peut être plus élevé chez les personnes âgées (voir également la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Personnes âgées**). Une dose maximale inférieure est recommandée chez les personnes âgées (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Personnes âgées**).

Enfants (< 18 ans) :

L'innocuité et l'efficacité de l'eszopiclone chez les patients âgés de moins de 18 ans n'ont pas été établies [voir également la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Populations particulières, Enfants (< 18 ans)**].

CONTRE-INDICATIONS

LUNESTA (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), ou à l'un des ingrédients entrant dans sa formulation ou à l'un des composants de son contenant. Les réactions observées à l'eszopiclone comprennent des cas d'œdème angioneurotique et d'anaphylaxie (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hypersensibilité**). Pour la liste complète, consultez la section **FORMES POSOLOGIQUES, 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 LUNESTA ou un autre hypnotique (voir l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES : COMPORTEMENTS SOMNAMBULIQUES COMPLEXES**).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS**MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES**

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 à la suite de l'utilisation de LUNESTA. Certaines de ces activités peuvent causer des blessures graves, voire entraîner votre décès ou celui d'autrui. Les patients ne se souviennent habituellement pas de ces événements. Bien que des comportements somnambuliques complexes soient susceptibles de se produire lorsque LUNESTA est administré seul à des doses thérapeutiques, la prise du médicament en concomitance avec de l'alcool et d'autres déprimeurs du SNC semble augmenter le risque d'apparition de tels comportements, tout comme l'utilisation de LUNESTA à des doses supérieures à la dose maximale recommandée. Cesser immédiatement le traitement par LUNESTA si un patient présente un comportement somnambulique complexe (voir **CONTRE-INDICATIONS** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Comportements somnambuliques complexes**).

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

- La prudence est de mise lors de l'emploi concomitant d'autres dépresseurs du SNC (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).
- L'emploi de LUNESTA 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.
- L'utilisation continue de LUNESTA doit être limitée à de courtes périodes (voir les sections **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE, 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 LUNESTA en association avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

RISQUES LIÉS À UNE UTILISATION CONCOMITANTE AVEC DES OPIOÏDES : L'utilisation concomitante de LUNESTA et d'opioïdes peut entraîner une sédation profonde, une dépression respiratoire, le coma et la mort (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à une utilisation concomitante d'opioïde et de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC**).

- 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.
- Les doses et la durée doivent être limitées au minimum requis.
- Il faut surveiller la présence de signes et de symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez les patients.

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 donc être amorcé qu'après une évaluation rigoureuse du patient afin d'en déterminer la cause sous-jacente lorsque cela est possible. **Un échec thérapeutique après 7 à 10 jours de traitement peut témoigner de l'existence d'un trouble psychiatrique et/ou d'une maladie organique qui doit être évaluée.** L'aggravation de l'insomnie ou l'apparition de nouveaux troubles de la pensée ou du comportement peut résulter d'un trouble psychiatrique ou physique non diagnostiqué. De telles affections sont apparues pendant la prise de somnifères, y compris LUNESTA (eszopiclone).

Étant donné que certains des effets indésirables importants de LUNESTA 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 les personnes âgées 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 l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES : COMPORTEMENTS SOMNAMBULIQUES COMPLEXES, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système Nerveux, Amnésie, Comportements**

somnambuliques complexes, Effets déprimeurs sur le SNC et perturbation du lendemain, Toxicomanie, pharmacodépendance et sevrage).

LUNESTA devrait 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 la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Système nerveux, Troubles psychiatriques**).

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

Effets déprimeurs sur le SNC et perturbation du lendemain

Comme d'autres médicaments sédatifs/hypnotiques, LUNESTA entraîne des effets déprimeurs sur le SNC. En raison du début d'action rapide, LUNESTA doit être ingéré **juste avant d'aller au lit**.

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

Cela inclut une perturbation potentielle de la performance lors de telles activités qui peut se produire le jour suivant l'ingestion de LUNESTA. Le risque d'une perturbation psychomotrice du lendemain, y compris d'une perturbation des capacités de conduite, est augmenté si LUNESTA est pris sans qu'il reste une nuit complète de sommeil, si une dose supérieure à la dose recommandée est prise, s'il est administré en concomitance avec d'autres déprimeurs du SNC ou des médicaments qui augmentent le taux d'eszopiclone dans le sang ou chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave. Les patients doivent être avertis de ne pas prendre LUNESTA dans ces circonstances.

Comme LUNESTA 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 devrait être utilisée.

LUNESTA 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 les taux sanguins de l'eszopiclone est cliniquement justifiée, des ajustements de la posologie de LUNESTA peuvent être nécessaires.

Même si LUNESTA est pris comme indiqué, certains patients peuvent encore avoir des taux sanguins d'eszopiclone suffisamment élevés dans la matinée pour qu'ils se sentent perturbés (voir les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION** et **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Information à transmettre aux patients concernant la perturbation du lendemain : Informez les patients que LUNESTA a le potentiel de causer une perturbation le lendemain et que ce risque est accru si les instructions posologiques ne sont pas suivies attentivement. Informez les patients de ne pas conduire une voiture ni de se livrer à des activités dangereuses exigeant une vigilance totale avant de savoir comment le médicament les affecte le lendemain. Informez les patients qu'ils doivent attendre au moins 12 heures après l'administration avant de conduire ou de se livrer à d'autres activités nécessitant une vigilance mentale totale, même s'ils ont pris LUNESTA selon les instructions et ne se sentent pas somnolents le matin; cela est particulièrement important pour les patients âgés, les patients atteints d'insuffisance hépatique grave et les patients qui prennent la dose de 3 mg. Informez les patients qu'une perturbation peut être présente malgré un sentiment d'éveil complet. Informez les patients qu'une plus grande somnolence et qu'un degré d'éveil moindre peuvent accroître le risque de chutes chez certains patients.

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 l'administration initiale de LUNESTA et toute administration 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 LUNESTA est pris seul aux doses recommandées, avec ou sans consommation d'alcool ou prise avec d'autres dépresseurs du SNC en concomitance (voir la section **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 LUNESTA à des doses supérieures à la dose maximale recommandée. Cesser immédiatement le traitement par LUNESTA en cas d'apparition d'un comportement somnambulique complexe.

Il faut éviter de prendre de l'alcool lors du traitement par LUNESTA.

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

On recommande également d'administrer LUNESTA 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 LUNESTA.

L'emploi de LUNESTA 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 LUNESTA doit être limité à de courtes périodes (voir les sections **INDICATIONS ET UTILISATION CLINIQUE** et **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 LUNESTA en association avec de puissants inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4 (voir la section **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Risques liés à une utilisation concomitante d'opioïdes et de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC

L'utilisation concomitante de LUNESTA et d'opioïdes ou d'autres déprimeurs du SNC 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.

Les études d'observation ont démontré que l'utilisation concomitante d'analgésiques opioïdes et de benzodiazépines augmente le risque de décès lié à l'utilisation de ces médicaments comparativement à l'utilisation d'analgésiques opioïdes seuls. En raison des propriétés pharmacologiques similaires, il est raisonnable de s'attendre à des risques similaires lors d'une utilisation concomitante d'autres déprimeurs du SNC avec des analgésiques opioïdes.

Si la décision de prescrire LUNESTA en association avec des opioïdes est prise, il faut prescrire les doses et les durées d'utilisation concomitante les plus faibles. Chez les patients qui prennent déjà un analgésique opioïde, il faut prescrire une dose initiale de LUNESTA plus faible que la dose qui serait indiquée en l'absence d'un opioïde, puis l'ajuster selon la réponse clinique. Si un analgésique opioïde est prescrit à un patient qui prend déjà LUNESTA, il faut prescrire une dose initiale plus faible de l'analgésique opioïde et l'ajuster selon la réponse clinique. Surveillez la présence de signes et de symptômes de dépression respiratoire et de sédation chez les patients (voir **INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES**).

