

RESUME DES CARACTERISTIQUES DU PRODUIT

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

Inspra 25 mg comprimés pelliculés.

Inspra 50 mg comprimés pelliculés.

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé contient 25 mg d'éplérénone.

Chaque comprimé contient 50 mg d'éplérénone.

Excipients à effet notoire:

Chaque comprimé de 25 mg contient 33,9 mg de lactose équivalent à 35,7 mg de lactose monohydraté (voir rubrique 4.4).

Chaque comprimé de 50 mg contient 67,8 mg de lactose équivalent à 71,4 mg de lactose monohydraté (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé (comprimé).

Comprimé de 25 mg: comprimé jaune avec "VLE" sur une face du comprimé et "NSR" sur "25" sur l'autre face du comprimé.

Comprimé de 50 mg: comprimé jaune avec "VLE" sur une face du comprimé et "NSR" sur "50" sur l'autre face du comprimé.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

L'éplérénone est indiquée:

- pour réduire le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires, en complément des traitements standard, dont les bêta-bloquants, chez les patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG \leq 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent.
- pour réduire le risque de mortalité et de morbidité cardiovasculaires, en complément du traitement standard optimal, chez les patients adultes présentant une insuffisance cardiaque (chronique) de classe II de la New York Heart Association (NYHA) et une dysfonction systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 30%) (voir rubrique 5.1)

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Les dosages de 25 mg et 50 mg sont disponibles pour une adaptation individuelle de la posologie. La posologie maximale est de 50 mg par jour.

Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde

La dose d'entretien recommandée est de 50 mg d'éplérénone en une prise quotidienne unique. Le traitement doit être instauré à la dose de 25 mg une fois par jour, avec une augmentation de posologie jusqu'à la dose cible quotidienne de 50 mg en une prise, de préférence en quatre semaines, et en tenant compte des taux sériques de potassium (voir tableau 1). Le traitement par l'éplérénone doit habituellement être instauré dans les 3 à 14 jours suivant un infarctus aigu du myocarde.

Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque (chronique) de classe II NYHA

Chez les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique de classe II NYHA, le traitement doit être instauré à une dose de 25 mg une fois par jour. La dose doit alors être titrée de préférence dans les 4 semaines jusqu'à la dose cible de 50 mg une fois par jour, en tenant compte des taux sériques de potassium (voir tableau 1 et rubrique 4.4).

Le traitement par l'éplérénone ne doit pas être instauré chez les patients ayant une kaliémie > 5,0 mmol/l (voir rubrique 4.3).

La kaliémie doit être mesurée avant l'initiation du traitement par l'éplérénone, pendant la première semaine, puis un mois après le début du traitement ou de l'ajustement de posologie. Par la suite, la kaliémie devra être évaluée périodiquement selon le besoin.

Après l'instauration du traitement, la posologie doit être ajustée en fonction de la kaliémie comme indiqué dans le tableau 1.

Tableau 1: Ajustement de posologie après instauration du traitement

Kaliémie (mmol/l)	Action	Ajustement de posologie
< 5,0	Augmentation	25 mg tous les 2 jours à 25 mg une fois par jour 25 mg une fois par jour à 50 mg une fois par jour
5,0 – 5,4	Maintien	Pas d'ajustement de posologie
5,5 – 5,9	Diminution	50 mg une fois par jour à 25 mg une fois par jour 25 mg une fois par jour à 25 mg tous les deux jours 25 mg tous les deux jours à interruption du traitement
≥ 6,0	Interruption	Sans objet

Après une interruption du traitement par l'éplérénone en raison d'une kaliémie ≥ 6,0 mmol/l, le traitement peut être réinstauré à la posologie de 25 mg tous les deux jours lorsque le taux de potassium est descendu en dessous de 5,0 mmol/l.

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de l'éplérénone chez les enfants et les adolescents n'ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2.

Personnes âgées

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire chez les personnes âgées. En raison de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge, le risque d'hyperkaliémie est augmenté dans cette population. Ce risque peut encore s'accroître lorsque la comorbidité associée à une augmentation de l'exposition systémique est également présente, particulièrement en cas d'insuffisance hépatique légère à modérée. Un contrôle régulier de la kaliémie est recommandé (voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Un contrôle régulier de la kaliémie avec un ajustement des doses conformément au tableau 1 est recommandé.

Chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale modérée (Clcr 30-60 ml/min), le traitement doit être instauré à 25 mg tous les deux jours. Cette dose devra être ajustée en fonction de la kaliémie (voir tableau 1). Un contrôle régulier de la kaliémie est recommandé (voir rubrique 4.4).

