

MONOGRAPHIE DE PRODUIT

PrINSPRA^{MD}

comprimés d'éplérénone

Comprimés dosés à 25 mg et à 50 mg

Antagoniste de l'aldostérone

BGP Pharma ULC
85, chemin Advance
Etobicoke (Ontario)
M8Z 2S6

Date de préparation :
05 juillet 2023

Numéro de contrôle : 276281

M.D. de UPJOHN US 2 LLC
BGP Pharma ULC, une société Viatris, licencié
© BGP Pharma ULC, 2023

Table des matières

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ.....	3
RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT	3
INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE.....	3
CONTRE-INDICATIONS	4
MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS	4
EFFETS INDÉSIRABLES	7
INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES	19
POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION.....	22
SURDOSAGE.....	25
MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE	26
STABILITÉ ET CONSERVATION	29
DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION.....	29
PRÉSENTATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE.....	29
PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES.....	30
RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES	30
ESSAIS CLINIQUES	31
PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE	42
TOXICOLOGIE	49
RÉFÉRENCES	52
PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR	53

PrINSPRA^{MD}

(comprimés d'éplérénone)

PARTIE I : RENSEIGNEMENTS POUR LE PROFESSIONNEL DE LA SANTÉ

RENSEIGNEMENTS SOMMAIRES SUR LE PRODUIT

Voie d'administration	Présentation et teneur	Excipients
Orale	Comprimés dosés à 25 mg et à 50 mg	Croscarmellose sodique, hypromellose, lactose, stéarate de magnésium, cellulose microcristalline, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, laurylsulfate de sodium, talc, dioxyde de titane, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge.

INDICATIONS ET USAGE CLINIQUE

INSPRA (éplérénone) est indiqué comme adjuvant au traitement classique pour réduire le risque de mortalité cardiovasculaire et d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque chez les patients qui présentent une insuffisance cardiaque systolique chronique de classe II de la NYHA et une dysfonction systolique ventriculaire gauche. Chez les patients de 75 ans et plus, INSPRA n'a pas été associé à une réduction de la mortalité cardiovasculaire (*voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Personnes âgées et ESSAIS CLINIQUES – Étude EMPHASIS-HF*).

INSPRA (éplérénone) est indiqué comme adjuvant au traitement classique pour réduire le risque de mortalité et d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde, chez les adultes dont l'état clinique est stable et qui présentent des signes d'insuffisance cardiaque et de dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection $\leq 40\%$). Chez les patients de 75 ans et plus, INSPRA n'a pas été associé à une réduction de la mortalité (*voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Populations particulières – Personnes âgées et ESSAIS CLINIQUES – Étude EPHEBUS*).

INSPRA (éplérénone) est indiqué pour le traitement de l'hypertension essentielle légère ou modérée. On l'utilise habituellement en association avec d'autres agents chez les patients qui ne peuvent être traités de façon adéquate avec d'autres agents ou quand on juge que les autres agents ne conviennent pas.

Il importe de mesurer la kaliémie et d'estimer le taux de filtration glomérulaire avant d'entreprendre un traitement par INSPRA; si la kaliémie est $> 5,0$ mmol/L ou si le taux de

filtration glomérulaire estimé est $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$, il ne faut pas administrer INSPRA (*voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

CONTRE-INDICATIONS

INSPRA (éplérénone) est contre-indiqué dans tous les cas suivants :

- hypersensibilité à INSPRA ou à l'un de ses composants (*pour connaître la liste complète des ingrédients, voir la section PRÉSENTATION, COMPOSITION ET CONDITIONNEMENT*);
- hyperkaliémie d'importance clinique;
- insuffisance hépatique grave (Child-Pugh, classe C);
- kaliémie $> 5,0 \text{ mmol/L}$ avant le traitement;
- insuffisance rénale grave (taux de filtration glomérulaire estimé $< 30 \text{ mL/min/1,73 m}^2$);
- prise d'un diurétique d'épargne potassique, d'un supplément de potassium ou d'un inhibiteur puissant de l'isoenzyme CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, néfazodone, télichromycine, clarithromycine, ritonavir, nelfinavir) (*voir les sections INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

INSPRA (éplérénone) est aussi contre-indiqué en présence d'hypertension dans les cas suivants :

- diabète de type 2 accompagné de microalbuminurie;
- créatininémie $> 132 \text{ } \mu\text{mol/L}$ chez les hommes ou $> 115 \text{ } \mu\text{mol/L}$ chez les femmes;
- insuffisance rénale modérée ou grave (taux de filtration glomérulaire estimé $< 50 \text{ mL/min/1,73 m}^2$).

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

Hyperkaliémie

Le principal risque associé à la prise d'INSPRA (éplérénone) est l'hyperkaliémie. Si elle n'est pas diagnostiquée à temps, elle peut causer une arythmie grave pouvant être fatale. Il faut donc, pour tous les patients soumis au traitement par INSPRA, mesurer la kaliémie avant la mise en route du traitement, dans la semaine qui suit et un mois après la mise en route du traitement ou tout ajustement de la dose, puis périodiquement selon le tableau clinique (*voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Il est possible de réduire au minimum le risque d'hyperkaliémie en sélectionnant les patients avec soin, en évitant de leur administrer certains médicaments, en leur fournissant une information détaillée et en les surveillant régulièrement jusqu'à ce que les effets d'INSPRA soient bien établis.

Pour connaître les critères de sélection des patients ainsi que les médicaments à éviter ou à prescrire avec prudence en présence d'INSPRA, consultez les sections CONTRE-INDICATIONS, INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES et EFFETS INDÉSIRABLES.

Il ne faut pas administrer INSPRA aux patients atteints d'insuffisance cardiaque dont la kaliémie initiale est $> 5,0$ mmol/L et/ou dont le taux de filtration glomérulaire estimé est < 30 mL/min/1,73 m². Le risque d'hyperkaliémie augmente avec le déclin de la fonction rénale (*voir la section* EFFETS INDÉSIRABLES, **tableaux 6 et 9**).