Informez les patients et les soignants des risques de dépression respiratoire et de sédation lorsque LUNESTA est utilisé avec des opioïdes.

Informez les patients de ne pas conduire de véhicules ou de ne pas utiliser de la machinerie tant qu'ils ignorent les effets qu'aura l'opioïde sur leurs capacités (voir l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES : RISQUES LIÉS À UNE UTILISATION CONCOMITANTE AVEC DES OPIOÏDES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets déprimeurs sur le SNC et perturbation du lendemain**).

Toxicomanie, pharmacodépendance et tolérance

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

Abus du médicament

L'abus est caractérisé par un mauvais usage du médicament à des fins non médicales, souvent en combinaison avec d'autres substances psychoactives.

La dépendance est une affection neurobiologique primaire chronique, caractérisée par des facteurs génétiques, psychosociaux et environnementaux qui influencent son évolution et ses manifestations. Ce trouble s'accompagne de l'un ou de plusieurs des comportements suivants : incapacité à contrôler son utilisation du ou des médicaments, utilisation compulsive et poursuite de l'utilisation malgré les préjudices subis et l'état de manque. La toxicomanie est une maladie qui peut être traitée au moyen d'une approche multidisciplinaire, bien que les rechutes soient fréquentes.

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 démontré des effets euphoriques semblables à ceux du diazépam à 20 mg. Dans cette étude, à des doses deux fois ou plus supérieure aux doses maximales recommandées, une augmentation liée à la dose des cas signalés d'amnésie et d'hallucinations a été observée avec LUNESTA et le diazépam. Comme les personnes ayant des antécédents de dépendance ou d'abus de médicaments ou d'alcool présentent un risque accru de mésusage, d'abus et de dépendance à LUNESTA, elles doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant la prise de ce médicament.

Dépendance

La dépendance physique est un état d'adaptation qui se manifeste par un syndrome de sevrage spécifique qui peut se produire suivant l'arrêt brusque, une réduction de dose rapide ou une diminution des concentrations sanguines du médicament et/ou l'administration d'un antagoniste.

L'utilisation de benzodiazépines et de substances apparentées aux benzodiazépines peut entraîner une dépendance physique et psychologique à ces produits. Le risque de dépendance augmente avec la dose et la durée du traitement; il est également plus élevé chez les patients qui ont des antécédents de troubles psychiatriques et/ou de dépendance ou d'abus à des médicaments ou à l'alcool.

En cas de dépendance physique, l'arrêt soudain du traitement peut entraîner divers symptômes de sevrage, y compris des céphalées, une douleur musculaire, une anxiété extrême, des tensions, de l'agitation, de la confusion et de l'irritabilité. Dans les cas graves, les symptômes suivants pourraient également survenir : déréalisation, dépersonnalisation, hyperacousie, engourdissements et fourmillements dans les membres, hypersensibilité à la lumière, au bruit et aux contacts physiques, hallucinations et convulsions.

À la suite de diminutions rapides de la dose ou d'arrêts soudains de l'utilisation de sédatifs/hypnotiques, des signes et symptômes semblables à ceux associés au sevrage d'autres déprimeurs du SNC ont été signalés (voir la section **EFFETS INDÉSIRABLES, Effets liés au sevrage**).

Tolérance

La tolérance est un état d'adaptation au cours duquel l'exposition à un médicament induit des

changements qui entraînent une diminution de l'un ou de plusieurs des effets du médicament avec le temps. Une tolérance peut survenir tant à l'égard des effets désirés du médicament que de ses effets indésirables et peut s'installer à différents rythmes selon l'effet. Dans les études cliniques sur LUNESTA, 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.

Insomnie rebond

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

Une insomnie rebond, se manifestant par une augmentation de la latence avant le sommeil lors d'une nuit ou deux, a été observée après l'interruption de traitements par LUNESTA. Ces événements se sont résolus sans intervention. Il est important d'informer le patient de la possibilité d'un phénomène de rebond afin d'atténuer l'anxiété que pourrait déclencher la survenue de ces symptômes à l'arrêt du traitement.

Hypersensibilité

Réactions anaphylactiques et anaphylactoïdes graves

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

Système nerveux

Amnésie

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

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

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

Déficit psychomoteur

Les benzodiazépines et les agents apparentés aux benzodiazépines peuvent induire 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 la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets dépresseurs sur le SNC et perturbation du lendemain**, et **Populations particulières, Personnes âgées**).

Fonction cognitive

Les benzodiazépines et les composés apparentés aux benzodiazépines peuvent altérer la concentration, l'attention et la vigilance. Ce risque est plus important chez les personnes âgées et les patients atteints d'un déficit cérébral.

Troubles psychiatriques

Anxiété et agitation

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

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 : aggravation de l'insomnie, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, rages, cauchemars, parasomnie, dépersonnalisation, hallucinations, psychoses, comportement inapproprié et autres effets comportementaux indésirables. Elles peuvent être induites 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 LUNESTA doit être envisagée pendant qu'une évaluation plus approfondie est réalisée. Tout nouveau signe ou symptôme du comportement exige une évaluation rigoureuse et immédiate.

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 de 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. La prise d'une surdose intentionnelle est plus fréquente chez ce groupe de patients, c'est pourquoi la quantité la plus faible possible du médicament devrait être prescrite pour le patient à tout moment donné.

Fonction respiratoire

Une étude menée chez des volontaires en bonne santé n'a pas révélé la présence d'effets déprimeurs 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 LUNESTA à des patients dont la fonction respiratoire est compromise.

Populations particulières

Femmes enceintes : Aucune étude adéquate et bien contrôlée sur LUNESTA n'a été menée chez les femmes enceintes. LUNESTA n'est pas recommandé pendant la grossesse et ne doit être utilisé que si les bienfaits potentiels justifient les risques possibles pour le fœtus.

L'administration orale d'eszopiclone à des rates (62,5, 125 ou 250 mg/kg/jour) et 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/m². 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/m².

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 postimplantation, 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/m². L'eszopiclone n'a entraîné aucun effet sur les autres mesures du développement ou la fonction de reproduction chez la progéniture.

Femmes qui allaitent : Les études menées chez les animaux et les humains ont démontré un transfert de la zopiclone racémique dans le lait maternel. On ignore si LUNESTA est excrété dans le lait maternel. 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 LUNESTA à une femme qui allaite n'est pas recommandée.

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 démontré une réduction de la fertilité chez les mâles et les femelles à des expositions considérées comme suffisamment supérieures à l'exposition maximale chez les humains.

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 LUNESTA ne doit pas dépasser 2 mg chez les patients atteints d'insuffisance hépatique grave (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en présence d'une atteinte hépatique légère à modérée.

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 LUNESTA chez les patients atteints d'insuffisance rénale grave ne doit pas dépasser 2 mg (voir la section **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**). Aucun ajustement de la dose n'est nécessaire en présence d'une insuffisance rénale légère à modérée.

Enfants (< 18 ans) : L'innocuité et l'efficacité de l'eszopiclone n'ont pas été établies chez les enfants âgés de moins de 18 ans. LUNESTA 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 LUNESTA comparativement au placebo; ceux-ci comprenaient des dysgueusies (9 % p/r à 1 %), des étourdissements (6 % p/r à 2 %), des hallucinations (2 % p/r à 0 %) et des idées suicidaires (0,3 % p/r à 0 %).

