

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EPLERENONE BIOGARAN 25 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Eplérénone..... 25 mg
Pour un comprimé pelliculé.

Excipient à effet notoire : un comprimé contient 34,5 mg de lactose monohydraté (voir rubrique 4.4).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé jaune, rond, biconvexe, d'un diamètre de 6,0 mm.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

EPLERENONE BIOGARAN est indiquée :

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

4.2. Posologie et mode d'administration

Posologie

Pour un ajustement individuel de la posologie, il est possible d'utiliser des dosages à 25 mg et 50 mg. La posologie maximale est de 50 mg par jour.

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

La posologie d'entretien d'éplérénone recommandée est de 50 mg en une prise par jour. Le traitement doit être débuté à la dose de 25 mg une fois par jour, avec une augmentation de

posologie jusqu'à la dose cible quotidienne de 50 mg une fois par jour, de préférence en quatre semaines, en tenant compte des taux sériques de potassium (voir tableau 1). Le traitement par l'éplérénone doit normalement être débuté entre 3 et 14 jours après l'infarctus du myocarde sévère.

Pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque chronique au stade II selon la classification NYHA

Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque chronique de classe II NYHA, le traitement doit être initié à une dose de 25 mg une fois par jour et pourra être augmenté jusqu'à la dose de 50 mg/jour, de préférence dans les 4 semaines, après avoir vérifié la kaliémie (voir Tableau 1 et rubrique 4.4).

Un traitement par éplérénone ne doit pas être débuté chez des patients présentant une kaliémie > 5,0 mmol/L (voir rubrique 4.3).

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

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

Tableau 1 : Ajustements posologiques après le début 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 éplérénone en raison d'une kaliémie ? 6,0 mmol/L, le traitement pourra être repris à la posologie de 25 mg tous les deux jours dès que la kaliémie sera redescendue 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 initial de posologie 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 être également plus élevé quand il existe également une co-morbidité associée à une exposition systémique plus importante, en particulier dans l'insuffisance hépatique légère à modérée. Un contrôle régulier de la kaliémie est recommandé

(voir rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

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

Chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (Cl_{Cr} 30-60 mL/min) le traitement doit être initié à 25 mg tous les deux jours, avec ajustement de la dose en fonction de la kaliémie (voir tableau 1). Une surveillance régulière de la kaliémie est recommandée (voir rubrique 4.4).

Il n'y a pas de données chez les patients ayant une $Cl_{Cr} < 50$ mL/min présentant une insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde. L'utilisation de l'éplérénone chez ces patients doit être effectuée avec prudence. Les doses supérieures à 25 mg par jour n'ont pas été étudiées chez les patients ayant une $Cl_{Cr} < 50$ mL/min.

L'utilisation chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère ($Cl_{Cr} < 30$ mL/min) est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

L'éplérénone n'est pas dialysable.

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement initial de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, en raison d'une exposition systémique plus importante à l'éplérénone chez ces patients, un contrôle fréquent et régulier de la kaliémie est recommandé, en particulier chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4).

Traitement concomitant

En cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4, par exemple l'amiodarone, le diltiazem et le vérapamil, la posologie de 25 mg une fois par jour doit être utilisée. La posologie ne doit pas dépasser 25 mg une fois par jour (voir rubrique 4.5).

L'éplérénone peut être prise pendant ou en dehors des repas (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 avec une kaliémie $> 5,0$ mmol/L lors de l'instauration du traitement ;
- patients avec une insuffisance rénale sévère ($DFG < 30$ mL par minute par $1,73$ m²) ;
- patients avec une insuffisance hépatique sévère (Classe Child-Pugh C) ;
- patients recevant des diurétiques épargneurs de potassium ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, le nelfinavir, la clarithromycine, la télithromycine et la néfazodone) (voir rubrique 4.5) ;
- association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAII).

4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Hyperkaliémie

En raison du mécanisme d'action, une hyperkaliémie peut survenir sous éplérénone. La kaliémie doit être contrôlée chez tous les patients lors de l'initiation du traitement et lors des modifications de posologie. Par la suite, un contrôle régulier est recommandé en particulier pour les patients à risque d'hyperkaliémie, tels que les patients âgés, 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. Une baisse de la kaliémie a été observée en cas de diminution de la posologie d'éplérénone. Une étude a montré que l'association d'hydrochlorothiazide à un traitement par l'éplérénone a contrebalancé l'augmentation de la kaliémie.

Le risque d'hyperkaliémie peut augmenter lorsque l'éplérénone est utilisée en association avec un IEC et/ou un ARAII.