Il ne faut pas administrer INSPRA aux patients hypertendus ayant une kaliémie initiale $> 5,0$ mmol/L et/ou un taux de filtration glomérulaire estimé < 50 mL/min/1,73 m². Chez les patients souffrant d'hypertension dont le taux de filtration glomérulaire estimé est bas, la kaliémie doit être surveillée de près durant le traitement par INSPRA, particulièrement lors de l'administration concomitante d'autres antihypertenseurs. Même chez les patients hypertendus dont la fonction rénale est normale, une hyperkaliémie peut survenir durant le traitement par INSPRA (*voir la section* EFFETS INDÉSIRABLES, **tableau 11**). Le surdosage est associé à une hausse significative des cas d'hyperkaliémie (potassium sérique $> 5,5$ mmol/L).

Il faut également faire preuve de prudence chez les patients diabétiques qui font de l'insuffisance cardiaque et qui reçoivent INSPRA, particulièrement ceux qui présentent une protéinurie ou une insuffisance rénale, en raison du risque accru d'hyperkaliémie. Les patients atteints soit de diabète soit d'insuffisance rénale et/ou de protéinurie courent aussi un risque plus élevé d'hyperkaliémie, sauf que celle-ci demeure moins fréquente que chez les patients aux prises avec l'une et l'autre de ces affections (*voir la section* EFFETS INDÉSIRABLES, **tableaux 7 et 10**).

Insuffisance hépatique

Chez 16 sujets présentant une insuffisance hépatique faible ou modérée (Child-Pugh, classe B) et ayant reçu 400 mg d'INSPRA, on n'a observé ni élévation de la kaliémie à plus de 5,5 mmol/L ni modification significative de la C_{max}; on a toutefois constaté une augmentation de 42 % de l'ASC et une diminution de 30 % de la clairance d'INSPRA, comparativement au groupe témoin. Comme la dose recommandée est 8 fois plus faible que celle qui avait été administrée, aucun réglage posologique n'est nécessaire chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique *faible ou modéré*.

L'usage d'INSPRA chez les patients ayant une atteinte hépatique grave n'a pas été évalué. INSPRA est donc contre-indiqué chez ces patients (*voir les sections* CONTRE-INDICATIONS, POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION *et* MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE, Populations particulières et états pathologiques).

Insuffisance rénale

Voir les sections CONTRE-INDICATIONS, MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hyperkaliémie, *et* EFFETS INDÉSIRABLES.

Carcinogénèse et mutagenèse

Les études précliniques sur l'innocuité pharmacologique, la génotoxicité, le potentiel carcinogène et la toxicité pour la reproduction n'ont révélé aucun risque particulier pour les humains.

Dans les études ayant évalué la toxicité de doses répétées, une atrophie de la prostate a été constatée chez les rats et les chiens à des degrés d'exposition plusieurs fois plus élevés que ceux que l'on observe aux doses thérapeutiques recommandées. Ces changements n'ont pas entraîné de conséquences néfastes sur la fonction prostatique. La portée clinique de ces résultats n'a pas été établie.

Les études chez le rat et le lapin n'ont montré aucun effet tératogène. Les chercheurs ont toutefois noté une diminution du poids des lapines gravides et une augmentation du nombre de résorptions fœtales et de pertes post-implantatoires dans le groupe exposé à la plus forte dose.

Populations particulières

Femmes enceintes

INSPRA n'a fait l'objet d'aucune étude chez des femmes enceintes. Dans les études réalisées chez l'animal, INSPRA n'a pas eu d'effet sur la fertilité ni d'effet tératogène, mais on ne connaît pas les risques qu'il peut présenter pour le fœtus chez l'humain. Par conséquent, INSPRA ne doit être administré durant la grossesse que si les bienfaits éventuels pour la mère l'emportent sur les risques pour le fœtus (*voir la section TOXICOLOGIE*).

Femmes qui allaitent

On ne sait pas si INSPRA est excrété dans le lait maternel chez la femme; chez la rate, il était présent dans le lait, dans un rapport de concentrations lait sur plasma de 0,85. Comme un grand nombre de médicaments passent dans le lait maternel chez l'humain et comme on ne connaît pas les effets indésirables potentiels d'INSPRA sur le nourrisson, il faut choisir entre l'allaitement et l'administration d'INSPRA, en tenant compte de l'importance du traitement pour la mère (*voir la section TOXICOLOGIE*).

Enfants

L'innocuité et l'efficacité d'INSPRA n'ont pas été établies chez les enfants. INSPRA n'est donc pas recommandé chez cette population de patients.

Personnes âgées

Dans l'étude EPHEBUS, 1641 (46 %) patients traités par INSPRA étaient âgés de 65 ans ou plus et 616 (18,6 %), de 75 ans ou plus. Les patients de plus de 75 ans n'ont pas semblé bénéficier de l'usage d'INSPRA (*voir la section ESSAIS CLINIQUES – Étude EPHEBUS*).

Dans l'étude EMPHASIS-HF, 1854 (68 %) patients de 65 ans et plus, et 657 (24 %) de 75 ans et plus ont reçu INSPRA. Comparé au placebo, INSPRA semble avoir eu des effets bénéfiques dans ces deux sous-groupes de patients, d'après les résultats relatifs au paramètre d'évaluation principal composé de la mortalité cardiovasculaire (CV) et des hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque (IC). Ces résultats favorables s'expliquent surtout par une réduction significative des hospitalisations motivées par l'insuffisance cardiaque. Si celles-ci ont diminué dans tous les groupes d'âge, la mortalité CV n'a cependant pas diminué chez les patients de 75 ans et plus traités par INSPRA (*voir la section ESSAIS CLINIQUES – Étude EMPHASIS-HF*).

Parmi les patients qui ont reçu INSPRA dans le cadre des études sur l'hypertension, 629 (22 %) étaient âgés de 65 ans et plus et 104 (3,7 %), de 75 ans et plus. Aucune différence n'a été observée sur les plans de l'innocuité et de l'efficacité entre ces sujets et les plus jeunes.