Personnes âgées (> 65 ans) : 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 ($t_{1/2}$ d'environ 9 heures) par rapport aux adultes non âgés. La dose nocturne maximale de LUNESTA ne doit pas dépasser 2 mg chez les patients âgés (voir également les sections **POSOLOGIE ET ADMINISTRATION**, **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**, *Populations et affections particulières*, **Personnes âgées**).

EFFETS INDÉSIRABLES

Aperçu des effets indésirables du médicament

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 LUNESTA à 2 mg, et 1,4 % des 72 patients qui ont reçu LUNESTA à 1 mg ont cessé leur traitement en raison d'effets indésirables. Dans l'étude à groupes parallèles de six 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 six 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 la dose de 3 mg de LUNESTA 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 de la bouche. L'incidence globale des effets indésirables graves était semblable dans les deux groupes de traitement (placebo : 1,0 à 2,1 %; eszopiclone : 1,2 à 2,3 %).

Effets indésirables du médicament au cours des essais cliniques

Parce que les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique courante et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre d'essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les réactions indésirables aux médicaments qui proviennent d'essais cliniques sont utiles pour relever les effets indésirables liés aux médicaments et pour évaluer leur fréquence approximative.

Les effets indésirables décrits dans cette section ont été signalés dans un total de 11 études enrôlant un total d'un peu plus de 4 400 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 six 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 apparus en cours de traitement (EIT) 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 apparus en cours de traitement dans les essais cliniques contrôlés par placebo avec périodes d'administration allant jusqu'à deux semaines chez les sujets âgés

Les effets indésirables les plus fréquemment signalés sont résumés au tableau 1.

Tableau 1. Ensemble des effets indésirables apparus en cours de traitement avec une incidence > 2 % dans l'un ou l'autre des groupes de traitement actif¹ dans les études regroupées (deux semaines) réalisées chez des sujets âgés

APPAREIL OU SYSTÈME	TOUS LES EIT		
	Terme recommandé Sujets n (%)	Placebo (N = 208)	ESZ à 1 mg (N = 72)
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 de la bouche	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)
Névralgie	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)
ORGANES DES SENS			
Goût désagréable dans la bouche	1 (0,5)	6 (8,3)	26 (12,1)
APPAREIL GÉNITO-URINAIRE			
Voies urinaires	1 (0,5)	2 (2,8)	0

1 : Et plus fréquemment dans au moins un des groupes de traitement actif que dans le groupe placebo.
EIT = effet indésirable apparu en cours de traitement; ESZ = eszopiclone
Codage COSTART, population en intention de traiter (ITT)

L'incidence globale des EIT était semblable chez les sujets traités par placebo et ceux traités par l'eszopiclone à 1 mg et 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 prévalentes chez les sujets traités par l'eszopiclone à 2 mg que chez les sujets traités par le placebo (1,0 % et 2,8 %).

Effets indésirables apparus en cours de traitement dans les essais cliniques contrôlés par placebo avec périodes d'administration allant jusqu'à six semaines chez les adultes non 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 actif¹ dans une étude de six semaines menée chez des adultes non âgés

APPAREIL OU SYSTÈME Terme recommandé Sujets n (%)	TOUS LES EIT		
	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 de la bouche	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
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			
Goût désagréable dans la bouche	3 (3,0)	17 (16,3)	36 (34,3)

1 : Et plus fréquemment dans au moins un des groupes de traitement actif que dans le groupe placebo.
EIT = effet indésirable apparu en cours de traitement; ESZ = eszopiclone
Codage COSTART, population en intention de traiter (ITT)

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

Les types d'événements indésirables signalés ont été semblables à ceux observés au cours de l'essai de six 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 % p/r à 5,2 %) et les pharyngites (8,1 % p/r à 4,4 %).

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

Dans deux études cliniques d'une durée de huit 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 générale, les incidences des effets indésirables ont été généralement semblables dans le groupe placebo et

le groupe eszopiclone. Les effets indésirables signalés plus fréquemment dans le groupe eszopiclone par rapport au groupe placebo comprenaient l'asthénie (7,5 % p/r à 5,1 %), la sécheresse buccale (12,6 % p/r à 9,2 %), la somnolence (11,5 % p/r à 8,7 %), les étourdissements (7,5 % p/r à 4,0 %), la pharyngite (5,9 % p/r à 3,7 %) et un goût désagréable dans la bouche (23,4 % p/r à 2,3 %), respectivement.

Dans une étude d'une durée de quatre 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 quatre à six 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 événement indésirable dans cet essai), lesquelles ont été plus fréquentes chez les sujets traités par l'eszopiclone à 3 mg comparativement aux sujets traités par le placebo. Le traitement par l'eszopiclone à 3 mg n'a entraîné aucune aggravation de la PR sous-jacente chez ces sujets.

Effets indésirables moins courants signalés dans les essais 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 sont survenus à une ou plusieurs reprises chez au moins 1 patient; les effets indésirables **peu fréquents** sont ceux qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 100, mais au moins 1 patient sur 1 000; les effets indésirables **rares** sont ceux qui sont survenus chez moins de 1 patient sur 1 000. Les réactions spécifiques à l'un ou l'autre sexe sont classées selon leur incidence 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, ulcères dans l'estomac, 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; **rare** : 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, alopecie, dermatite de contact, sécheresse cutanée, eczéma, décoloration de la peau, transpiration, urticaire; **rare** : érythème polymorphe, furonculose, herpès zoster, hirsutisme, éruption maculopapuleuse, éruption vésiculobulleuse.

Organes des sens : **Peu fréquent** : conjonctivite, sécheresse des yeux, maux d'oreille, otite externe, otite moyenne, acouphènes, trouble vestibulaire; **rare** : hyperacousie, iritis, mydriase, photophobie, ptose.

Appareil génito-urinaire : **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; **rare** : oligurie, pyélonéphrite, urérite.

Études examinant les préoccupations relatives à la sécurité des médicaments 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 de LUNESTA à 3 mg sur la fonction psychomotrice ont été évalués entre 7,5 et 11,5 heures suivant 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, LUNESTA à 3 mg a été associé 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 avec LUNESTA à 3 mg ne s'est pas avérée systématiquement différente de celle liée au placebo, même si les sujets présentaient objectivement des altérations.

Dans une étude de six semaines évaluant LUNESTA administré la nuit à des adultes, des troubles de confusion ont été signalés chez 3 % des patients traités par LUNESTA à 3 mg comparativement à 0 % des sujets traités par le placebo. Dans la même étude, des troubles de la mémoire ont été signalés chez 1 % des patients traités par LUNESTA à 2 mg ou 3 mg, comparativement à 0 % des sujets traités par le placebo.

Dans un essai contrôlé par placebo et à double insu d'une durée de six mois évaluant LUNESTA

à 3 mg administré la nuit, des troubles de la mémoire ont été signalés chez 1,3 % (8/593) des sujets traités par LUNESTA à 3 mg comparativement à 0 % (0/195) des sujets traités par le placebo.

Dans une étude de deux semaines évaluant 264 personnes âgées insomniaques, 1,5 % des patients traités par LUNESTA à 2 mg ont signalé des troubles de la mémoire, comparativement à 0 % des sujets traités par le placebo. Dans une étude de deux semaines évaluant 231 personnes âgées insomniaques, 2,5 % des patients traités par LUNESTA à 2 mg ont signalé des troubles de confusion, 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 six mois évaluant LUNESTA à 3 mg administré la nuit, les taux d'anxiété rapportée comme événement indésirable ont été de 2,1 % dans le groupe placebo et de 3,7 % dans le groupe LUNESTA. Dans une étude de six semaines évaluant LUNESTA pris la nuit chez des adultes, 0 %, 2,9 % et 1,0 % des sujets des groupes placebo, LUNESTA à 2 mg et LUNESTA à 3 mg, respectivement, ont signalé des troubles d'anxiété rapportée 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 le sevrage 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 reçu précédemment LUNESTA 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 reçu précédemment le placebo n'a signalé l'un ou l'autre de ces effets indésirables au cours de la période de sevrage.