L'association d'un IEC et d'un ARAII avec l'éplérénone ne doit pas être utilisée (voir rubriques 4.3 et 4.5).

Insuffisance rénale

Chez les patients présentant une insuffisance rénale, notamment une microalbuminurie diabétique, la kaliémie doit être contrôlée régulièrement. Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la diminution de la fonction rénale. Bien que les données de patients souffrant de diabète de type II et de microalbuminurie soient limitées dans l'étude EPHESUS (Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study), une incidence accrue d'hyperkaliémie a été observée chez ces patients. Ils doivent donc être traités avec précaution. L'éplérénone n'est pas éliminée par hémodialyse.

Insuffisance hépatique

Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Classes Child-Pugh A et B), 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, les concentrations d'électrolytes doivent être contrôlées. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation d'éplérénone n'a pas été évaluée et est donc contre-indiquée (voir rubriques 4.2 et 4.3).

Inducteurs du CYP3A4

L'administration 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 pendant 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 (23mg) de sodium par comprimé, c'est-à-dire qu'il est essentiellement « sans sodium ».

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

Interactions pharmacodynamiques

+ Diurétiques épargneurs de potassium et suppléments potassiques

En raison du risque accru d'hyperkaliémie, l'éplérénone ne doit pas être administrée à des patients recevant d'autres diurétiques épargneurs de potassium ou des suppléments potassiques (voir rubrique 4.3). Les diurétiques épargneurs de potassium peuvent aussi majorer l'effet des médicaments antihypertenseurs et des autres diurétiques.

+ IEC, ARAII

Le risque d'hyperkaliémie peut augmenter lorsque l'éplérénone est utilisée en association avec un IEC et/ou un ARAII. Une surveillance étroite de la kaliémie et de la fonction rénale est recommandée, en particulier chez les patients à risque d'insuffisance rénale, par exemple, les patients âgés.

La triple association d'un IEC et d'un ARAII avec l'éplérénone ne doit pas être utilisée (voir rubriques 4.3 et 4.4).

+ Lithium

Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec le lithium. Cependant, chez des patients recevant du lithium, des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), une toxicité du lithium a été observée (voir rubrique 4.4). L'administration concomitante d'éplérénone et de lithium doit être évitée. Si cette association s'avère nécessaire, les concentrations plasmatiques en lithium doivent être surveillées (voir rubrique 4.4).

+ Ciclosporine, tacrolimus

La ciclosporine et le tacrolimus peuvent entraîner une insuffisance rénale et majorer le risque d'hyperkaliémie. L'utilisation concomitante d'éplérénone et de ciclosporine ou de tacrolimus doit être évitée. Quand la ciclosporine et le tacrolimus doivent être administrés avec de l'éplérénone (voir rubrique 4.4), un contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale est recommandé.

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Une insuffisance rénale aiguë peut se produire chez les patients à risque (âgés, déshydratés, sous diurétiques, avec une fonction rénale altérée), par diminution de la filtration glomérulaire (inhibition des prostaglandines vasodilatatrices due aux anti-inflammatoires non stéroïdiens). Ces effets sont généralement réversibles. Par ailleurs, il peut y avoir une réduction de l'effet antihypertenseur. Hydrater les malades et surveiller la fonction rénale en début de 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. Une surveillance de la kaliémie et de la fonction rénale doit être effectuée en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les sujets âgés.

+ Alpha β 1 bloquants (par exemple prazosine, alfuzosine)

En cas d'association d'alpha β 1 bloquants à l'éplérénone, il existe un risque potentiel d'augmentation de l'effet hypotenseur et/ou une hypotension orthostatique. Un contrôle clinique de l'hypotension orthostatique est recommandé lors de l'administration concomitante avec les alpha β 1 bloquants.

+ Antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, amifostine, baclofène

Un risque potentiel de majoration des effets antihypertenseurs et d'hypotension orthostatique existe si ces médicaments sont associés à l'éplérénone.

+ Glucocorticoïdes, tétracosactide

L'administration simultanée de ces médicaments avec l'éplérénone peut potentiellement diminuer les effets antihypertenseurs (rétention sodique et hydrique).

Interactions pharmacocinétiques

Des études in vitro montrent 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 glycoprotéine P.

+ Digoxine

L'exposition systémique (ASC) à la digoxine augmente de 16 % (IC 90 % : 4 %-30 %) en cas d'administration concomitante avec l'éplérénone. Si le taux de digoxine est proche de la limite supérieure thérapeutique, des précautions d'emploi sont à prendre.