Aucun réglage initial de la dose n'est nécessaire chez les patients âgés. Toutefois, comme la fonction rénale diminue avec l'âge, le risque d'hyperkaliémie augmente parallèlement, et peut-être encore plus en présence d'une affection concomitante associée à une exposition générale accrue, en particulier l'insuffisance hépatique faible ou modérée. Une surveillance périodique de la kaliémie est donc recommandée.

EFFETS INDÉSIRABLES

Effets indésirables observés lors des essais cliniques

Puisque les essais cliniques sont menés dans des conditions très particulières, les taux des effets indésirables qui sont observés peuvent ne pas refléter les taux observés en pratique et ne doivent pas être comparés aux taux observés dans le cadre des essais cliniques portant sur un autre médicament. Les renseignements sur les effets indésirables d'un médicament qui sont tirés d'essais cliniques s'avèrent utiles pour la détermination des manifestations indésirables liées aux médicaments et pour l'estimation des taux.

Insuffisance cardiaque chronique de classe II de la NYHA

Étude EMPHASIS-HF : insuffisance cardiaque chronique de classe II de la NYHA

Dans l'étude EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure*), l'innocuité d'INSPRA a été évaluée au cours de la phase à double insu chez 1364 patients qui ont été suivis pendant 675 jours (durée médiane), contre 1372 patients sous placebo suivis pendant une durée médiane de 615 jours. Les effets indésirables, toutes causes confondues, signalés chez ≥ 2 % des sujets sous INSPRA (et plus fréquemment que dans le groupe placebo) sont présentés au **tableau 1**.

Tableau 1. Effets indésirables survenus dans l'étude EMPHASIS-HF chez ≥ 2 % des sujets du groupe INSPRA et plus fréquemment que dans le groupe placebo

Système Effet indésirable	INSPRA 25-50 mg/j n = 1364	Placebo n = 1372	Valeur p^\dagger
Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique Anémie	32 (2,3 %)	28 (2,0 %)	-
Troubles cardiaques Infarctus du myocarde	36 (2,6 %)	34 (2,5 %)	-
Troubles gastro-intestinaux Constipation	32 (2,3 %)	15 (1,1 %)	0,0123
Infections et infestations Rhinopharyngite	49 (3,6 %)	48 (3,5 %)	-
Infection des voies respiratoires supérieures	39 (2,9 %)	35 (2,6 %)	-
Troubles métaboliques et nutritionnels Diabète	33 (2,4 %)	28 (2,0 %)	-
Hyperkaliémie*	118 (8,7 %)	55 (4,0 %)	< 0,0001
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif Douleur dans les membres	30 (2,2 %)	29 (2,1 %)	-
Troubles du système nerveux Étourdissements	66 (4,8 %)	65 (4,7 %)	-
Céphalées	35 (2,6 %)	32 (2,3 %)	-
Syncope	37 (2,7 %)	31 (2,3 %)	-
Troubles rénaux et urinaires Insuffisance rénale	68 (5,0 %)	44 (3,2 %)	0,0205
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux Toux	57 (4,2 %)	48 (3,5 %)	-
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané Prurit	29 (2,1 %)	15 (1,1 %)	0,0338
Troubles vasculaires Hypotension	55 (4,0 %)	42 (3,1 %)	-

* Considéré comme un effet indésirable par l'investigateur, sans égard à la kaliémie réelle.

† Le tiret indique que la différence entre les groupes n'est pas significative sur le plan statistique ($p > 0,05$).

La fréquence globale des effets indésirables liés au traitement a été de 21,3 % dans le groupe éplérénone et de 17,1 % dans le groupe placebo. Parmi ceux-ci, l'hyperkaliémie a été le seul à survenir chez ≥ 2 % des sujets dans l'un et l'autre groupes (éplérénone : 7,0 %; placebo : 2,9 %).

En tout, 1272 sujets ont signalé des effets indésirables graves, dont 586 (43,0 %) dans le groupe INSPRA et 686 (50,0 %) dans le groupe placebo.

Au total, 472 sujets ont abandonné l'étude en raison d'effets indésirables, soit 215 (15,8 %) sous INSPRA et 257 (18,7 %), sous placebo. Trente-deux de ces abandons ont été motivés par une hyperkaliémie, soit 19 (1,4 %) dans le groupe INSPRA et 13 (0,9 %) dans le groupe placebo.

Un résumé des taux d'hyperkaliémie et d'hypokaliémie figure au **tableau 5**.

Insuffisance cardiaque consécutive à un infarctus du myocarde

Étude EPHESUS : insuffisance cardiaque consécutive à un infarctus du myocarde

Dans l'étude EPHESUS (*Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and SURvival Study*), l'innocuité d'INSPRA a été évaluée chez 3307 patients (contre 3301 autres sous placebo). Les patients ont été suivis pendant 16 mois en moyenne (*voir la section ESSAIS CLINIQUES*). L'état final (mort ou vivant) a été confirmé dans 99,7 % des cas.

Les plus sérieux effets indésirables signalés dans cette étude faisaient partie des principaux critères d'évaluation (décès, insuffisance cardiaque...); ils ont été significativement plus fréquents dans le groupe placebo. Les effets indésirables graves qui ont été significativement plus fréquents dans le groupe éplérénone (déshydratation, thrombose artérielle de la jambe, élévation de la créatininémie, pyélonéphrite) avaient un faible taux d'incidence ($\leq 0,5$ %).

La céphalée est la réaction indésirable la plus couramment observée chez les patients qui ont reçu l'éplérénone (essais à dose unique et à doses répétées). L'hyperkaliémie est survenue plus souvent sous INSPRA que sous placebo (fréquences résumées au **tableau 7**). L'hypotension orthostatique a également été plus fréquente dans le groupe éplérénone que dans le groupe placebo (0,7 % vs 0,3 %). Les autres effets plus couramment observés durant le traitement par l'éplérénone sont : l'élévation du taux d'azote uréique sanguin et de créatinine, l'hypothyroïdie, le reflux gastro-œsophagien, la pancréatite, la cétose, la thrombose artérielle de la jambe, la sepsie et les varices. L'hypokaliémie ($< 3,5$ mmol/L) a été moins fréquente sous INSPRA (8,4 % vs 13,1 %).