Il n'existe pas de données chez des patients ayant une Clcr < 50 ml/min avec insuffisance cardiaque après infarctus du myocarde. L'éplérénone doit être utilisée avec prudence chez ces patients. Les doses supérieures à 25 mg par jour n'ont pas été étudiées chez les patients avec une Clcr < 50 ml/min.

L'éplérénone est contre-indiquée chez les patients souffrant d'une insuffisance rénale sévère (Clcr < 30 ml/min) (voir rubrique 4.3).

L'éplérénone n'est pas dialysable.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la posologie initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Etant donné l'exposition systémique accrue à l'éplérénone chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique légère à modérée, un contrôle fréquent et régulier de la kaliémie est recommandé chez ces patients, particulièrement chez les personnes âgées (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant

En cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs faibles à modérés du CYP3A4, tels que l'amiodarone, le diltiazem et le vérapamil, la dose de 25 mg en une prise quotidienne peut être instaurée. La posologie ne doit pas excéder 25 mg en une prise par jour (voir rubrique 4.5).

L'éplérénone peut être administrée avec ou sans nourriture (voir rubrique 5.2).

4.3. Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant une kaliémie > 5,0 mmol/l lors de l'instauration du traitement.
- Patients présentant une insuffisance rénale sévère (DFGe < 30 ml/min par 1,73 m²).
- Patients présentant une insuffisance hépatique sévère (Child-Pugh Classe C).
- Patients recevant des diurétiques d'épargne potassique ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, le nelfinavir, la clarithromycine, la télichromycine et la néfazodone (voir rubrique 4.5).
- La combinaison d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (ECA) et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine (ARA) avec l'éplérénone.

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperkaliémie

En raison du mécanisme d'action du produit, une hyperkaliémie peut apparaître avec l'éplérénone. La kaliémie doit être contrôlée chez tous les patients à l'instauration du traitement et lors des modifications de posologie. Par la suite, un contrôle régulier est recommandé, particulièrement chez les patients qui risquent de développer une hyperkaliémie, tels que les patients âgés, les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2) et les patients diabétiques. L'administration de suppléments potassiques après le début du traitement par éplérénone n'est pas recommandée en raison du risque accru d'hyperkaliémie. Il a été observé qu'une diminution de la posologie d'éplérénone entraîne une baisse de la kaliémie. Dans une étude, l'ajout d'hydrochlorothiazide au traitement par l'éplérénone a contrebalancé les élévations de la kaliémie.

Le risque d'hyperkaliémie peut augmenter lorsque l'éplérénone est utilisée en combinaison avec un inhibiteur de l'ECA et/ou un ARA. La combinaison d'un inhibiteur de l'ECA et d'un ARA avec l'éplérénone ne doit pas être utilisée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Insuffisance rénale

La kaliémie doit être contrôlée régulièrement chez les patients présentant une insuffisance rénale, y compris une microalbuminurie liée à un diabète. Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la diminution de la fonction rénale. Bien que les données issues de l'étude EPHESUS (*Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study*), sur des patients souffrant de diabète de type 2 et de microalbuminurie soient limitées, une incidence accrue d'hyperkaliémie a été observée chez ce petit nombre de sujets. Ces patients doivent donc être traités avec prudence. L'éplérénone n'est pas éliminée par hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Aucune augmentation de la kaliémie au-dessus de 5,5 mmol/l n'a été observée chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Child-Pugh classes A et B). Les taux d'électrolytes doivent être contrôlés chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. L'utilisation d'éplérénone chez les patients présentant une insuffisance hépatique sévère n'a pas été évaluée et est donc contre-indiquée (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Inducteurs du CYP3A4

L'administration simultanée d'éplérénone avec des inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

Le lithium, la ciclosporine, le tacrolimus doivent être évités lors d'un traitement par l'éplérénone (voir rubrique 4.5).

Lactose

Ce médicament contient du lactose. Les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit total en lactase ou un syndrome de malabsorption du glucose et du galactose (maladies héréditaires rares) ne doivent pas prendre ce médicament.

Sodium

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé, c.-à-d. qu'il est essentiellement "sans sodium".

4.5. Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Interactions pharmacodynamiques

Diurétiques d'épargne potassique et suppléments potassiques

En raison du risque accru d'hyperkaliémie, l'éplérénone ne doit pas être administrée aux patients traités par d'autres diurétiques d'épargne potassique et suppléments potassiques (voir rubrique 4.3). Les diurétiques d'épargne potassique peuvent également potentialiser l'effet des antihypertenseurs et des autres diurétiques.