Insomnie rebond

Les hypnotiques à courte durée d'action et à action intermédiaire sont connus pour entraîner une insomnie 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 six semaines menée chez des adultes a évalué de manière objective l'insomnie rebond liée à LUNESTA les deux premières nuits suivant l'arrêt du traitement (nuits 45 et 46) après 44 nuits de traitement actif par la dose de 2 mg ou 3 mg. Dans le groupe LUNESTA 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 LUNESTA à 3 mg la première nuit. On a également comparé les changements par rapport au départ entre LUNESTA et le placebo. La première nuit suivant l'arrêt de LUNESTA à 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 de LUNESTA 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 émergent suivant 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 de LUNESTA.

Effets indésirables au médicament suivant la commercialisation du produit

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 durant la surveillance postcommercialisation de LUNESTA. Comme cet événement a été rapporté de manière spontanée au sein d'une population dont la taille est inconnue, il est impossible d'en estimer la fréquence.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

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 3). Les autres inhibiteurs puissants du CYP3A4 devraient également se comporter de la même manière.

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

Interactions médicament-médicament

Généralités

Alcool

La prise concomitante de ce médicament avec de l'alcool n'est pas recommandée (voir l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES : COMPORTEMENTS SOMNAMBULIQUES COMPLEXES**). En cas d'administration concomitante avec de l'alcool, LUNESTA peut produire des effets dépresseurs additifs sur le SNC.

Dépresseurs du SNC

LUNESTA peut produire des effets dépresseurs 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.

Opioides

En raison de l'effet dépresseur additif sur le SNC, l'utilisation concomitante de benzodiazépines ou d'autres dépresseurs du SNC, y compris LUNESTA, et d'opioïdes augmente le risque de sédation profonde, de dépression respiratoire, de coma et de mort. Il ne faut prescrire ces médicaments en utilisation concomitante que pour les patients chez qui les autres options de traitements sont inadéquates. 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 l'encadré **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS IMPORTANTES : RISQUES LIÉS À UNE UTILISATION CONCOMITANTE AVEC DES OPIOÏDES** et **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Risques liés à une utilisation concomitante d'opioïde et de benzodiazépines ou d'autres déprimeurs du SNC**).

Tableau 3. Interactions médicament-médicament 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 LUNESTA est administré avec de l'éthanol (voir la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Utilisation avec des déprimeurs du SNC).
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 LUNESTA est administré avec la paroxétine.
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 LUNESTA est administré en concomitance avec le lorazépam (voir également la section POSOLOGIE ET ADMINISTRATION, Populations particulières, Utilisation avec des déprimeurs du SNC).
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 (Digit Symbol Substitution Test). 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 déprimeurs 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 la section PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE, Pharmacologie chez les humains, Paramètres pharmacocinétiques).	Une réduction de la dose peut être justifiée chez les patients qui prennent LUNESTA 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 donc nécessaire lorsque LUNESTA est administré en concomitance 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 donc nécessaire lorsque LUNESTA est administré en concomitance 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 altéré négativement les effets pharmacodynamiques de l'eszopiclone ni ceux de ces antidépresseurs.

Interactions médicament-aliment

L'administration concomitante de LUNESTA avec ou immédiatement après un repas riche en gras réduit la vitesse de son absorption. Par conséquent, les effets de LUNESTA sur l'endormissement peuvent être légèrement réduits lorsque le produit est pris avec ou immédiatement après un repas lourd ou riche en gras (voir la section **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).

Interactions médicament-médicament à base d'herbes médicinales

On n'a pas établi s'il existe des interactions avec les produits à base d'herbes médicinales.

Effets du médicament sur les résultats des épreuves de laboratoire

On n'a pas établi si le médicament a des effets sur les épreuves de laboratoire.

POSOLOGIE ET ADMINISTRATION

Considérations posologiques

- La durée du traitement doit être la plus courte possible pour chaque patient. On ne doit pas administrer LUNESTA 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.
- La prise de LUNESTA avec ou immédiatement après un repas lourd et riche en gras réduit la vitesse de son absorption et, par conséquent, devrait réduire l'effet de LUNESTA sur la latence avant le sommeil (voir la section **ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE**).
- Les comprimés de LUNESTA ne doivent pas être fragmentés ni écrasés avant leur ingestion.

Dose recommandée et ajustement posologique

Adultes

La dose initiale recommandée est de 1 mg. La dose peut être augmentée à 2 mg ou 3 mg si cela est cliniquement indiqué. Il faut utiliser la dose efficace de LUNESTA la plus faible possible chez chaque patient. Chez certains patients, les concentrations sanguines plus élevées de LUNESTA 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 LUNESTA ne devrait pas dépasser 3 mg une fois par jour à prendre immédiatement avant le coucher (voir la section **MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Effets dépresseurs du SNC et perturbation du lendemain**).

Populations particulières

Personnes âgées (> 65 ans)

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

Enfants (< 18 ans)

LUNESTA 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 en concomitance des inhibiteurs puissants du CYP3A4, la dose totale de LUNESTA ne devrait pas dépasser 2 mg.

Utilisation avec des dépresseurs du SNC

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

Oubli d'une dose

Si vous oubliez une dose, évitez de la prendre au milieu de la nuit. Vous devez attendre et prendre la prochaine dose au coucher le lendemain, au besoin.

Administration

LUNESTA doit être pris par voie orale immédiatement avant le coucher ou bien au lit.

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, événement duquel 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 de l'eszopiclone) ont été signalés, surdoses desquelles les patients se sont rétablis. Une surdose mortelle est plus susceptible de se produire lorsque l'eszopiclone est prise en association avec d'autres déprimeurs du SNC, y compris l'alcool.

Les signes et symptômes d'une surdose liée aux déprimeurs 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 postcommercialisation européens, le plus souvent en association avec une surdose d'autres déprimeurs du SNC. Une méthémoglobinémie associée à une surdose de zopiclone racémique a été signalée. Un traitement symptomatique général combiné à des mesures de soutien devrait être utilisé conjointement avec un lavage gastrique immédiat lorsque cela est approprié. Des liquides intraveineux devraient également être administrés, selon le 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 pareils cas, traiter ces dernières au moyen d'une intervention médicale appropriée. Envisagez de 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 dans toute surdose et sa prise en charge, la possibilité d'ingestion de multiples médicaments ne doit pas être écartée. 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 de produit pharmacologique hypnotique.

Pour le traitement d'une surdose soupçonnée, contactez le centre antipoison de votre région.
--

ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mécanisme d'action

L'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_A.

Paramètres pharmacodynamiques

Insomnie transitoire

Dans un modèle d'une nuit unique d'insomnie transitoire utilisé chez des volontaires adultes en bonne santé, une dose de 3 mg de LUNESTA s'est avérée 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 avérés significativement supérieurs avec LUNESTA 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.

Paramètres pharmacocinétiques

Tableau 4. 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 ₀₋₄	T_{\max} (h)
Eszopiclone				
3 mg	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, LUNESTA ne montre aucune accumulation avec une administration unquotidienne et son 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 gras 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 de LUNESTA sur l'endormissement pourraient être légèrement réduits s'il est pris avec ou immédiatement après un repas lourd ou riche en gras.

Distribution : L'eszopiclone est faiblement liée aux protéines plasmatiques (52 à 59 %). Par

conséquent, il est peu probable que le sort de l'eszopiclone soit affecté 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, indiquant l'absence de captage sélectif par les globules rouges.