Les élévations de la kaliémie ont permis d'établir un réglage approprié de la dose d'éplérénone (*voir le **tableau 16**, Réglage de la dose*). Très peu de patients ont dû abandonner le traitement pour de bon à cause de l'hyperkaliémie (0,7 % pour l'éplérénone vs 0,3 % pour le placebo), et cette dernière n'a causé aucun décès. Une sepsie a entraîné l'abandon permanent du traitement chez 2 patients du groupe éplérénone. Aucun patient n'a cessé définitivement de prendre le médicament de l'étude pour cause d'hypotension orthostatique.

Le **tableau 2** présente les effets indésirables signalés chez $\geq 2,0$ % des sujets sous INSPRA (et plus fréquemment que dans le groupe placebo).

Tableau 2 - Effets indésirables survenus dans l'étude EPHESUS chez ≥ 2 % des sujets du groupe éplérénone et plus fréquemment que dans le groupe placebo

Système Effet indésirable	INSPRA 25 - 50 mg/j n = 3307	Placebo n = 3301	Valeur p^\dagger
Troubles du système nerveux autonome			
Hypotension	119 (3,6 %)	109 (3,3 %)	-
Syncope	71 (2,1 %)	58 (1,8 %)	-
Corps entier – Affections générales			
Asthénie	89 (2,7 %)	68 (2,1 %)	-
Douleur thoracique non cardiaque	213 (6,4 %)	206 (6,2 %)	-
Fatigue	95 (2,9 %)	91 (2,8 %)	-
Fièvre	67 (2,4 %)	65 (2,0 %)	-
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique			
Étourdissements	214 (6,5 %)	197 (6,0 %)	-
Céphalées	126 (3,8 %)	119 (3,6 %)	-
Troubles gastro-intestinaux			
Constipation	98 (3,0 %)	92 (2,8 %)	-
Diarrhée	115 (3,5 %)	113 (3,4 %)	-
Dyspepsie	129 (3,9 %)	120 (3,6 %)	-
Nausées	139 (4,2 %)	133 (4,0 %)	-
Vomissements	76 (2,3 %)	59 (1,8 %)	-
Troubles de la fréquence ou du rythme cardiaque			
Tachycardie ventriculaire	70 (2,1 %)	63 (1,9 %)	-
Troubles métaboliques et nutritionnels			
Hyperkaliémie	113 (3,4 %)	66 (2,0 %)	0,0005
Troubles du myo-, de l'endo- ou du péricarde et troubles valvulaires			
Angine de poitrine	459 (13,9 %)	415 (12,6 %)	-
Maladie coronarienne	100 (3,0 %)	91 (2,8 %)	-
Troubles des hématies			
Anémie	115 (3,5 %)	98 (3,0 %)	-
Troubles urinaires			
Élévation du taux de créatinine	81 (2,4 %)	51 (1,5 %)	0,0105
Hématurie	70 (2,1 %)	55 (1,7 %)	-
Anomalie de la fonction rénale	96 (2,9 %)	79 (2,4 %)	-
Troubles vasculaires (autres que cardiaques)			
Troubles vasculaires cérébraux	103 (3,1 %)	101 (3,1 %)	-

f.p.j. = fois par jour

† Par la méthode exacte de Fisher. Le tiret indique que la différence entre les groupes n'est pas significative sur le plan statistique ($p > 0,05$).

Le **tableau 3** présente les taux d'effets indésirables liés aux hormones sexuelles.

Tableau 3. Taux d'effets indésirables liés aux hormones sexuelles dans l'étude EPHESUS

	Hommes		Femmes
	Gynécomastie	Mastodynie	Saignement vaginal anormal
INSPRA	0,4 %	0,1 %	0,4 %
Placebo	0,5 %	0,1 %	0,4 %

Hypertension :

L'innocuité d'INSPRA employé en monothérapie ou comme traitement concomitant a été évaluée chez 3299 patients dans le cadre d'études sur l'hypertension. Environ 499 patients ont reçu INSPRA pendant plus de 6 mois et plus de 176 patients l'ont reçu pendant plus d'un an. Les effets indésirables signalés le plus souvent ont été les céphalées (11,2 %) et les infections des voies respiratoires supérieures (7,6 %).

Dans les études comparatives avec placebo et dose fixe, le taux global d'effets indésirables a été de 46 % chez les patients qui ont reçu les doses recommandées d'INSPRA et de 48 % chez ceux qui ont reçu un placebo. Les effets indésirables sont survenus à une fréquence comparable peu importe l'âge, le sexe ou la race des patients. Le traitement a été abandonné en raison d'un effet indésirable chez 2,5 % des patients traités par INSPRA et chez 2,7 % de ceux qui ont reçu un placebo.

Les effets indésirables signalés chez au moins 1 % des patients et dont la fréquence a été plus élevée chez les patients traités par INSPRA que chez ceux qui ont reçu un placebo figurent au tableau 4.