Inhibiteurs de l'ECA, ARA

Le risque d'hyperkaliémie peut augmenter lorsque l'éplérénone est utilisée en combinaison avec un inhibiteur de l'ECA et/ou un ARA. Un contrôle rigoureux de la kaliémie et de la fonction rénale est recommandé, en particulier chez les patients susceptibles de développer une insuffisance rénale tels que les personnes âgées. La triple combinaison d'un inhibiteur de l'ECA et d'un ARA avec l'éplérénone ne doit pas être utilisée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

Lithium

Aucune étude d'interactions médicamenteuses de l'éplérénone avec le lithium n'a été réalisée. Une toxicité du lithium a cependant été décrite chez des patients prenant du lithium en même temps que des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA (voir rubrique 4.4). L'administration simultanée d'éplérénone et de lithium doit être évitée. Si cette association s'avère nécessaire, les concentrations plasmatiques de lithium doivent être contrôlées (voir rubrique 4.4).

Ciclosporine, tacrolimus

La ciclosporine et le tacrolimus peuvent provoquer une insuffisance rénale et augmenter le risque d'hyperkaliémie. L'utilisation concomitante d'éplérénone et de ciclosporine ou de tacrolimus doit être évitée. Si l'administration de ciclosporine ou de tacrolimus est nécessaire durant un traitement par l'éplérénone, un contrôle rigoureux de la kaliémie et de la fonction rénale est recommandé (voir rubrique 4.4).

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Une insuffisance rénale aiguë peut se produire chez les patients à risque (patients âgés et/ou déshydratés, utilisant des diurétiques avec une fonction rénale altérée) en raison d'une diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. De plus, il peut y avoir une diminution de l'effet antihypertenseur. Hydratez le patient et surveillez la fonction rénale au début du traitement et régulièrement pendant l'association (voir rubriques 4.2 et 4.4).

Triméthoprime

L'administration concomitante de triméthoprime et d'éplérénone augmente le risque d'hyperkaliémie. La kaliémie et la fonction rénale doivent être contrôlées, particulièrement chez les insuffisants rénaux et les patients âgés.

Alpha-1-bloquants (tels que prazosine, alfuzosine)

Lorsque des alpha-1-bloquants sont associés à l'éplérénone, il existe un risque d'augmentation de l'effet hypotensif et/ou d'hypotension orthostatique. Un contrôle clinique de l'hypotension orthostatique est recommandé lors d'une administration simultanée avec des alpha-1-bloquants.

Antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, amifostine, baclofène

La co-administration de ces produits avec l'éplérénone est susceptible d'augmenter les effets antihypertenseurs et le risque d'hypotension orthostatique.

Glucocorticoïdes, tétracosactide

La co-administration de ces produits avec l'éplérénone peut potentiellement diminuer les effets antihypertenseurs (rétention hydrosodée).

Interactions pharmacocinétiques

Des études *in vitro* indiquent que l'éplérénone n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4. L'éplérénone n'est pas un substrat ou un inhibiteur de la P-glycoprotéine.

Digoxine

L'exposition systémique (ASC) de la digoxine augmente de 16% (intervalle de confiance à 90% : 4% - 30%) quand celle-ci est administrée avec l'éplérénone. La prudence est requise lorsque le dosage de la digoxine est proche de la limite supérieure de la fenêtre thérapeutique.

Warfarine

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée avec la warfarine. La prudence est requise lorsque le dosage de la warfarine est proche de la limite supérieure de la fenêtre thérapeutique.

Substrats du CYP3A4

Les résultats des études pharmacocinétiques avec des substrats-tests du CYP3A4, tels que le midazolam et le cisapride, n'ont montré aucune interaction pharmacocinétique significative lorsque ces produits sont administrés avec l'éplérénone.

Inhibiteurs du CYP3A4

- Inhibiteurs puissants du CYP3A4: Des interactions pharmacocinétiques significatives peuvent se produire lorsque l'éplérénone est administrée simultanément avec des médicaments qui inhibent l'isoenzyme CYP3A4. Un inhibiteur puissant du CYP3A4 (kétoconazole 200 mg deux fois par jour) a provoqué une augmentation de 441% de l'ASC de l'éplérénone (voir rubrique 4.3).

L'utilisation simultanée d'éplérénone avec des inhibiteurs puissants du CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, le nelfinavir, la clarithromycine, la télichromycine et la néfazodone est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

- Inhibiteurs faibles à modérés du CYP3A4: L'administration simultanée avec l'érythromycine, le saquinavir, l'amiodarone, le diltiazem, le vérapamil ou le fluconazole a provoqué des interactions pharmacocinétiques significatives avec des augmentations de l'ASC allant, dans l'ordre, de 98% à 187%. Le dosage de l'éplérénone ne doit donc pas excéder 25 mg par jour lorsque des inhibiteurs faibles à modérés du CYP3A4 sont administrés simultanément avec l'éplérénone (voir rubrique 4.2).

Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de millepertuis (un inducteur puissant du CYP3A4) et d'éplérénone a provoqué une baisse de 30% de l'ASC de l'éplérénone. Une baisse encore plus prononcée de l'ASC de l'éplérénone peut survenir avec des inducteurs plus puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine. Etant donné le risque de diminution de l'efficacité de l'éplérénone, l'utilisation simultanée d'inducteurs puissants du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis) avec l'éplérénone n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

Antiacides

D'après les résultats d'une étude clinique de pharmacocinétique, aucune interaction significative ne devrait résulter d'une administration simultanée d'antiacides et d'éplérénone.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données adéquates sur l'utilisation de l'éplérénone chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets indésirables directs ou indirects sur la grossesse, le développement embryon-fœtal, l'accouchement et le développement postnatal (voir rubrique 5.3). La prudence est recommandée en cas de prescription d'éplérénone à des femmes enceintes.

Allaitement

On ne sait pas si l'éplérénone est excrétée dans le lait maternel humain après une administration orale. Cependant, les données précliniques montrent que l'éplérénone et/ou ses métabolites sont présents dans le lait de la rate et que les rats exposés par cette voie se sont développés normalement. En l'absence de données concernant la possibilité d'effets indésirables sur le nourrisson allaité, une décision doit être prise quant à l'interruption de l'allaitement ou du traitement en fonction de l'importance du médicament pour la mère.

Fertilité

Il n'y a pas de données humaines disponibles sur la fertilité.

4.7. Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Les effets de l'éplérénone sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. L'éplérénone ne provoque pas de somnolence ou d'altération de la fonction cognitive mais pour la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines, il faut tenir compte du fait que des étourdissements peuvent survenir lors du traitement.

4.8. Effets indésirables

Dans deux études (EPHESUS et *Eplerenone in Mild Patients Hospitalization and Survival Study in Heart Failure* [EMPHASIS-HF]), l'incidence globale d'événements indésirables décrits avec l'éplérénone était similaire à celle observée avec le placebo.

Ci-dessous figurent les événements indésirables pour lesquels une relation avec le traitement est suspectée et dont l'incidence est supérieure à celle observée avec le placebo, ou qui sont considérés

comme graves avec une incidence significativement supérieure à celle observée avec le placebo, ou observés durant la surveillance après la mise sur le marché. Les événements indésirables sont classés par systèmes d'organes et fréquences absolues. Les fréquences sont définies de la manière suivante:

Très fréquent ($\geq 1/10$)

Fréquent ($\geq 1/100$, $< 1/10$)

Peu fréquent ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$)

Rare ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Très rare ($< 1/10\ 000$)

Fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles).

Tableau 2: Fréquence des événements indésirables dans les études contrôlées contre placebo menées sur l'éplérénone.

MedDRA classes de systèmes d'organes	Événement indésirable
Infections et infestations <i>Peu fréquent</i>	pyélonéphrite, infection, pharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique <i>Peu fréquent</i>	éosinophilie
Affections endocriniennes <i>Peu fréquent</i>	hypothyroïdisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	hyperkaliémie (voir rubriques 4.3 et 4.4), hypercholestérolémie hyponatrémie, déshydratation, hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques <i>Fréquent</i>	insomnie
Affections du système nerveux <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	syncope, étourdissements, céphalées hypoesthésie
Affections cardiaques <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	insuffisance ventriculaire gauche, fibrillation auriculaire tachycardie
Affections vasculaires <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	hypotension thrombose artérielle d'un membre, hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <i>Fréquent</i>	toux
Affections gastro-intestinales <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	diarrhée, nausées, constipation, vomissements flatulence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	éruption cutanée, prurit œdème de Quincke, augmentation de la sudation
Affections musculo-squelettiques et systémiques <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	spasmes musculaires, douleurs dorsales douleurs musculo-squelettiques
Affections du rein et des voies urinaires <i>Fréquent</i>	insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections hépatobiliaires <i>Peu fréquent</i>	cholécystite

Affections des organes de reproduction et du sein <i>Peu fréquent</i>	gynécomastie
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	asthénie malaise
Investigations <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	élévation de l'urée dans le sang, élévation de la créatinine dans le sang diminution des récepteurs du facteur de croissance épidermique, glycémie augmentée

Dans l'étude EPHESUS, les cas d'accidents vasculaires cérébraux ont été numériquement supérieurs dans le groupe des patients très âgés (≥ 75 ans). Aucune différence statistiquement significative n'a cependant été observée concernant la survenue d'accidents vasculaires cérébraux dans le groupe éplérénone (30) par rapport au groupe placebo (22). Dans l'étude EMPHASIS-HF, le nombre d'accidents vasculaires cérébraux dans le groupe des patients très âgés (≥ 75 ans) était de 9 dans le groupe éplérénone et de 8 dans le groupe placebo.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via:

Belgique:

Agence fédérale des médicaments et des produits de santé

www.afmps.be

Division Vigilance:

Site internet: www.notifieruneffetindesirable.be

E-mail: adr@fagg-afmps.be

Luxembourg:

Centre Régional de Pharmacovigilance de Nancy ou Division de la pharmacie et des médicaments de la Direction de la santé

Site internet: www.guichet.lu/pharmacovigilance

4.9 Surdosage

Aucun cas d'effets indésirables associés à un surdosage avec l'éplérénone n'a été rapporté chez l'homme. La manifestation la plus probable d'un surdosage chez l'homme serait sans doute une hypotension ou une hyperkaliémie. L'éplérénone ne peut pas être éliminée par hémodialyse. Il a été démontré que l'éplérénone se lie de manière importante au charbon adsorbant. En cas d'hypotension symptomatique, un traitement de soutien doit être instauré. En cas de survenue d'une hyperkaliémie, le traitement standard doit être instauré.

5. PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES

5.1. Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique: antagonistes de l'aldostérone, code ATC: C03DA04.

Mécanisme d'action

L'éplérénone présente une sélectivité relative dans sa fixation aux récepteurs des minéralocorticoïdes humains recombinants comparativement à sa fixation aux récepteurs des glucocorticoïdes humains recombinants, de la progestérone et des androgènes. L'éplérénone empêche la fixation de l'aldostérone, une hormone essentielle du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) qui est

impliquée dans la régulation de la pression sanguine et la physiopathologie des maladies cardiovasculaires.

Effets pharmacodynamiques

L'éplérénone a induit des élévations soutenues de la rénine plasmatique et de l'aldostérone sérique, correspondant à l'inhibition de la rétro-régulation négative de l'aldostérone sur la sécrétion de rénine. L'augmentation consécutive de l'activité de la rénine plasmatique et les taux circulants d'aldostérone résultants ne dominent pas les effets de l'éplérénone.

Dans des études de détermination des doses dans l'insuffisance cardiaque chronique (classification II-IV de la NYHA), l'ajout d'éplérénone au traitement standard a induit les augmentations dose-dépendantes attendues de l'aldostérone. De même, dans une sous-étude cardio-rénale de l'étude EPHESUS, le traitement par l'éplérénone a provoqué une augmentation significative de l'aldostérone. Ces résultats confirment le blocage du récepteur des minéralocorticoïdes dans ces populations.

L'éplérénone a été évaluée dans l'étude EPHESUS. Il s'agissait d'une étude d'une durée de 3 ans, en double aveugle contrôlée par placebo menée chez 6 632 sujets ayant eu un infarctus du myocarde (IM) aigu, présentant une dysfonction ventriculaire gauche (c'est à dire avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] $\leq 40\%$) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Dans les 3 à 14 jours (médiane: 7 jours) suivant l'infarctus du myocarde aigu, les sujets ont reçu de l'éplérénone ou un placebo en supplément des traitements standard, à une dose initiale de 25 mg une fois par jour, avec augmentation de la posologie à la dose cible de 50 mg une fois par jour après quatre semaines si la kaliémie était inférieure à 5,0 mmol/l. Pendant l'étude, les sujets ont reçu des traitements standard incluant l'acide acétylsalicylique (92%), des inhibiteurs de l'ECA (90%), des bêta-bloquants (83%), des dérivés nitrés (72%), des diurétiques de l'anse (66%) ou des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (60%).

Dans l'étude EPHESUS, les critères d'évaluation co-primaires étaient la mortalité de toutes causes, et le critère combiné des décès et hospitalisations d'origine cardiovasculaire; 14,4% des sujets sous éplérénone et 16,7% sous placebo sont décédés (toutes causes), alors que 26,7% des sujets du groupe éplérénone et 30,0% du groupe placebo répondaient au critère combiné de décès et d'hospitalisation cardiovasculaires. Dans l'étude EPHESUS, l'éplérénone a donc réduit le risque de décès toutes causes de 15% (RR 0,85; IC à 95%, 0,75-0,96; $p = 0,008$) comparativement au placebo, essentiellement en réduisant la mortalité cardiovasculaire (CV). Le risque de décès ou d'hospitalisations d'origine cardiovasculaire a été réduit de 13% avec l'éplérénone (RR 0,87; IC à 95%, 0,79-0,95; $p = 0,002$). Les réductions du risque absolu sur les critères de mortalité toutes causes et de mortalité/hospitalisations cardiovasculaires ont été de 2,3% et 3,3% respectivement. L'efficacité clinique a été démontrée essentiellement lorsque les sujets traités par l'éplérénone étaient âgés de moins de 75 ans. Les bénéfices du traitement chez les sujets de plus de 75 ans sont incertains. La classification fonctionnelle NYHA s'est améliorée ou est restée stable pour une proportion significativement plus élevée de sujets traités par l'éplérénone, comparativement au groupe placebo. L'incidence d'hyperkaliémie était de 3,4% dans le groupe éplérénone, contre 2,0% dans le groupe placebo ($p < 0,001$). L'incidence d'hypokaliémie était de 0,5% dans le groupe éplérénone contre 1,5% dans le groupe placebo ($p < 0,001$).