+ Warfarine

Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée avec la warfarine. Si le taux de warfarine se situe près de la limite supérieure thérapeutique, des précautions d'emploi sont à prendre.

+ Substrats du CYP3A4

Les résultats d'études de pharmacocinétique avec des substrats marqués du CYP3A4, midazolam et cisapride, n'ont montré aucune interaction pharmacocinétique significative de ces médicaments en cas d'administration concomitante avec l'éplérénone.

+ Inhibiteurs du CYP3A4

Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : des interactions pharmacocinétiques significatives peuvent survenir en cas d'association avec des médicaments inhibiteurs du CYP3A4. Un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole à 200 mg deux fois par jour) entraîne une augmentation de 441 % de l'ASC de l'éplérénone (voir rubrique 4.3). L'utilisation concomitante d'éplérénone avec de puissants inhibiteurs des CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, le nelfinavir, la clarithromycine, la télithromycine, et la néfazadone, est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).

Inhibiteurs du CYP3A4 légers à modérés : l'administration concomitante avec l'érythromycine, le saquinavir, l'amiodarone, le diltiazem, le vérapamil ou le fluconazole entraîne des interactions pharmacocinétiques significatives avec des augmentations de l'ASC de 98 % à 187 %. La posologie de l'éplérénone ne doit pas dépasser 25 mg par jour en cas d'association à des inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.2).

+ Inducteurs du CYP3A4

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

+ Anti-acides

Les résultats d'une étude cinétique clinique ont montré qu'aucune interaction significative n'est attendue lorsque les anti-acides sont associés à l'éplérénone.

4.6. Fertilité, grossesse et allaitement

Grossesse

Il n'existe pas de données suffisantes de 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 gestation, le développement embryofœtal, la mise bas et le développement postnatal (voir rubrique 5.3). Il est cependant recommandé d'être prudent en cas de prescription d'éplérénone à des femmes enceintes.

Allaitement

Après administration orale, le passage de l'éplérénone dans le lait n'est pas connu. Cependant, les données précliniques montrent que l'éplérénone et/ou ses métabolites sont présents dans le lait de rat ; les rats nouveaux-nés exposés par cette voie se sont développés normalement. Les effets indésirables n'étant pas connus en cas d'allaitement, en fonction de l'importance du traitement pour la mère, il conviendra de décider d'interrompre soit l'allaitement ou soit le traitement.

Fertilité

Il n'existe aucune donnée disponible relative à la fertilité.

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

Les effets 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 des fonctions cognitives. Cependant, il sera tenu compte du risque potentiel d'étourdissements en cas de conduite de véhicules ou d'utilisation de machines.

4.8. Effets indésirables

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

Ci-dessous figurent les événements indésirables pour lesquels un lien avec le traitement est suspecté et dont l'incidence est supérieure à celle observée avec le placebo, les événements indésirables graves et dont l'incidence est significativement supérieure à celle observée avec le placebo ou ceux observés lors de la surveillance post-commercialisation. Les événements indésirables sont classés par système-organe et fréquence absolue. 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

**Classe de systèmes d'organes
MedDRA**

Réaction indésirable

Infections et infestations

Peu fréquent pyélonéphrite, infection, pharyngite

Affections hématologiques et du système lymphatique

Peu fréquent Eosinophilie

Affections endocriniennes

Peu fréquent Hypothyroïdie

Troubles du métabolisme et de la nutrition

Fréquent hyperkaliémie (voir rubriques 4.3 et 4.4),
hypercholestérolémie

Peu fréquent hyponatrémie, déshydratation,
hypertriglycémie

Affections psychiatriques

Fréquent Insomnie

Affections du système nerveux

Fréquent syncope, étourdissements, céphalées

Peu fréquent Hypoesthésie

Affections cardiaques

Fréquent insuffisance cardiaque gauche,
fibrillation auriculaire

Peu fréquent Tachycardie

Affections vasculaires

Fréquent Hypotension

Peu fréquent thrombose artérielle des membres,
hypotension orthostatique

Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales

Fréquent Toux

Affections gastro-intestinales

Fréquent diarrhées, nausées, constipation,
vomissements

Peu fréquent Flatulences

Affections de la peau et du tissu sous-cutané

Fréquent éruption cutanée, prurit

Classe de systèmes d'organes MedDRA

Réaction indésirable

Peu fréquent

?dème de Quincke, hyperhidrose

Affections musculo?squelettiques et systémiques

Fréquent

spasme musculaire, douleurs dorsales

Peu fréquent

douleurs musculo?squelettiques

Affections du rein et des voies urinaires

Fréquent

insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 4.5)