Métabolisme : À la suite d'une administration orale, l'eszopiclone est fortement métabolisée par oxydation et déméthylation. Les principaux métabolites dans le plasma sont la (S)-zopiclone-N-oxyde et la (S)-N-desméthyl-zopiclone; ce dernier composé se lie aux récepteurs GABA avec beaucoup moins de puissance que l'eszopiclone, tandis que le premier métabolite ci-dessus ne montre aucune liaison significative avec ces récepteurs. Des études *in vitro* ont démontré 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.

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 la zopiclone racémique est excrétée dans les urines, principalement sous la forme de ses 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 est excrétée dans les urines sous sa forme « mère ».

Populations et affections particulières

Personnes âgées : Comparativement aux adultes non âgés, les sujets âgés de 65 ans et plus présentent une exposition (ASC) 41 % plus importante ainsi qu'un délai d'élimination de l'eszopiclone plus long ($t_{1/2}$ d'environ 9 heures). La C_{max} reste inchangée. Par conséquent, chez les patients âgés, la dose de LUNESTA ne doit pas dépasser 2 mg.

Insuffisance hépatique : Les paramètres pharmacocinétiques d'une dose de 2 mg ont été évalués chez huit sujets présentant une hépatopathie légère, modérée et grave comparativement à seize volontaires en bonne santé. L'exposition a doublé, tandis que le délai d'élimination de l'eszopiclone a été prolongé ($t_{1/2}$ 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 à modérée. Chez les adultes non âgés atteints d'insuffisance hépatique grave, la dose recommandée est de 2 mg. LUNESTA 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 LUNESTA 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.

CONSERVATION ET STABILITÉ

Conserver entre 15 et 30 °C.

FORMES POSOLOGIQUES, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT

LUNESTA (eszopiclone) est offert en comprimé rond renfermant 1, 2 ou 3 mg d'eszopiclone. Les comprimés sont pelliculés et marqués (gravés) sur un côté. Les comprimés de 1 mg de LUNESTA sont bleu pâle et portent l'inscription « L 34 » sur un côté. Les comprimés de 2 mg de LUNESTA sont blancs et portent l'inscription « L 35 » sur un côté. Les comprimés de 3 mg de LUNESTA sont bleu foncé et portent l'inscription « L 36 » sur un côté. Les comprimés de 1 mg sont fournis en flacons de 30 comprimés. Les comprimés de 2 mg et de 3 mg sont fournis en flacons de 100 comprimés. Les comprimés de 1 mg et de 3 mg sont offerts dans des plaquettes alvéolées en PVC/PE/PVDC recouvertes d'une couche d'aluminium. Chaque plaquette de l'emballage contient 3 comprimés.

LUNESTA contient les ingrédients inactifs suivants : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, lactose monohydraté, phosphate de calcium dibasique dihydraté, silice colloïdale, stéarate de magnésium. Les ingrédients de l'enrobage comprennent les suivants : Opadry® bleu: dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2, hypromellose, macrogol et triacétine (1 mg seulement); Opadry® blanc : dioxyde de titane, hypromellose, macrogol et triacétine (2 mg seulement); Opadry® bleu : dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2, hypromellose, macrogol et triacétine (3 mg seulement).

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

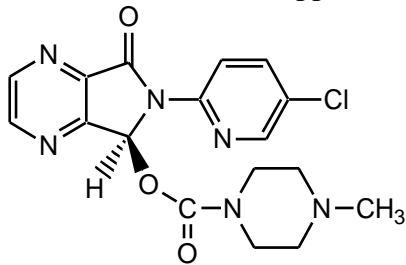
Substance médicamenteuse

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 et masse moléculaires : $C_{17}H_{17}ClN_6O_3$
388,81

Formule développée :



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

L'eszopiclone est très peu soluble dans l'eau, légèrement soluble dans l'éthanol et soluble dans une solution tampon de phosphate (pH de 3,2).

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

ESSAIS CLINIQUES

Méthodologie des essais

L'effet de LUNESTA 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 six semaines, portait sur des adultes non âgés (n = 308), et le dernier était un essai de six 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 (LAS) persistant (3 études);
- LAS objective et efficacité objective du sommeil (critères 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.

Résultats des études

Règle générale, aux doses efficaces habituelles chez les adultes (2-3 mg) et les personnes âgées (1-2 mg), LUNESTA a significativement réduit la latence avant le sommeil et amélioré les mesures du maintien du sommeil (DÉAE [mesure objective] et durée totale du sommeil [DTS] [mesure subjective]). Chez les adultes non âgés, une dose de 1 mg a démontré 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 six semaines, comparant LUNESTA à 2 mg et 3 mg avec un placebo. Les critères d'évaluation objectifs (polysomnographiques) ont été mesurés pendant quatre semaines. Pour ce qui est de la LAS, tant la dose de 2 mg que celle de 3 mg se sont avérées supérieures au placebo après quatre semaines. La dose de 3 mg a été supérieure au placebo quant à la DÉAE.

Dans le cadre d'une étude de six mois à double insu et contrôlée par placebo, l'eszopiclone à 3 mg s'est avérée supérieure au placebo pour réduire la latence subjective avant le sommeil après une moyenne de quatre à six mois (analyse par paire, $p < 0,0001$). La latence subjective avant le sommeil après une moyenne de un à trois mois, la DTS et la DÉAE ont également montré des améliorations avec l'eszopiclone à 3 mg comparativement au placebo.

Personnes âgées

Des sujets âgés (65 à 86 ans) souffrant d'insomnie ont été évalués dans deux essais à double insu et à groupes parallèles d'une durée de deux semaines. Une étude (n = 231) a comparé les effets de LUNESTA à 1 mg ou 2 mg et d'un placebo sur diverses mesures de résultat 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 de résultat objectives et subjectives. Toutes les doses se sont avérées supérieures au placebo quant aux mesures de la latence avant le sommeil. Dans les deux études, le sommeil a été mieux maintenu avec la dose de 2 mg de LUNESTA qu'avec le placebo.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie chez les humains

Paramètres pharmacocinétiques

Absorption et biodisponibilité

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 environ 2,5 heures plus longue 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 gras sur les paramètres pharmacocinétiques de doses uniques de l'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_(0-dem.) 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 nécessaire en présence d'une insuffisance hépatique 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_(0-τ) 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 au niveau de l'absorption. Une diminution de la dose de l'eszopiclone à 2 mg est recommandée en cas d'administration concomitante de kétoconazole ou de composés qui inhibent de manière semblable le CYP3A4.

Distribution et liaison aux protéines

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 [¹⁴C]-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 observée en présence d'hépatopathie et de néphropathie grave 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 et excrétion

La capacité des différentes isoformes du CYP450 à métaboliser l'eszopiclone a été déterminée en incubant l'eszopiclone et des microsomes de foie humain en présence ou en l'absence d'inhibiteurs particuliers des isoformes du CYP450. La vitesse d'élimination de l'eszopiclone (10, 100 et 200 μM) 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 (plus de 30 minutes). Aucun déclin important 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 cryoconservés en présence et en l'absence de substrats sonde 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 μM. Cela démontre que l'eszopiclone n'est pas un inhibiteur du CYP450.

Des études menées dans des conditions *in vivo* ont démontré 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.

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

TOXICOLOGIE

Études de toxicité portant sur une seule dose

Les épreuves de toxicité aiguë ont démontré que l'eszopiclone est associée à un faible degré de toxicité aiguë. Les signes de toxicité comprennent les effets attendus pour les agents hypnotiques; ils se sont avérés comparables avec tous les produits étudiés 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 5.