Tableau 4. Incidence des effets indésirables observés chez ≥ 1 % des sujets des groupes INSPRA et à une fréquence plus élevée que chez les sujets sous placebo durant les études comparatives avec placebo et dose fixe sur l'administration d'INSPRA en monothérapie

	Placebo	INSPRA		
		25 mg/jour	50 mg/jour	100 mg/jour
Sujets	244	97	294	239
Organisme entier – troubles d'ordre général				
Œdème périphérique	4 (1,6 %)	3 (3,1 %)	5 (1,7 %)	2 (0,8 %)
Fatigue	1 (0,4 %)	1 (1,0 %)	4 (1,4 %)	2 (0,8 %)
Symptômes pseudogrippaux	3 (1,2 %)	2 (2,1 %)	5 (1,7 %)	5 (2,1 %)
Troubles cardiovasculaires				
Palpitations	1 (0,4 %)	1 (1,0 %)	3 (1,0 %)	3 (1,3 %)

Troubles des systèmes nerveux central et périphérique				
Étourdissements	5 (2,0 %)	3 (3,1 %)	8 (2,7 %)	7 (2,9 %)
Troubles gastro-intestinaux				
Douleur abdominale	2 (0,8 %)	3 (3,1 %)	2 (0,7 %)	4 (1,7 %)
Troubles hépatiques et biliaires				
Bilirubinémie	0	0	1 (0,3 %)	5 (2,1 %)
Augmentation du taux de gamma-glutamyl-transférase (GGT)	2 (0,8 %)	1 (1,0 %)	5 (1,7 %)	3 (1,3 %)
Augmentation du taux d'ASAT	2 (0,8 %)	1 (1,0 %)	4 (1,4 %)	2 (0,8 %)
Augmentation du taux d'ALAT	1 (0,4 %)	1 (1,0 %)	7 (2,4 %)	3 (1,3 %)
Troubles métaboliques				
Hausse du taux de créatine kinase	2 (0,8 %)	0	4 (1,4 %)	4 (1,7 %)
Hypercholestérolémie	0	0	5 (1,7 %)	3 (1,3 %)
Hypertriglycémie	3 (1,2 %)	0	4 (1,4 %)	6 (2,5 %)
Hyperuricémie	2 (0,8 %)	0	4 (1,4 %)	4 (1,7 %)
Troubles de l'appareil locomoteur				
Arthralgie	1 (0,4 %)	0	4 (1,4 %)	3 (1,3 %)
Troubles du système respiratoire				
Bronchite	3 (1,2 %)	1 (1,0 %)	2 (0,7 %)	4 (1,7 %)
Toux	2 (0,8 %)	0	3 (1,0 %)	3 (1,3 %)
Sinusite	5 (2,0 %)	3 (3,1 %)	6 (2,0 %)	8 (3,3 %)
Infection des voies respiratoires supérieures	10 (4,1 %)	5 (5,2 %)	17 (5,8 %)	13 (5,4 %)
Troubles de l'appareil urinaire				
Albuminurie	2 (0,8 %)	0	3 (1,0 %)	3 (1,3 %)

Des cas de gynécomastie et de saignement vaginal anormal sont survenus chez des patients traités par INSPRA (environ 1 %), mais chez aucun de ceux sous placebo. Leur fréquence augmentait avec la prolongation du traitement.

Résultats biologiques

Étude EMPHASIS-HF : insuffisance cardiaque chronique de classe II de la NYHA

Un résumé des taux d'hyperkaliémie et d'hypokaliémie figure au **tableau 5**.

Tableau 5. Taux d'hyperkaliémie et d'hypokaliémie – Patients traités dans l'étude EMPHASIS-HF

Kaliémie mmol/L	INSPRA n = 1344	Placebo n = 1349	Valeur <i>p</i>
> 6,0	2,7 %	2,1 %	0,3141
> 5,5	12,9 %	8,2 %	< 0,0001
< 4,0	42,0 %	51,7 %	< 0,0001
< 3,5	9,0 %	12,3 %	0,0060
> 5,5 lors d'au moins 2 mesures consécutives	1,6 %	0,9 %	0,1182

Les **tableaux 6 et 7** montrent le risque accru d'hyperkaliémie chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les patients ayant un faible taux de filtration glomérulaire estimé et des antécédents de diabète, respectivement (étude EMPHASIS-HF).

Tableau 6. Taux d'hyperkaliémie (> 5,5 mmol/L) durant l'étude EMPHASIS-HF en fonction de la clairance de la créatinine initiale*

Clairance de la créatinine initiale	INSPRA	Placebo
≤ 30 mL/min	21,4 %	5,6 %
31 – 50 mL/min	15,8 %	11,8 %
51 – 70 mL/min	13,8 %	7,9 %
> 70 mL/min	10,0 %	6,7 %

* Estimée par la formule de Cockcroft-Gault.

Tableau 7. Taux d'hyperkaliémie (> 5,5 mmol/L) durant l'étude EMPHASIS-HF en fonction du taux de filtration glomérulaire estimé (TFGE)* au départ et des antécédents de diabète

	INSPRA	Placebo
TFGE de 30 à < 50 sans diabète	15,4 %	7,6 %
TFGE ≥ 50 et diabète	13,6 %	8,6 %
TFGE de 30 à < 50 avec diabète	21,8 %	17,6 %
TFGE ≥ 50 sans diabète	10,7 %	7,0 %

Étude EPHEBUS : insuffisance cardiaque consécutive à un infarctus du myocarde

Un résumé des taux d'hyperkaliémie et d'hypokaliémie figure au **tableau 8**.

Tableau 8. Taux d'hyperkaliémie et d'hypokaliémie - Patients traités dans l'étude EPHESUS

Kaliémie mmol/L	INSPRA n = 1344	Placebo n = 1349	Valeur p
> 6,0	4,2 %	2,7 %	0,001
> 5,5	15,6 %	11,2 %	< 0,001
< 4,0	42,6 %	52,2 %	< 0,001
< 3,5	8,4 %	13,1 %	< 0,001
> 5,5 lors d'au moins 2 mesures consécutives	3,0 %	1,7 %	< 0,001

Les **tableaux 9 et 10** montrent le risque accru d'hyperkaliémie chez les patients ayant un dysfonctionnement rénal et chez les patients présentant une protéinurie et des antécédents de diabète sucré, respectivement (étude EPHESUS).

Tableau 9. Taux d'hyperkaliémie (> 5,5 mmol/L) durant l'étude EPHESUS en fonction de la clairance de la créatinine initiale*

Clairance de la créatinine initiale	INSPRA	Placebo
≤ 30 mL/min	31,5 %	22,6 %
31 – 50 mL/min	24,1 %	12,7 %
51 – 70 mL/min	16,9 %	13,1 %
> 70 mL/min	10,8 %	8,7 %

* Estimée par la formule de Cockcroft-Gault.