Aucun effet important de l'éplérénone sur la fréquence cardiaque, la durée QRS ou l'intervalle PR ou QT n'a été observé chez 147 sujets normaux pour lesquels les modifications électrocardiographiques ont été évaluées pendant les études pharmacocinétiques.

Dans l'essai EMPHASIS-HF, l'effet de l'éplérénone, lorsqu'elle était associée à un traitement standard, a été étudié par le biais des résultats cliniques de sujets ayant une insuffisance cardiaque systolique et des symptômes légers (classe fonctionnelle II NYHA).

Les sujets étaient inclus s'ils avaient au moins 55 ans, avaient une FEVG $\leq 30\%$ ou FEVG $\leq 35\%$ en plus d'une durée de QRS de >130 msec et, soit étaient hospitalisés 6 mois avant l'inclusion pour des raisons cardiovasculaires, soit avaient une concentration plasmatique de peptide natriurétique de type B (BNP) d'au moins 250 pg/ml, soit avaient une concentration plasmatique de N-terminal pro-BNP

d'au moins 500 pg/ml chez les hommes (750 pg/ml chez les femmes). L'éplérénone était instaurée à une dose de 25 mg une fois par jour et était augmentée après 4 semaines à 50 mg une fois par jour lorsque la kaliémie était < 5,0 mmol/l. Sinon, lorsque le débit de filtration glomérulaire (DFG) estimé était de 30-49 ml/min par 1,73 m², l'éplérénone était instaurée à une dose de 25 mg un jour sur deux et était augmentée à 25 mg une fois par jour.

Au total, 2737 sujets étaient randomisés (en double aveugle) au traitement par éplérénone ou placebo, y compris un traitement initial par diurétiques (85%), inhibiteurs de l'ECA (78%), antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (19%), bêta-bloquants (87%), antithrombotiques (88%), hypolipidémisants (63%) et glucosides digitaliques (27%). La FEVG moyenne était d'environ 26% et la durée moyenne du QRS d'environ 122 msec. La plupart des sujets (83,4%) avaient déjà été hospitalisés pour des raisons cardiovasculaires dans les 6 mois précédant la randomisation, dont environ 50% d'entre eux pour une insuffisance cardiaque. Environ 20% des sujets avaient un défibrillateur interne ou ont suivi une thérapie de resynchronisation cardiaque.

Le critère d'évaluation primaire, à savoir le décès d'origine cardiovasculaire ou l'hospitalisation pour insuffisance cardiaque, se produisait chez 249 (18,3%) sujets dans le groupe éplérénone et 356 (25,9%) sujets dans le groupe placebo (RR 0,63, 95% IC, 0,54-0,74; $p < 0,001$). L'effet de l'éplérénone sur les résultats du critère d'évaluation primaire était cohérent dans tous les sous-groupes préséparés.

Le deuxième critère d'évaluation, à savoir une mortalité de toutes causes, était atteint chez 171 (12,5%) sujets dans le groupe éplérénone et 213 (15,5%) sujets dans le groupe placebo (RR 0,76; 95% IC, 0,62-0,93; $p = 0,008$). Le décès d'origine cardiovasculaire a été rapporté chez 147 (10,8%) sujets du groupe éplérénone et 185 (13,5%) sujets du groupe placebo (RR 0,76; 95% IC, 0,61-0,94; $p = 0,01$).

Pendant l'étude, l'hyperkaliémie (taux sérique de potassium > 5,5 mmol/l) était rapportée chez 158 (11,8%) sujets dans le groupe éplérénone et chez 96 (7,2%) sujets dans le groupe placebo ($p < 0,001$). L'hypokaliémie, définie comme des taux sériques de potassium < 4,0 mmol/l, était statistiquement plus réduite avec l'éplérénone comparée au placebo (38,9% pour l'éplérénone contre 48,4% pour le placebo, $p < 0,0001$).

Population pédiatrique

L'éplérénone n'a pas été étudiée chez les sujets pédiatriques souffrant d'une insuffisance cardiaque.