Tableau 5. Résultats des études de toxicité aiguë portant sur une seule dose

Espèce/souche	Voie	Dose (mg/kg)	Dose max. sans effet léthal (mg/kg)	Observations notables
Souris/CD-1	Gavage 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 démontré que l'eszopiclone était bien tolérée à des doses orales allant jusqu'à 200 mg/kg/jour administrées pendant trois mois. Des études de toxicité subchronique chez les rats ont démontré 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 démontré 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 trois mois.

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

Tableau 6. 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	Un et trois 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 (≥ 300 mg/kg/jour), signes d'intolérance, comprenant perte de poids et décès
Rats/Sprague-Dawley	1, 3 et 18 ^a mois	20 à 300 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 Dose de 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 ^a mois	2 à 25 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 (≥ 10 mg/kg/jour pendant trois 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.

^a Données tirées de l'étude de 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.

La (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 32P et aux tests *in vivo* du micronoyau et d'aberration chromosomique de la moelle osseuse de souris étaient négatifs.

Carcinogénicité

Dans une étude de carcinogénicité réalisée chez des rats Sprague-Dawley à qui 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 à qui 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 à qui l'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 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 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 ≥ 5 mg/kg/jour. Un retard de la maturation sexuelle a été noté chez les mâles et les femelles aux doses ≥ 10 mg/kg/jour. La dose sans effet (2 mg/kg) était associée à des expositions plasmatiques (ASC) pour l'eszopiclone et son métabolite (S)-

desméthylzopiclone [(S)-DMZ] correspondant à environ deux 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 ≥ 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 (S)-DMZ correspondant à environ trois fois et deux fois, respectivement, les expositions plasmatiques observées chez les humains recevant la DMRH.

Effets toxiques sur 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 quatre semaines avant l'accouplement jusqu'à l'accouplement et aux rates à des doses allant jusqu'à 180 mg/kg/jour à partir de deux 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 (seize fois la DMRH exprimée en mg/m²). 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'eszopiclone administrée par gavage oral à des rates et 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/m²). 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/m²).

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 postimplantation, 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/m². 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.

RÉFÉRENCES

1. Boyle J, Trick L, Johnsen S, Roach J, Rubens R. Next-day cognition, psychomotor function, and driving related skills following nighttime administration of eszopiclone. *Hum Psychopharmacol Clin Exp* 2008.
2. Krystal AD, Walsh JK, Laska E, Caron J, Amato DA, Wessel TC, Roth T. Sustained efficacy of eszopiclone over 6 months of nightly treatment: results of a randomized, double-blind, placebo-controlled study in adults with chronic insomnia. *Sleep* 2003; 26(7): 793-799.
3. McCall WV, Erman M, Krystal AD, Rosenberg R, Scharf M, Zammit GK, Wessel T. A polysomnography study of eszopiclone in elderly patients with insomnia. *Curr Med Res Opin* 2006; 22: 1633-1642.
4. Scharf M, Erman M, Rosenberg R, Seiden D, McCall WV, Amato D, Wessel TC. A 2-week efficacy and safety study of eszopiclone in elderly patients with primary insomnia. *Sleep* 2005; 28(6): 720-729.
5. Walsh JK, Krystal AD, Amato DA, Rohrs R, Caron J, Wessel TC, Shaefer K, Roach J, Wallenstein G, Roth T. Nightly treatment of primary insomnia with eszopiclone for 6 months: effect on sleep, quality of life and work limitations. *Sleep* 2007; 30(8): 959-968.
6. Zammit GK, McNabb LJ, Caron J, Amato DA, Roth T. Efficacy and safety of eszopiclone across 6-weeks of treatment for primary insomnia. *Curr Med Res Opin* 2004; 20(12): 1979-1991.

LISEZ CE FEUILLET POUR UN USAGE SÛR ET EFFICACE DE VOTRE MÉDICAMENT

RENSEIGNEMENTS POUR LES PATIENTS SUR LES MÉDICAMENTS

Pr LUNESTA^{MD} comprimés d'eszopiclone

Veillez lire attentivement ce feuillet avant de commencer à prendre LUNESTA et chaque fois que vous renouvelez votre ordonnance. Ce feuillet étant un résumé, il ne donne pas toute l'information connue au sujet du médicament. Parlez à votre professionnel de la santé si vous avez des questions au sujet de votre maladie et de votre traitement et pour savoir si de nouveaux renseignements ont été publiés concernant LUNESTA.

Mises en garde et précautions importantes

Comportements somnambuliques complexes

On a signalé des cas de patients qui se levaient sans être entièrement réveillés après avoir pris LUNESTA et qui se livraient à des activités sans en être conscients. Le lendemain, ils ne conservaient aucun souvenir de ces activités. Ce comportement inhabituel peut se produire après la prise d'une seule dose de LUNESTA, mais il est davantage susceptible de se produire si LUNESTA est pris avec de l'alcool ou d'autres médicaments qui entraînent la somnolence, comme les médicaments pour traiter la dépression ou l'anxiété. Les activités que vous pouvez exercer dans cet état peuvent vous mettre en danger, ainsi que les membres de votre entourage. Parmi les activités qui ont été signalées, mentionnons conduire un véhicule, quitter son domicile, préparer et manger des aliments, ainsi que parler au téléphone.

Important :

- Ne prenez pas une dose de LUNESTA plus élevée que celle qui vous a été prescrite.
- Ne prenez pas LUNESTA si vous consommez de l'alcool.
- Ne prenez pas LUNESTA si vous avez présenté des comportements semblables à ceux décrits ci-dessus lors de la prise d'un médicament, y compris LUNESTA.
- Parlez à votre médecin si vous avez un problème de santé qui altère votre sommeil, par exemple la myoclonie nocturne (crampes ou mouvements brusques des jambes pendant le sommeil) ou le syndrome des jambes sans repos (envie irrépressible de bouger les jambes, habituellement accompagnée de sensations d'inconfort ou de malaise, qui se manifeste ou s'aggrave pendant les périodes d'inactivité, généralement en soirée et pendant la nuit).
- Informez votre médecin de tous les médicaments que vous prenez, y compris les médicaments sans ordonnance et les produits à base d'herbes médicinales. Votre médecin vous indiquera si vous pouvez prendre LUNESTA avec vos autres médicaments.
- Vous et vos proches devez surveiller toute manifestation de l'un des comportements inhabituels décrits ci-dessus. Si vous constatez que vous avez eu l'un de ces comportements, ou si vous soupçonnez en avoir eu un, sans en avoir le souvenir, cessez immédiatement de prendre LUNESTA et appelez votre médecin immédiatement.

Prise d'opioïdes

La prise de LUNESTA avec des médicaments opioïdes peut entraîner une somnolence profonde, une diminution de la vigilance, des troubles respiratoires, le coma et la mort.

À quoi sert LUNESTA ?

LUNESTA est un médicament que vous pouvez prendre pendant une courte période pour vous aider à dormir si vous avez de la difficulté à vous endormir ou à rester endormi pendant la nuit ou si vous vous réveillez trop tôt le matin.

Le traitement par LUNESTA ne devrait généralement pas dépasser 7 à 10 jours et doit être réservé aux cas où l'insomnie perturbe les activités quotidiennes. LUNESTA ne traite pas la cause sous-jacente de votre insomnie.

Comment LUNESTA agit-il ?

LUNESTA produit un effet apaisant dans votre cerveau et vous permet de dormir.

Si on vous a prescrit un somnifère, vous devez prendre en considération les avantages et les risques qui y sont associés.

Les principaux risques et limites sont les suivants :

- le médicament comporte un risque de dépendance;
- le médicament peut altérer votre vigilance mentale ou votre mémoire, surtout si vous ne le prenez pas tel qu'il vous a été prescrit.

Quels sont les ingrédients de LUNESTA ?