Tableau 10. Taux d'hyperkaliémie (> 5,5 mmol/L) durant l'étude EPHESUS en fonction de la protéinurie et des antécédents de diabète*

	INSPRA	Placebo
Protéinurie sans diabète	16,1 %	10,8 %
Diabète sans protéinurie	18,0 %	12,9 %
Protéinurie et diabète	26,0 %	15,9 %
Ni protéinurie ni diabète	12,8 %	10,3 %

*Diabète : antécédents médicaux avérés au début de l'étude; protéinurie : évaluée par bandelette réactive au début de l'étude.

Créatinine – Des augmentations de plus de 44 µmol/L ont été signalées chez 6,5 % des patients sous INSPRA et 4,9 % des patients sous placebo.

Azote uréique sanguin – Dans l'étude EPHESUS, on a constaté une élévation moyenne de 0,17 mmol/L de l'azote uréique sanguin sous INSPRA et une diminution moyenne de 0,31 mmol/L sous placebo. Les taux d'azote uréique sanguin ont augmenté chez 1,6 % et 1,0 % des sujets, respectivement. Ils ont atteint 1,3 fois la limite supérieure de la normale chez 36,0 % et 30,5 % des sujets, respectivement.

Anomalies des résultats d'analyses hématologiques et biologiques lors des essais sur l'hypertension

Potassium : Durant les essais comparatifs combinés, l'hyperkaliémie a été plus fréquente en présence d'une détérioration de la fonction rénale et lors de l'administration concomitante d'autres antihypertenseurs, comme l'illustre le **tableau 11** ci-dessous. On souligne que certains des patients qui ont participé à ces essais ont reçu une dose plus élevée que la dose maximale recommandée de 50 mg 2 fois par jour.

Tableau 11. Kaliémie maximale (> 5,5 mmol/L et > 5,9 mmol/L) en fonction de la clairance de la créatinine initiale durant les essais comparatifs combinés sur l'hypertension*

Clairance de la créatinine initiale	Kaliémie maximale (mmol/L)	Placebo, % (n^{bre} de patients)	INSPRA en monothérapie, % (n^{bre} de patients)	Traitement concomitant, % (n^{bre} de patients)
< 50 mL/min	> 5,5	0 (0/6)	18,2 (6/33)	33,3 (3/9)
	> 5,9	0 (0/6)	6,1 (2/33)	11,1 (1/24)
50-70 mL/min	> 5,5	0 (0/35)	7,5 (12/160)	17,2 (15/87)
	> 5,9	0 (0/35)	2,5 (4/160)	4,6 (4/87)
> 70-100 mL/min	> 5,5	2,5 (3/121)	5,0 (31/624)	12,1 (33/272)
	> 5,9	1,7 (2/121)	1,1 (7/624)	2,6 (7/272)
> 100 mL/min	> 5,5	0,8 (2/252)	2,7 (27/1014)	3,9 (22/563)
	> 5,9	0,4 (1/252)	0,7 (7/1014)	1,2 (7/563)

*On souligne que certains des patients qui ont participé à ces essais ont reçu une dose plus élevée que la dose maximale recommandée de 50 mg 2 fois par jour.

Sodium : Une hyponatrémie (< 135 mmol/L) a été signalée chez 0 % des patients sous placebo, chez 0 % de ceux sous INSPRA à 25 mg/jour, chez 0,7 % de ceux sous INSPRA à 50 mg/jour et chez 2,1 % de ceux sous INSPRA à 100 mg/jour.

Triglycérides : Une augmentation du taux de triglycérides (> 2,83 mmol/L) a été observée chez 6,5 % des patients sous placebo, chez 9,2 % de ceux sous INSPRA à 25 mg/jour, chez 6,0 % de ceux sous INSPRA à 50 mg/jour et chez 7,8 % de ceux sous INSPRA à 100 mg/jour.

Cholestérol : Une augmentation du cholestérol sérique supérieure à 5,17 mmol/L a été observée chez 0 % des patients sous placebo, chez 0 % de ceux sous INSPRA à 25 mg/jour, chez 1,7 % de ceux sous INSPRA à 50 mg/jour et chez 1,3 % de ceux sous INSPRA à 100 mg/jour.

Effets indésirables peu courants du médicament observés au cours des essais cliniques

Étude EMPHASIS-HF : insuffisance cardiaque chronique de classe II de la NYHA

Tableau 12. Effets indésirables survenus chez < 2 %* des sujets sous INSPRA et plus fréquemment que dans le groupe placebo dans l'étude EMPHASIS-HF

