ANSM - Mis à jour le : 05/06/2023

1. DENOMINATION DU MEDICAMENT

EPLERENONE SANDOZ 25 mg, comprimé pelliculé

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque comprimé pelliculé contient 25 mg d'éplérénone.

Excipient à effet notoire : chaque comprimé pelliculé contient 33,9 mg de lactose (sous forme monohydratée).

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Comprimé pelliculé.

Comprimé pelliculé jaune clair, rond, biconvexe, de 6 mm de diamètre environ, avec l'inscription « E9RN » sur une face et « 25 » sur l'autre face.

4. DONNEES CLINIQUES

4.1. Indications thérapeutiques

L'éplérénone est indiquée :

- en complément des traitements standards incluant les bétâ-bloquants, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire (CV) chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG ? 40 %) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde (IM) récent,

- en complément du traitement optimal standard, pour réduire le risque de morbi-mortalité CV chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de classe II (chronique) selon la classification NYHA (New York Heart Association) 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, les dosages 25 mg et 50 mg sont disponibles. La posologie maximale est de 50 mg par jour.

Pour les patients présentant une insuffisance cardiaque après un IM

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 un IM aigu.

Pour les patients atteints d'insuffisance cardiaque de classe II NYHA (chronique)

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 une fois par jour, de préférence en quatre semaines, en tenant compte des taux sériques de potassium (voir Tableau 1 et rubrique 4.4).

Un traitement par éplérénone ne doit pas être débuté chez les 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 2 jours
		25 mg tous les 2 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 chez les personnes âgées. 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 d’expérience 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 est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère (Cl_{Cr} 30 ml/min) (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 faibles à modérés du CYP3A4, par exemple l’amiodarone, le diltiazem et le vérapamil, une posologie initiale 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 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 avec une kaliémie > 5,0 mmol/L lors de l'instauration du traitement,
- Patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG 30 ml/min/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 (ARA II).

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, 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. 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 ARA II. L'association d'un IEC et d’un ARA II 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 Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS), une incidence accrue d'hyperkaliémie a été observée chez ce petit nombre de 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 taux d'électrolytes doivent être contrôlés. 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).

EPLERENONE SANDOZ contient du lactose et du sodium

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.

Ce médicament contient moins de 1 mmol (23 mg) de sodium par comprimé pelliculé, 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, ARA II

Le risque d'hyperkaliémie peut augmenter lorsque l'éplérénone est utilisée en association avec un IEC et/ou un ARA II. 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 ARA II 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 en association avec des diurétiques et des inhibiteurs de l'enzyme de conversion (IEC), une toxicité du lithium a été rapportée (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, un contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale est recommandé (voir rubrique 4.4).

+ Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Un traitement par AINS peut entraîner une insuffisance rénale aiguë en agissant directement sur la filtration glomérulaire, en particulier chez les patients à risque (sujets âgés et/ou déshydratés). Les patients recevant de l'éplérénone et des AINS doivent être correctement hydratés et leur fonction rénale surveillée avant l'initiation du traitement.

+ 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-1-bloquants (par exemple prazosine, alfuzosine)

En cas d'association d'alpha-1-bloquants à l'éplérénone, il existe un risque potentiel d'augmentation de l'effet hypotenseur et/ou d'hypotension orthostatique. Un contrôle clinique de l'hypotension orthostatique est recommandé lors de l'administration concomitante avec les alpha-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 (ou digoxinémie) 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 des 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) a entraîné une augmentation de 441 % de l'ASC de l'éplérénone (voir rubrique 4.3). L'utilisation

concomitante d'éplérénone avec des inhibiteurs puissants du 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 faibles à modérés du CYP3A4 : l'administration concomitante avec l'érythromycine, le saquinavir, l'amiodarone, le diltiazem, le vérapamil ou le fluconazole a entraîné 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 faibles à modérés du CYP3A4 (voir rubrique 4.2).

+ Inducteurs du CYP3A4

L'administration concomitante de millepertuis (inducteur puissant du CYP3A4) et d'éplérénone a provoqué 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 plus puissants du CYP3A4 tels que la rifampicine. En raison d'un risque de diminution de l'efficacité de l'éplérénone, l'utilisation simultanée d'inducteurs puissants du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phenobarbital, millepertuis) et d'éplérénone n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).

+ Anti-acides

Sur la base des résultats d'une étude clinique de pharmacocinétique, aucune interaction significative n'est attendue en cas d'association d'anti-acides 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 gestation, le développement embryo-fœtal, la mise bas 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 ratons 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'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 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 des fonctions cognitives mais lors de 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 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 observés lors de ces deux études (événements indésirables pour lesquels un lien avec le traitement est suspecté et dont l'incidence est supérieure à celle observée avec le placebo, ou événements indésirables graves et dont l'incidence est significativement supérieure à celle observée avec le placebo), soit 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 (? 1/10) ; Fréquent (? 1/100 à 1/10) ; Peu fréquent (? 1/1000 à 1/100) ; Rare (? 1/10 000 à 1/1000) ; 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