Ingrédient médicinal : eszopiclone

Ingrédients non médicinaux : cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, dioxyde de titane, FD&C bleu n° 2 (1 mg, 3 mg), hypromellose, lactose monohydraté, macrogol, phosphate dibasique de calcium dihydraté, silice colloïdale, stéarate de magnésium et triacétine.

LUNESTA est offert aux concentrations suivantes :

Comprimés de 1 mg, 2 mg ou 3 mg.

Ne prenez pas LUNESTA si :

- vous présentez une allergie connue à l'eszopiclone, au zopiclone ou à l'un des ingrédients du médicament ou des composants du contenant;
- vous êtes atteint de myasthénie grave (une maladie au cours de laquelle les muscles se fatiguent facilement et s'affaiblissent);
- vous êtes atteint de graves problèmes respiratoires et/ou d'apnée du sommeil, un trouble 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 (p. ex. kétoconazole) ou vous avez de graves problèmes de foie;
- vous avez déjà présenté un comportement somnambulique complexe (comme conduire un véhicule, préparer de la nourriture, manger, parler au téléphone ou avoir des relations sexuelles sans être totalement éveillé) après avoir pris LUNESTA ou tout autre médicament.

Pour suivre votre traitement correctement et éviter d’avoir des effets secondaires, parlez à votre professionnel de la santé avant de prendre LUNESTA. Informez-le de toute maladie ou de tout problème de santé que vous pourriez avoir, par exemple :

- si vous avez des antécédents de dépression, de maladie mentale, d'idées suicidaires ou de tentatives de suicide;
- si vous avez des antécédents de toxicomanie ou d'alcoolisme;
- si vous avez déjà eu une réaction inattendue à l'alcool ou à des somnifères, par exemple irritabilité, agressivité ou hallucinations;
- si vous avez des problèmes de foie ou de rein;
- si vous êtes atteint d'une maladie pulmonaire ou de troubles respiratoires;
- si vous avez déjà eu des épisodes de somnambulisme ou si vous avez des antécédents familiaux de somnambulisme;
- si vous avez un problème de santé qui altère votre sommeil, par exemple la myoclonie nocturne (crampes ou mouvements brusques des jambes pendant le sommeil) ou le syndrome des jambes sans repos (envie irrésistible de bouger les jambes, habituellement accompagnée de sensations d'inconfort ou de malaise, qui se manifeste ou s'aggrave pendant les périodes d'inactivité, généralement en soirée et pendant la nuit);
- si vous consommez de l'alcool;
- si vous prenez des médicaments opioïdes ou d'autres déprimeurs du système nerveux central, comme des sédatifs ou des hypnotiques (voir la section INTERACTIONS AVEC CE MÉDICAMENT) ainsi que si vous prenez d'autres médicaments, y compris des médicaments sans ordonnance et des produits à base d'herbes médicinales;
- si vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir, ou si vous allaitez;
- si vous avez moins de 18 ans.

Autres mises en garde que vous devez connaître :

- **Troubles complexes du comportement liés au sommeil :** On a signalé des cas de patients qui se levaient sans être entièrement réveillés après avoir pris LUNESTA et qui se livraient à des activités sans en être conscients. Le lendemain, ils ne conservaient aucun souvenir de ces activités. Ce comportement inhabituel est plus susceptible de se produire si LUNESTA est pris avec de l'alcool ou d'autres médicaments qui entraînent la somnolence, comme les médicaments pour traiter la dépression ou l'anxiété. Les activités que vous pouvez exercer dans cet état peuvent vous mettre en danger, ainsi que les membres de votre entourage. Parmi les activités qui ont été signalées, mentionnons conduire un véhicule, quitter son domicile, préparer et manger des aliments, ainsi que parler au téléphone. Vous et vos proches devez surveiller toute manifestation de l'un de ces comportements inhabituels. **Si vous constatez que vous avez eu l'un de ces comportements après avoir pris LUNESTA, cessez immédiatement de prendre LUNESTA et appelez votre professionnel de la santé.**
- **Vigilance mentale :** LUNESTA peut nuire à votre vigilance mentale le lendemain de la prise du médicament. **NE CONDUISEZ PAS DE VÉHICULE** et ne faites pas fonctionner de machines dangereuses :
 - si vous ne vous sentez pas entièrement réveillé;
 - si moins de 12 heures se sont écoulées depuis que vous avez pris le médicament, même si vous vous sentez entièrement réveillé, en particulier si vous êtes âgé ou si vous prenez la dose de 3 mg;

- dans tous les cas, jusqu'à ce que vous connaissiez les effets que le médicament exerce sur vous le lendemain de la prise.
- **Troubles de la mémoire** : LUNESTA peut causer un type particulier de perte de mémoire (amnésie); il est possible que vous n'ayez pas de souvenir d'événements qui se sont produits pendant une certaine période, habituellement plusieurs heures après avoir pris le médicament. Cette absence de mémoire ne pose généralement pas problème puisque la personne qui prend le somnifère a l'intention d'être endormie pendant cette période critique. Elle peut toutefois devenir problématique si vous prenez le médicament pour provoquer le sommeil pendant que vous voyagez, par exemple pendant un vol, car vous pouvez vous réveiller avant que l'effet du médicament ne se soit dissipé. C'est ce qu'on appelle « l'amnésie du voyageur ». **NE PRENEZ PAS LUNESTA** 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. Des trous de mémoire peuvent survenir dans ces situations. Votre organisme a besoin de temps pour éliminer le médicament de votre système.
- **Dépendance et abus** : Tous les somnifères sur ordonnance peuvent créer un état de dépendance (toxicomanie), particulièrement si on les prend régulièrement pendant plus de quelques semaines ou si les doses sont élevées. Certaines personnes éprouvent le besoin de continuer de prendre leur médicament, non seulement pour maintenir l'effet sur le sommeil, mais aussi pour éviter les symptômes de sevrage. Les personnes qui souffrent ou ont déjà souffert d'une dépendance vis-à-vis de l'alcool, de drogues et de médicaments sont particulièrement susceptibles de présenter une dépendance à un médicament comme LUNESTA. Cependant, **personne n'est à l'abri de ce risque**. Il est important d'y penser avant de décider de poursuivre votre traitement par LUNESTA pendant plus de quelques semaines.
- **Sevrage** : Bien qu'ils soient peu fréquents, des symptômes de sevrage (dont douleurs d'estomac, maux de tête, augmentation de l'appétit et insomnie) ont été observés après l'arrêt du traitement par LUNESTA. Par ailleurs, au cours des premières nuits suivant l'arrêt de LUNESTA, vous pourriez constater que votre problème d'insomnie est pire qu'avant la prise de somnifères. Ce type de symptôme de sevrage est connu sous le nom d'« insomnie de rebond ».
- **Modifications psychiques et comportementales** : Diverses modifications de la pensée et du comportement peuvent se manifester lorsque vous utilisez des somnifères sur ordonnance. Ces modifications peuvent comprendre de l'agressivité et une extraversion qui ne semblent pas cadrer avec la personnalité de la personne. Bien que ce soit rare, d'autres changements plus inhabituels et extrêmes peuvent se manifester : confusion, comportements étranges, impatience, hyperactivité, agitation, irritabilité, cauchemars, hallucinations, idées délirantes (fausse croyance ou mauvais jugement maintenus avec conviction malgré la présence de preuves de leur irréalité), sentiment de ne pas être soi-même et aggravation d'un état dépressif pouvant mener à des idées suicidaires. On peut rarement déterminer avec certitude si les symptômes sont causés par le médicament ou par une maladie sous-jacente ou s'ils sont simplement des manifestations spontanées. Si vous avez des pensées ou des comportements inhabituels et troublants pendant que vous prenez LUNESTA, parlez-en immédiatement à votre professionnel de la santé.
- **Aggravation des effets secondaires** : **NE CONSOMMEZ PAS D'ALCOOL PENDANT QUE VOUS PRENEZ LUNESTA**. Certains médicaments peuvent également exacerber les effets secondaires causés par LUNESTA chez certains patients.