Troubles des systèmes hématopoïétique et lymphatique	Peu fréquent : thrombocytopénie
Troubles cardiaques	Fréquent : bradycardie Peu fréquents : infarctus du myocarde aigu, asthme cardiaque, choc cardiogénique, trouble cardiovasculaire, cardiomyopathie congestive, maladie coronarienne, extrasystoles, insuffisance mitrale, tachycardie sinusale, tachycardie supraventriculaire, tachycardie, arythmie ventriculaire, fibrillation auriculaire
Troubles oculaires	Peu fréquents : hémorragie des conjonctives, glaucome, vision trouble
Troubles gastro-intestinaux	Fréquents : dyspepsie, gastrite Peu fréquents : douleur épigastrique, fissure anale, ascite, duodénite, hémorroïdes, hernie inguinale, mal de dents
Troubles généraux et anomalies au point d'administration	Peu fréquents : syndrome grippal, malaise, douleur
Troubles du système immunitaire	Peu fréquent : hypersensibilité
Infections et infestations	Fréquents : gastroentérite, grippe Peu fréquents : cellulite, gangrène, gastroentérite virale, infection du tube digestif, zona, infection du site d'implant, infection localisée, infection pulmonaire, pharyngite, pyélonéphrite, sinusite, abcès dentaire, infection dentaire, infection virale
Lésion, intoxication et complications liées à une intervention	Fréquent : chute Peu fréquents : lacération, entorse, fracture du radius, accident de la route, fracture d'un membre supérieur
Anomalies des épreuves de laboratoire	Fréquents : hausse de la créatinine, hausse du taux d'azote uréique sanguin Peu fréquents : hausse du taux d'alanine-aminotransférase, hausse de la glycémie, hausse de la kaliémie, hausse du taux d'acide urique, récepteur du facteur de croissance épidermique, baisse du taux de filtration glomérulaire, baisse de l'hémoglobine, hausse du taux d'enzymes hépatiques, augmentation du rapport international normalisé, anomalie des résultats des épreuves de la fonction hépatique, perte pondérale, gain pondéral
Troubles métaboliques et nutritionnels	Fréquent : déshydratation Peu fréquents : perte d'appétit, dyslipidémie, hyponatrémie, hypovolémie, carence en fer
Troubles de l'appareil locomoteur et du tissu conjonctif	Fréquents : arthralgie, spasmes musculaires, arthrose Peu fréquents : bursite, faiblesse musculaire, douleur thoracique de nature ostéomusculaire, douleur ostéomusculaire, ostéite, ostéochondrose, ostéoporose
Néoplasmes bénins, malins ou non spécifiés	Peu fréquents : cancer bronchique, néoplasme du côlon, néoplasme pulmonaire
Troubles du système nerveux	Peu fréquents : sténose de la carotide, syndrome du canal carpien, démence, neuropathie diabétique, étourdissements orthostatiques, dysarthrie, hypoesthésie, névralgie, neuropathie périphérique, paresthésie, polyneuropathie
Troubles psychiatriques	Peu fréquents : anxiété, humeur dépressive

Troubles rénaux et urinaires	Peu fréquents : nycturie, pollakiurie, insuffisance rénale chronique, rétention urinaire
Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux	Peu fréquents : œdème pulmonaire aigu, hémoptysie, trouble pulmonaire, congestion nasale, pneumothorax, toux productive
Troubles de la peau et du tissu sous-cutané	Peu fréquents : dermatite allergique, psoriasis, éruption cutanée, lésion cutanée
Interventions chirurgicales et médicales	Peu fréquents : remplacement de stimulateur cardiaque, prophylaxie
Troubles vasculaires	Peu fréquents : nécrose des extrémités, claudication intermittente, froideur des extrémités, phlébite

*fréquent : > 1 % et < 2 %; peu fréquent : > 0,1 % et ≤ 1 %

Étude EPHESUS : insuffisance cardiaque consécutive à un infarctus du myocarde

Tableau 13. Effets indésirables survenus chez < 2 %* des sujets sous INSPRA et plus fréquemment que dans le groupe placebo dans l'étude EPHESUS

Anomalies au point d'administration	Peu fréquent : réaction au point d'injection
Troubles du système nerveux autonome	Peu fréquents : hypotension orthostatique, présyncope
Corps entier – Affections générales	Fréquents : symptômes pseudo-grippaux, vertige Peu fréquents : frissons, kyste (sans autre indication), œdème, œdème généralisé, œdème de la face, bouffées de chaleur, anomalies des résultats des épreuves de laboratoire, malaise, douleur, douleur au point d'incision chirurgicale, soins de répit, infection de plaie sternale
Troubles cardiovasculaires généraux	Peu fréquents : collapsus cardiovasculaire, thrombus intra-cardiaque
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique	Fréquent : crampes aux jambes Peu fréquents : aphasie, ataxie, démence, dysphonie, encéphalopathie, hémiparésie, hypotonie, paresthésie, tremblements
Troubles chez la femme	Peu fréquents : néoplasme mammaire, néoplasme mammaire malin, leucorrhée, mastite aiguë, trouble menstruel, trouble utérin (sans autre indication), vaginite, vaginite atrophique
Troubles chez l'homme	Peu fréquents : hyperplasie bénigne de la prostate, impuissance
Troubles endocriniens	Peu fréquents : hyperthyroïdie, hypothyroïdie
Troubles gastro-intestinaux	Fréquent : gastrite Peu fréquents : distension abdominale, appendicite, ulcère duodénal, duodénite, dysphagie, flatulence, ulcère gastrique, gastroentérite, reflux gastro-œsophagien, hématomérose, hémorragie rectale, hémorroïdes, hernie, hernie hiatale, pancréatite, ulcère gastroduodénal
Troubles auditifs et vestibulaires	Peu fréquents : otalgie, acouphènes
Troubles de la fréquence ou du rythme cardiaque	Fréquents : arythmie auriculaire, fibrillation ventriculaire, palpitations Peu fréquents : bloc auriculo-ventriculaire, tachycardie, tachycardie supraventriculaire
Troubles hépatiques et biliaires	Peu fréquents : douleur biliaire, cholécystite, cholélithiase, ictère, stéatose du foie
Troubles métaboliques et nutritionnels	Peu fréquents : acidose, déshydratation, hypertriglycémie, hypoprotéïnémie, cétose, perte pondérale
Troubles de l'appareil locomoteur	Fréquent : fracture accidentelle Peu fréquents : arthrose, ostéoporose, tendinite