Dans une étude de 10 semaines chez des sujets pédiatriques avec hypertension (âge compris entre 4 et 16 ans, $n=304$), l'éplérénone, aux doses (de 25 mg à 100 mg par jour) qui produisent une exposition similaire à celle des adultes, ne diminuait pas la pression sanguine efficacement. Dans cette étude et dans une étude de sécurité pédiatrique d'un an chez 149 sujets (âge compris entre 5 et 17 ans), le profil de sécurité était similaire à celui des adultes. L'éplérénone n'a pas été étudiée chez les sujets hypertendus de moins de 4 ans, parce que l'étude chez les sujets pédiatriques plus âgés a montré un manque d'efficacité (voir rubrique 4.2).

Tout effet (à long terme) sur le statut hormonal des sujets pédiatriques n'a pas été étudié.

5.2. Propriétés pharmacocinétiques

Absorption

La biodisponibilité absolue de l'éplérénone est de 69% après administration orale d'un comprimé de 100 mg. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après approximativement 1,5 à 2 heures. Les pics plasmatiques (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) sont proportionnels à la dose pour des doses allant de 10 mg à 100 mg et moins que proportionnels aux doses supérieures à 100 mg. L'état d'équilibre est atteint en deux jours. L'absorption n'est pas affectée par les aliments.

Distribution

La liaison de l'éplérénone aux protéines plasmatiques est d'environ 50% et le produit se lie essentiellement aux alpha 1-glycoprotéines acides. Le volume apparent de distribution à l'état d'équilibre est estimé être de 42-90 l. L'éplérénone ne se fixe pas de manière préférentielle sur les hématies.

Biotransformation

L'éplérénone est métabolisée principalement par le CYP3A4. Aucun métabolite actif de l'éplérénone n'a été identifié dans le plasma humain.

Elimination

Moins de 5% d'une dose d'éplérénone sous forme inchangée sont retrouvés dans les urines et les fèces. Après une dose orale unique de produit radiomarqué, environ 32% de la dose ont été excrétés dans les fèces et 67% environ dans les urines. La demi-vie d'élimination de l'éplérénone est d'environ 3 à 6 heures. La clairance plasmatique apparente est d'environ 10 l/h.

Populations particulières

Age, sexe et race: La pharmacocinétique de l'éplérénone à la posologie de 100 mg une fois par jour a été étudiée chez les personnes âgées (65 ans et plus), chez les hommes et les femmes et chez les sujets de race noire. La pharmacocinétique de l'éplérénone n'était pas significativement différente entre les hommes et les femmes. A l'état d'équilibre, on a observé chez les personnes âgées des augmentations de la C_{max} (22%) et de l'ASC (45%) comparativement à des sujets plus jeunes (18 à 45 ans). A l'état d'équilibre, la C_{max} a été inférieure de 19% et l'ASC de 26% chez les sujets de race noire (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Un modèle pharmacocinétique de population, pour les concentrations en éplérénone de deux études chez 51 sujets pédiatriques hypertendus, âgés de 4 à 16 ans, a identifié que le poids du patient avait un effet statistiquement significatif sur le volume de distribution de l'éplérénone mais pas sur sa clairance. Le volume de distribution de l'éplérénone et le pic d'exposition (C_{max}) dans une population pédiatrique plus lourde devraient être similaires à ceux des adultes de même poids corporel; chez un patient plus léger pesant 45 kg, le volume de distribution est environ 40% plus faible et le C_{max} devrait être plus élevé que chez les adultes types. Le traitement par l'éplérénone chez les patients pédiatriques a été initié à 25 mg une fois par jour et a été augmenté à 25 mg deux fois par jour après 2 semaines, et éventuellement à 50 mg deux fois par jour, si cliniquement indiqué. A ces doses, les concentrations d'éplérénone les plus élevées observées chez les sujets pédiatriques n'étaient pas substantiellement plus élevées que celles des adultes recevant une dose initiale de 50 mg une fois par jour.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'éplérénone a été évaluée chez des patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale et chez des patients sous hémodialyse. Comparativement aux sujets témoins, l'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre étaient augmentées respectivement de 38% et 24% chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, et diminuées respectivement de 26% et 3% chez les patients sous hémodialyse. On n'a pas observé de corrélation entre la clairance plasmatique de l'éplérénone et la clairance de la créatinine. L'éplérénone n'est pas éliminée par hémodialyse (voir rubrique 4.4).

Insuffisance hépatique

La pharmacocinétique de l'éplérénone à la posologie de 400 mg a été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B) et comparée à celle de sujets normaux. La C_{max} et l'ASC à l'état d'équilibre étaient respectivement augmentées de 3,6% et 42% (voir rubrique 4.2). Etant donné que l'utilisation de l'éplérénone chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère n'a pas été étudiée, l'éplérénone est contre-indiquée dans ce groupe de patients (voir rubrique 4.3).