- **Risque de chutes** : LUNESTA peut causer de la somnolence, des étourdissements, des vertiges et une diminution de la vigilance, ce qui pourrait augmenter le risque de chutes. Les patients âgés sont particulièrement exposés à un risque accru de chutes et de fractures. Prenez toujours LUNESTA immédiatement avant de vous coucher ou lorsque vous êtes déjà au lit.
- **Effet sur la grossesse** : Certains somnifères ont été associés à des malformations congénitales, notamment lorsqu'ils ont été utilisés dans les premiers mois de la grossesse. On ne sait pas encore si LUNESTA peut causer des effets semblables. On a également constaté que s'ils sont pris au cours des dernières semaines de la grossesse, les somnifères peuvent avoir des effets sédatifs sur le nouveau-né et entraîner des symptômes de sevrage après la naissance. Par conséquent, NE PRENEZ PAS LUNESTA à quelque moment que ce soit pendant la grossesse, car il pourrait nuire au développement du fœtus.
- **Utilisation pendant l'allaitement** : LUNESTA est excrété dans le lait maternel. Par conséquent, vous devez éviter ce médicament si vous allaitez. Votre professionnel de la santé abordera la question avec vous.

Indiquez à votre médecin tous les produits médicinaux que vous prenez, qu'il s'agisse de médicaments, de vitamines, de minéraux, de suppléments naturels ou de produits de médecine douce.

Les substances suivantes peuvent interagir avec LUNESTA :

- Alcool
- Autres sédatifs ou somnifères
- Analgésiques narcotiques (opioïdes) (voir l'encadré Mises en garde et précautions importantes)
- Olanzapine (utilisée pour traiter la schizophrénie et le trouble bipolaire)
- Kétoconazole (antifongique utilisé pour traiter les infections fongiques)
- Rifampicine (antibiotique utilisé pour traiter les infections)

Comment prendre LUNESTA :

- Ne prenez pas plus d'une dose au cours d'une même nuit.
- Ne prenez pas LUNESTA à moins d'être en mesure de rester au lit toute la nuit (7 ou 8 heures) avant de reprendre vos activités.
- Prenez LUNESTA immédiatement avant de vous coucher, pas plus tôt.
- LUNESTA pourrait prendre plus de temps avant d'agir si vous le prenez pendant ou tout de suite après un repas copieux.
- Évitez de couper ou d'écraser les comprimés LUNESTA.
- Ne prenez pas une dose de LUNESTA plus élevée que celle qui vous a été prescrite par votre professionnel de la santé.
- Ne prenez pas LUNESTA si ce médicament ne vous a pas été prescrit.
- La durée du traitement par LUNESTA ne doit généralement pas dépasser 7 à 10 jours consécutifs. Ne prenez pas LUNESTA pendant plus de 7 à 10 jours sans d'abord consulter votre professionnel de la santé. Si vous éprouvez toujours de la difficulté à dormir après avoir terminé votre traitement, consultez votre professionnel de la santé à nouveau.
- Ne prenez pas LUNESTA si vous consommez de l'alcool.
- LUNESTA n'est pas indiqué chez les patients de moins de 18 ans. Ne prenez pas LUNESTA

si vous avez moins de 18 ans.

Dose habituelle chez l'adulte :

La dose de départ recommandée de LUNESTA est de 1 mg immédiatement avant le coucher. Selon votre réponse à LUNESTA, il est possible que votre professionnel de la santé augmente la dose à 2 mg ou à 3 mg. La dose maximale chez l'adulte est de 3 mg par jour.

Chez les patients âgés et les patients affaiblis ou malades, la dose maximale est de 2 mg immédiatement avant le coucher.

Chez les patients qui prennent certains antifongiques ou antibiotiques (p. ex. kétoconazole) ou qui présentent de graves problèmes de rein ou de foie, la dose maximale est de 2 mg.

Surdosage :

Si vous pensez avoir pris plus de LUNESTA que vous n'auriez dû, communiquez immédiatement avec votre professionnel de la santé, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne présentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez une dose, évitez de la prendre au milieu de la nuit. Vous devez attendre et prendre la prochaine dose au coucher le lendemain, au besoin.

Quels sont les effets secondaires possibles de LUNESTA?

La liste ci-dessous ne comprend pas tous les effets secondaires qu'il est possible de présenter lorsqu'on prend LUNESTA. Si vous avez un effet secondaire qui ne figure pas dans la liste, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien.

Effets secondaires possibles :

- Goût désagréable dans la bouche, sécheresse buccale
- Nausées, malaises d'estomac
- Maux de dos
- Maux de tête
- Somnolence
- Étourdissements, vertiges
- Nervosité
- Rêves anormaux

Les patients âgés sont particulièrement exposés aux effets secondaires. Une somnolence excessive chez les patients âgés pourrait entraîner des chutes et des fractures.

Effets secondaires graves et mesures à prendre			
Symptôme/effet	Parlez à votre professionnel de la santé		Cessez de prendre le médicament et consultez un médecin immédiatement
	Cas graves seulement	Dans tous les cas	
<u>RARES</u> Se lever la nuit et faire des activités sans être entièrement réveillé (p. ex. : conduire, marcher, préparer ou manger des aliments, parler au téléphone)		√	
Pensées ou comportements anormaux (p. ex. : agressivité, confusion, agitation, hallucinations)	√		
Pertes de mémoire		√	
<u>PEU FRÉQUENTS</u> Réaction allergique : enflure de la langue ou de la gorge, difficultés respiratoires, nausées et vomissements			√
Symptômes de sevrage : crampes abdominales et musculaires, vomissements, sueurs, tremblements et, dans de très rares cas, convulsions			√
Humeur dépressive : tristesse, manque d'intérêt pour les activités quotidiennes		√	
Pensées de mort, de suicide ou d'automutilation			√

Si vous présentez des symptômes incommodants ou des effets secondaires non mentionnés dans la liste ou qui s'aggravent au point de nuire à vos activités quotidiennes, communiquez avec votre professionnel de la santé.

Déclaration des effets secondaires

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

- Visitant le site Web des déclarations des effets indésirables (<http://www.hc-sc.gc.ca/dhp-mps/medeff/report-declaration/index-fra.php>) pour vous informer sur comment faire une déclaration en ligne, par courrier, ou par télécopieur ; ou
- Téléphonant sans frais 1-866-234-2345.

REMARQUE : Consultez votre professionnel de la santé si vous avez besoin de renseignements sur le traitement des effets secondaires. Le Programme Canada Vigilance ne donne pas de conseils médicaux.

Conservation :

Conserver à la température ambiante (de 15 à 30 °C).

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

Pour plus d'information au sujet de LUNESTA :

- Parlez à votre professionnel de la santé.
- Consultez la monographie complète du produit, préparée à l'intention des professionnels de la santé et comprenant le présent feuillet de renseignements pour le consommateur, en vous rendant sur le [site Web de Santé Canada \(https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp\)](https://produits-sante.canada.ca/dpd-bdpp/index-fra.jsp) ou sur celui du fabricant (www.sunovion.ca) ou en téléphonant au 1-866-260-6291.

Ce feuillet a été préparé par Sunovion Pharmaceuticals Canada Inc.

Dernière révision : 9 avril 2020

LUNESTA est une marque déposée de Sunovion Pharmaceuticals Inc.

© 2016 SUNOVION PHARMACEUTICALS CANADA INC.