Classes de systèmes d'organes	**Evénements indésirables**
Infections et infestations	
Peu fréquent	pyélonéphrite, infection, pharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique	
Peu fréquent	éosinophilie
Affections endocriniennes	
Peu fréquent	hypothyroïdisme
Troubles du métabolisme et de la nutrition	
Fréquent	hyperkaliémie (voir rubriques 4.3 et 4.4), hypercholestérolémie
Peu fréquent	hyponatrémie, déshydratation, hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques	
Peu fréquent	insomnie
Affections du système nerveux	
Fréquent	étourdissements, syncope, céphalées
Peu fréquent	hypoesthésie
Affections cardiaques	
Fréquent	insuffisance ventriculaire gauche, fibrillation auriculaire
Peu fréquent	tachycardie
Affections vasculaires	
Fréquent	hypotension
Peu fréquent	thrombose artérielle d'un membre, hypotension orthostatique
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales	
Fréquent	toux
Affections gastro-intestinales	
Fréquent	diarrhée, nausées, constipation, vomissements

Classes de systèmes d’organes	Evénements indésirables
Peu fréquent	flatulence
Affections de la peau et du tissu sous-cutané	
Fréquent	éruption cutanée, prurit
Peu fréquent	hyperhidrose, œdème de Quincke
Affections musculo-squelettiques et systémiques	
Fréquent	spasmes musculaires, 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 créatinine dans le sang
Peu fréquent	diminution des récepteurs du facteur de croissance épidermique, glycémie augmentée

Dans l’étude EPHESUS, un nombre plus important de cas d’accident vasculaire cérébral a été observé dans le groupe des 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: https://signalement.social-sante.gouv.fr/.

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 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 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 CV.

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 consécutive de l'activité de la rénine plasmatique et du taux d'aldostérone circulant ne compense pas les effets de l'éplérénone.

Dans des études de recherche de doses dans l'insuffisance cardiaque chronique (classes II-IV de la classification 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 EPHESUS, 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 EPHESUS. 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 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 EPHESUS, 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 EPHESUS, 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 CV. Le risque de mortalité CV ou d'hospitalisation d'origine CV 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 classe 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 (p0,001). L’incidence de l’hypokaliémie était de 0,5 % dans le groupe éplérénone contre 1,5 % dans le groupe placebo (p0,001).

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 de pharmacocinétique.

Dans l'étude 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 étaient âgés d’au moins 55 ans, avaient une FEVG ? 30 % ou une FEVG ? 35 % avec une durée du QRS > 130 msec, et soit étaient hospitalisés pour la survenue d’événements CV dans les 6 mois précédant l'inclusion, soit présentaient 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 débit de filtration glomérulaire (DFG) 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, 2737 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 hypolipidémiants (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 sujets (18,3 %) dans le groupe éplérénone et chez 356 sujets (25,9 %) 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 sujets (12,5 %) dans le groupe éplérénone et chez 213 sujets (15,5 %) 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 %, 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 sujets (11,8 %) dans le groupe éplérénone et 96 sujets (7,2 %) 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 17 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, 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 1,5 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 de distribution apparent 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

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 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 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 (classes II-IV de la classification 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 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 précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, cancérogenèse, 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'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 (E 460), croscarmellose sodique (E 468), hypromellose (E 464), laurylsulfate de sodium, talc (E 553b), stéarate de magnésium.

Pelliculage : hypromellose (E 464), polysorbate 80 (E 433), macrogol 400, dioxyde de titane (E 171), oxyde de fer jaune (E 172).

6.2. Incompatibilités

Sans objet.

6.3. Durée de conservation

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

Les comprimés pelliculés sont conditionnés sous plaquettes (PVC/Aluminium) insérées dans un étui en carton.

Boîtes de 10, 14, 20, 28, 30, 50, 56, 60, 84, 90, 98 ou 100 comprimés pelliculés.

Conditionnements unitaires de 10x1, 14x1, 20x1, 28x1, 30x1, 50x1, 56x1, 60x1, 84x1, 90x1, 98x1 ou 100x1 comprimés pelliculés.

Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées.

6.6. Précautions particulières d’élimination et de manipulation

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

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

SANDOZ
49 AVENUE GEORGES POMPIDOU
92300 LEVALLOIS-PERRET

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

- 34009 300 578 7 2 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 300 578 9 6 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 300 579 0 2 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 300 579 1 9 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 300 579 2 6 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 300 579 3 3 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 300 579 5 7 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 300 579 6 4 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 300 579 7 1 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)

- 34009 300 579 8 8 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 550 210 9 4 : 98 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 550 211 0 0 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium)
- 34009 300 579 9 5 : 10 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) prédécoupées unitaires
- 34009 300 580 0 8 : 14 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) prédécoupées unitaires
- 34009 300 580 1 5 : 20 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) prédécoupées unitaires
- 34009 300 580 3 9 : 28 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) prédécoupées unitaires
- 34009 300 580 4 6 : 30 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) prédécoupées unitaires
- 34009 300 580 5 3 : 50 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) prédécoupées unitaires
- 34009 300 580 6 0 : 56 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) prédécoupées unitaires
- 34009 300 580 7 7 : 60 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) prédécoupées unitaires
- 34009 300 580 8 4 : 84 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) prédécoupées unitaires
- 34009 300 580 9 1 : 90 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) prédécoupées unitaires
- 34009 550 211 1 7 : 98 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) prédécoupées unitaires
- 34009 550 211 2 4 : 100 comprimés sous plaquettes (PVC/Aluminium) prédécoupées unitaires

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

[A compléter ultérieurement par le titulaire]

10. DATE DE MISE A JOUR DU TEXTE

[A 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