Affections hépatobiliaires

Peu fréquent

Cholécystite

Affections des organes de reproduction et du sein

Peu fréquent

Gynécomastie

Troubles généraux et anomalies au site d'administration

Fréquent

Asthénie

Peu fréquent

Malaise

Investigations

Fréquent

élévation de l'urée dans le sang,
élévation de la créatininémie

Peu fréquent

diminution des récepteurs du facteur de
croissance épidermique, augmentation
de la glycémie

Dans l'étude EPHESUS, un nombre plus important de cas d'accident vasculaire cérébral a été observé dans le groupe de sujets très âgés (? 75 ans). Néanmoins, il n'a pas été montré de différence statistiquement significative entre les groupes éplérénone (30) et placebo (22) dans la survenue des accidents vasculaires cérébraux. Dans l'étude EMPHASIS-HF, le nombre de cas d'accident vasculaire cérébral chez les personnes très âgées (? 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 le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet : www.signalement-sante.gouv.fr.

4.9. Surdosage

Aucun cas de surdosage avec l'éplérénone n'a été rapporté chez l'homme. La manifestation la plus probable d'un surdosage serait une hypotension ou une hyperkaliémie. L'éplérénone ne

peut pas être éliminée par hémodialyse. Il a été observé que l'éplérénone se lie de manière importante au charbon.

En cas de survenue 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 : Antagoniste de l'aldostérone, code ATC : C03DA04.

Mécanisme d'action

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

Effets pharmacodynamiques

L'éplérénone a induit des élévations prolongées de la rénine plasmatique et de l'aldostérone sérique, correspondant à l'inhibition du rétro-contrôle négatif de l'aldostérone sur la sécrétion de rénine. L'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et du taux d'aldostérone circulant ne compensent pas les effets de l'éplérénone.

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

L'éplérénone a été évaluée dans l'étude EPHEBUS. Il s'agit d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo, d'une durée de 3 ans, menée chez 6 632 sujets ayant eu un infarctus du myocarde (IM) aigu, présentant une dysfonction ventriculaire gauche (avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG] ? 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 plus des traitements standards, 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 un traitement standard comportant de l'acide acétylsalicylique (92 %), des IEC (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 EPHEBUS, les critères primaires étaient la mortalité toutes causes et un critère combiné de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire ; 14,4 % des sujets recevant l'éplérénone et 16,7 % des sujets recevant le placebo sont décédés (toutes causes), alors que 26,7 % des sujets recevant l'éplérénone et 30,0 % recevant le placebo ont présenté le critère combiné de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire. Ainsi, dans EPHEBUS, l'éplérénone a réduit le risque de mortalité 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. Le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation 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 ou d'hospitalisation cardiovasculaire ont été de 2,3 % et 3,3 % respectivement. L'efficacité clinique a été démontrée essentiellement lorsque les sujets traités par 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 éplérénone, comparativement au groupe placebo. L'incidence de l'hyperkaliémie était de 3,4 % dans le groupe éplérénone contre 2,0 % dans le groupe placebo (p < 0,001). L'incidence de l'hypokaliémie était de 0,5 % dans le groupe éplérénone contre 1,5 % dans le groupe placebo (p < 0,001).

Aucun effet dû à 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 de pharmacocinétique.

Dans l'étude EMPHASIS-HF, l'effet sur les signes cliniques, de l'addition de l'éplérénone à un traitement standard chez des sujets présentant une insuffisance cardiaque systolique modérée (classe II de la classification NYHA) a été étudiée.

Les sujets inclus étaient âgés d'au moins 55 ans, avaient une FEVG \geq 30 % ou une FEVG \geq 35 % avec une durée du QRS > 130 msec, et ont été soit hospitalisés pour la survenue d'événements cardiovasculaires (CV) dans les 6 mois précédant l'inclusion soit ont présenté des taux plasmatiques de peptide natriurétique de type B (BNP) d'au moins 250 pg/mL ou des taux plasmatiques de NT-pro-BNP (N-Terminal pro-BNP) d'au moins 500 pg/mL chez les hommes (750 pg/mL chez les femmes). L'éplérénone a été initiée à la dose de 25 mg une fois par jour et augmentée après 4 semaines à 50 mg une fois par jour si la kaliémie était < 5,0 mmol/L.