Insuffisance cardiaque

La pharmacocinétique de l'éplérénone à la posologie de 50 mg a été évaluée chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque (classification II-IV de la NYHA). Comparativement aux sujets

sains appariés selon l'âge, le poids et le sexe, l'ASC et la C_{\max} à l'état d'équilibre étaient respectivement supérieures de 38% et 30% chez les patients insuffisants cardiaques. Conformément à ces résultats, une analyse pharmacocinétique de population de l'éplérénone basée sur un sous-ensemble de patients de l'étude EPHESUS a montré que la clairance de l'éplérénone chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque était similaire à celle de sujets âgés sains.

5.3 Données de sécurité préclinique

Les données non cliniques issues des études de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, cancérogénèse et des fonctions de reproduction n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme.

Dans les études de toxicologie en administration répétée, une atrophie de la prostate a été observée chez le rat et le chien à des niveaux d'exposition légèrement supérieurs aux niveaux d'exposition clinique. Les modifications de la prostate n'ont pas été accompagnées de conséquences fonctionnelles délétères. La pertinence clinique de ces observations n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau du comprimé

Lactose monohydraté
Cellulose microcristalline (E460)
Croscarmellose sodique (E468)
Hypromellose (E464)
Laurylsulfate de sodium
Talc (E553b)
Stéarate de magnésium (E470b)

Pelliculage

Opadry jaune:

Hypromellose (E464)
Dioxyde de titane (E171)
Macrogol 400
Polysorbate 80 (E433)
Oxyde de fer jaune (E172)
Oxyde de fer rouge (E172)

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

25 mg comprimés :

Emballages de 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 ou 200 comprimés en plaquettes opaques en PVC/Aluminium.

Emballages de 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 ou 200 x 1 (10 emballages de 20 x 1) comprimés en plaquettes opaques en PVC/Aluminium prédécoupées en doses unitaires.
Emballages de 100 comprimés en flacons PEHD.

50 mg comprimés :

Emballages de 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100 ou 200 comprimés en plaquettes opaques en PVC/Aluminium.

Emballages de 10 x 1, 20 x 1, 30 x 1, 50 x 1, 90 x 1, 100 x 1 ou 200 x 1 (10 emballages de 20 x 1) comprimés en plaquettes opaques en PVC/Aluminium prédécoupées en doses unitaires.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination

Pas d'exigences particulières.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

Viatrix Healthcare, Terhulpesteenweg 6A, B-1560 Hoeilaart

8. NUMEROS D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

BE:

Inspra 25 mg comprimés pelliculés (plaquettes): BE270137

Inspra 25 mg comprimés pelliculés (flacon): BE664432

Inspra 50 mg comprimés pelliculés (plaquettes): BE270121

LU:

Inspra 25 mg comprimés pelliculés: 2009060410

- 0385228: 1*20 cpr.ss blist.
- 0385231: 1*28 cpr.ss blist.
- 0385245: 1*30 cpr.ss blist.
- 0385259: 1*50 cpr.ss blist.
- 0385262: 1*100 cpr.ss blist.
- 0385276: 1*200 cpr.ss blist.
- 0429594: 1*90 cpr.ss blist.
- 0622272: 10*1 cpr.ss blist.
- 0622286: 20*1 cpr.ss blist.
- 0622305: 30*1 cpr.ss blist.
- 0622319: 50*1 cpr.ss blist.
- 0622322: 90*1 cpr.ss blist.
- 0622336: 100*1 cpr.ss blist.
- 0622353: 200*1 cpr.ss blist.
- 0696441: 1*10 cpr.ss blist.
- xxxxxxx: 1*100 flacon

Inspra 50 mg comprimés pelliculés: 2009060411

- 0385293: 1*20 cpr.ss blist.
- 0385309: 1*28 cpr.ss blist.
- 0385312: 1*30 cpr.ss blist.
- 0385326: 1*50 cpr.ss blist.
- 0385343: 1*100 cpr.ss blist.
- 0385357: 1*200 cpr.ss blist.
- 0429613: 1*90 cpr.ss blist.
- 0622367: 10*1 cpr.ss blist.

- 0622371: 20*1 cpr.ss blist.
- 0622384: 30*1 cpr.ss blist.
- 0622398: 50*1 cpr.ss blist.
- 0622403: 90*1 cpr.ss blist.
- 0622417: 100*1 cpr.ss blist.
- 0622421: 200*1 cpr.ss blist.
- 0696455: 1*10 cpr.ss blist.

9. DATE DE PREMIERE AUTORISATION/DE RENOUELEMENT DE L'AUTORISATION

Date de première autorisation: 20 décembre 2004

Date de dernier renouvellement: 09 juin 2009

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

09/2024

Date d'approbation: 01/2025