De même, si l'estimation du taux de filtration glomérulaire était de 30 à 49 mL/min/1.73 m², l'éplérénone était initiée à la dose de 25 mg tous les deux jours puis augmentée à 25 mg une fois par jour.

Au total, 2 737 sujets ont été randomisés (en double aveugle) pour recevoir soit de l'éplérénone soit un placebo en plus de leur traitement standard par des diurétiques (85 %), des inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (IEC) (78 %), des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (19 %), des bêta-bloquants (87 %), des médicaments anti-thrombotiques (88 %), des agents hypolipémiants (63 %) et des glucosides digitaliques (27 %). La FEVG moyenne était d'environ 26 % avec une durée moyenne du QRS d'environ 122 msec. La plupart des sujets (83,4 %) avaient déjà été hospitalisés pour des événements cardiovasculaires dans les 6 mois précédant la randomisation, dont environ 50 % d'entre eux pour insuffisance cardiaque. Environ 20 % des sujets avaient des défibrillateurs implantables ou une thérapie de resynchronisation cardiaque.

Le critère primaire d'évaluation défini par la survenue de décès d'origine cardiovasculaire ou d'hospitalisation pour insuffisance cardiaque a été atteint chez 249 (18,3 %) sujets dans le groupe éplérénone et chez 356 (25,9 %) sujets dans le groupe placebo (RR = 0,63, IC à 95 %, 0,54 à 0,74, p < 0,001). L'effet de l'éplérénone sur les résultats du critère principal était le même dans tous les sous-groupes pré-définis.

Le critère d'évaluation secondaire défini par la survenue de toutes les causes de mortalité a été atteint chez 171 (12,5 %) sujets dans le groupe éplérénone et chez 213 (15,5 %) sujets dans le groupe placebo (RR = 0,76, IC 95 %, 0,62 à 0,93, p = 0,008). Les décès d'origine cardiovasculaire ont été signalés chez 147 (10,8 %) sujets dans le groupe éplérénone et 185 (13,5 %) sujets dans le groupe placebo (RR = 0,76, IC 95 %, de 0,61 à 0,94, p = 0,01).

Au cours de l'étude, une hyperkaliémie (kaliémie > 5,5 mmol/L) a été rapportée chez 158 (11,8 %) sujets dans le groupe éplérénone et 96 (7,2 %) sujets dans le groupe placebo (p < 0,001). La survenue d'hypokaliémie, définie par une kaliémie < 4,0 mmol/L, était statistiquement plus faible avec l'éplérénone, comparativement au groupe placebo (38,9 % pour l'éplérénone versus 48,4 %

pour le placebo, $p < 0,0001$).

Population pédiatrique

L'éplérénone n'a pas été étudiée chez les sujets pédiatriques atteints d'insuffisance cardiaque. Au cours d'une étude de 10 semaines portant sur des sujets pédiatriques atteints d'hypertension (âgés de 4 à 16 ans, $n = 304$), l'éplérénone, à des doses (de 25 à 100 mg par jour) assurant une exposition similaire à celle des adultes, n'a pas permis d'abaisser efficacement la tension artérielle. Dans cette étude et une étude de sécurité pédiatrique d'un an portant sur 149 sujets (âgés de 5 à 17 ans), le profil de sécurité était semblable à celui observé chez les adultes. L'éplérénone n'a pas été étudiée chez des sujets hypertendus de moins de 4 ans en raison du manque d'efficacité démontré par l'étude menée sur des sujets pédiatriques plus âgés (voir rubrique 4.2).

Les effets (à long terme) éventuels sur l'état hormonal des sujets pédiatriques n'ont pas été étudiés.

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 environ 1 h 30 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 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 alpha₂-glycoprotéines acides. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est estimé à 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

On retrouve moins de 5 % d'une dose d'éplérénone sous forme inchangée dans les urines et les fèces. Après une dose orale unique de produit radiomarqué, 32 % environ 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 particularités ethniques

Les propriétés pharmacocinétiques de l'éplérénone à la posologie de 100 mg une fois par jour ont été étudiées chez les personnes âgées (65 ans et plus), chez les hommes et les femmes et

chez les patients noirs. 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 celles 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 patients noirs (voir rubrique 4.2).

Population pédiatrique

Un modèle pharmacocinétique de population pour des concentrations d'éplérénone issu de deux études menées sur 51 sujets pédiatriques hypertendus âgés de 4 à 16 ans a montré que le poids corporel du patient exerçait un effet statistiquement significatif sur le volume de distribution de l'éplérénone, mais pas sur sa clairance. Chez les patients pédiatriques plus corpulents, on prévoit un volume de distribution et une exposition maximale de l'éplérénone similaires à ceux d'un adulte d'un poids équivalent ; chez un patient de moins de 45 kg, le volume de distribution est d'environ 40 % inférieur et l'exposition maximale devrait être supérieure à celle d'un adulte moyen. Le traitement par éplérénone a été initié à 25 mg une fois par jour chez les patients pédiatriques puis augmenté à 25 mg deux fois par jour après 2 semaines, puis à 50 mg deux fois par jour, en cas d'indication clinique. A ces doses, les concentrations d'éplérénone maximales observées chez les patients pédiatriques n'étaient pas nettement supérieures à celles observées chez les adultes dont le traitement avait été initié avec une dose 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 du groupe contrôle, l'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre étaient augmentées de 38 % et 24 % respectivement chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, et diminuées de 26 % et 3 % respectivement chez les patients sous hémodialyse. Il n'a pas été 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 (Classe Child-Pugh B) et comparée à celle de sujets normaux. L'ASC et la C_{max} à l'état d'équilibre étaient augmentées de 3,6 % et 42 % respectivement (voir rubrique 4.2). Etant donné que l'utilisation de l'éplérénone n'a pas été étudiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, l'éplérénone est contre-indiquée pour ce type 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 supérieures de 38 % et 30 % respectivement chez les patients insuffisants cardiaques.

Conformément à ces résultats, une analyse pharmacocinétique de population basée sur un sous-ensemble de patients de l'étude EPHEBUS, 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 conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction et de développement, 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'étaient pas accompagnées de conséquences fonctionnelles délétères. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue.

6. DONNEES PHARMACEUTIQUES

6.1. Liste des excipients

Noyau : lactose monohydraté, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, stéarate de magnésium, laurilsulfate de sodium.

Pelliculage : OPADRY jaune 13B82402 (hypromellose, macrogol, dioxyde de titane (E171), polysorbate 80, oxyde de fer jaune (E172)).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

Plaquettes opaques (PVC/Alu) : 4 ans.

Plaquettes opaques (PVC/PVDC/Alu), plaquettes (Alu/Alu), flacon plastique (PEHD) : 3 ans.

6.4. Précautions particulières de conservation

Ce médicament ne nécessite pas de précautions particulières de conservation.

6.5. Nature et contenu de l'emballage extérieur

Plaquettes opaques (PVC/Alu) contenant 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 200 comprimés.

Plaquettes opaques (PVC/PVDC/Alu) contenant 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 200 comprimés.

Plaquettes (Alu/Alu) contenant 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 200 comprimés.

Flacon plastique (PEHD) contenant 10, 20, 28, 30, 50, 90, 100, 200 comprimés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d'élimination et de manipulation

Pas d'exigences particulières.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

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

BIOGARAN

15, BOULEVARD CHARLES DE GAULLE

92700 COLOMBES

8. NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE

- 34009 300 333 3 3 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 333 4 0 : 20 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 333 6 4 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 333 7 1 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 333 8 8 : 50 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 333 9 5 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 300 334 0 1 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 300 334 2 5 : 20 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 300 334 3 2 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 300 334 4 9 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 300 334 5 6 : 50 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 300 334 6 3 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 300 334 7 0 : 10 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 334 8 7 : 20 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 334 9 4 : 28 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 335 0 0 : 30 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 335 1 7 : 50 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 335 2 4 : 90 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 300 335 3 1 : 10 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).
- 34009 300 335 4 8 : 20 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).
- 34009 300 335 5 5 : 28 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).
- 34009 300 335 6 2 : 30 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).
- 34009 300 335 7 9 : 50 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).

- 34009 300 335 9 3 : 90 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).
- 34009 550 119 4 1 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 550 119 5 8 : 200 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/Aluminium).
- 34009 550 119 6 5 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 550 119 7 2 : 200 comprimés pelliculés sous plaquettes (PVC/PVDC/Aluminium).
- 34009 550 119 8 9 : 100 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 550 119 9 6 : 200 comprimés pelliculés sous plaquettes (Aluminium/Aluminium).
- 34009 550 120 0 9 : 100 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).
- 34009 550 120 1 6 : 200 comprimés pelliculés en flacon (PEHD).

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

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[à compléter ultérieurement par le titulaire]

11. DOSIMETRIE

Sans objet.

12. INSTRUCTIONS POUR LA PREPARATION DES RADIOPHARMACEUTIQUES

Sans objet.

CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE

Liste I.