Troubles du myo-, de l'endo- et du péricarde et troubles valvulaires	Fréquent : ischémie myocardique Peu fréquents : cardiomyopathie, épanchement péricardique
Néoplasmes	Peu fréquents : néoplasme gastro-intestinal malin, néoplasme, cancer du poumon
Troubles plaquettaires, hémostatiques ou de la coagulation	Peu fréquents : ecchymose, diminution du temps de prothrombine, thrombose artérielle de la jambe
Troubles psychiatriques	Peu fréquents : apathie, névrose, anomalie de la pensée
Troubles des mécanismes de résistance	Peu fréquents : zona, infection, infection virale, candidose, candidose génitale, otite moyenne, sepsie
Troubles de l'appareil respiratoire	Peu fréquents : murmures vésiculaires anormaux, atélectasie, hyperventilation, laryngite, pharyngite, arrêt respiratoire, trouble respiratoire, insuffisance respiratoire, rhinite, sinusite, augmentation des expectorations
Troubles de la peau et des annexes cutanées	Fréquent : prurit Peu fréquents : alopecie, œdème angioneurotique, dermatite, inflammation, éruption cutanée maculopapuleuse, peau sèche, diaphorèse, urticaire
Autres troubles sensoriels	Peu fréquent : dysgueusie
Troubles urinaires	Fréquent : albuminurie, hausse du taux d'azote uréique sanguin Peu fréquents : cancer de la vessie, hydronéphrose, fréquence mictionnelle, nycturie, polyurie, pyélonéphrite, calculs rénaux, kyste rénal, incontinence urinaire, rétention urinaire
Troubles vasculaires (autres que cardiaques)	Peu fréquents : hémorragie cérébrale, claudication intermittente, gangrène, ischémie périphérique, artériopathie périphérique, phlébite, thrombophlébite, varices
Troubles de la vision	Peu fréquents : diplopie, trouble rétinien
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial	Peu fréquents : éosinophilie, leucocytose, leucopénie, lymphadénopathie, lymphocytose

*fréquent : > 1 % et < 2 %; peu fréquent : > 0,1 % et ≤ 1 %

Essais sur l'hypertension : données groupées des essais comparatifs avec placebo et dose fixe sur l'administration d'INSPIRA chez des patients hypertendus

Tableau 14. Effets indésirables observés chez < 1 % des sujets sous INSPIRA et à une fréquence plus grande que chez les sujets sous placebo lors des essais comparatifs avec placebo et dose fixe

Réaction au point d'administration	Cellulite
Système nerveux autonome	Syncope, glaucome, sécheresse buccale
Organisme entier – troubles d'ordre général	Allergie, frissons, résultats anormaux aux épreuves de laboratoire, douleur
Troubles cardiovasculaires	Angine de poitrine, résultats anormaux à l'ECG, infarctus du myocarde, arythmie (auriculaire et ventriculaire), fibrillation auriculaire
Troubles des systèmes nerveux central et périphérique	Crampes dans les jambes, migraine, névralgie, paresthésie, scotomes, vertiges
Troubles du collagène	Polyarthrite rhumatoïde
Troubles touchant les femmes	Troubles menstruels
Troubles touchant les hommes	Baisse de la libido
Troubles endocriniens	Sialadénite
Troubles gastro-intestinaux	Diverticulite, œsophagite, reflux gastro-œsophagien, infection à <i>H. pylori</i> , hémorroïdes, douleur buccale, stomatite, vomissements
Troubles auditifs et vestibulaires	Trouble de l'équilibre, acouphènes

Troubles métaboliques et nutritionnels	Goutte, hypercalcémie, hyperchlorémie
Troubles de l'appareil locomoteur	Arthrite, myalgie
Troubles plaquettaires, hémostatiques ou de la coagulation	Diminution du temps de prothrombine, thrombocytopénie
Troubles psychiatriques	Agitation, confusion, dépression, anxiété
Troubles des globules rouges	Anémie, hyperhémoglobinémie
Troubles des mécanismes de résistance	Zona, infection bactérienne, candidose génitale, otite moyenne, sepsie
Troubles du système respiratoire	Bronchospasme, laryngite, rhinite, augmentation des expectorations
Troubles de la peau et des annexes	Eczéma, trouble unguéal, éruption maculopapuleuse
Troubles de l'appareil urinaire	Hausse de l'azote uréique sanguin, cystite, hématurie, oligurie, anomalie de la fonction rénale, douleur rénale, anomalies des urines, fréquence des mictions
Troubles de la vision	Vision trouble, anomalie de la vue
Troubles des globules blancs et du système réticulo-endothélial	Éosinophilie, granulocytose, leucopénie, monocytose

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Aperçu

Inhibiteurs de l'isoenzyme CYP3A4

INSPRA (éplérénone) étant principalement métabolisé par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4), il ne doit pas être utilisé avec des médicaments connus comme étant des inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (*voir les sections CONTRE-INDICATIONS et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION ainsi que le **tableau 15 – Interactions médicament-médicament établies ou possibles***).

Il faut user de prudence chez les patients qui prennent des inhibiteurs faibles ou modérés de la CYP3A4. La posologie ne doit pas dépasser 25 mg/j chez les patients dont le taux de filtration glomérulaire estimé est ≥ 50 mL/min/1,73 m². INSPRA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (taux de filtration glomérulaire estimé de 30 à 49 mL/min/1,73 m²) étant donné qu'aucune étude n'a porté sur des doses de moins de 25 mg une fois par jour.

Inducteurs de la CYP3A4

Le millepertuis diminue l'exposition à INSPRA et en augmente significativement la clairance. Il convient donc d'éviter l'administration concomitante d'INSPRA et d'inducteurs puissants de la CYP3A4 (phénobarbital, phénytoïne, rifampine, carbamazépine...)

Inhibiteurs de l'ECA et antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II

Dans les études EPHEBUS et EMPHASIS-HF, 3020 (91 %) et 1282 (94 %) patients sous INSPRA (25-50 mg), respectivement, prenaient également des inhibiteurs de l'ECA (IECA) ou des antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (ARA). Les pourcentages de cas où la kaliémie maximale a dépassé 5,5 mmol/L n'ont pas varié selon que les patients aient pris ou non

des IECA/ARA. Cependant, comme les IECA/ARA peuvent aussi augmenter la kaliémie chez certains patients, il faut faire preuve d'une prudence encore plus grande s'ils sont pris en concomitance avec INSPRA.

Lithium

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'interaction entre INSPRA et le lithium. Cependant, des cas de toxicité du lithium ont été signalés chez des patients prenant à la fois du lithium, des diurétiques et des inhibiteurs de l'ECA. Or, l'administration concomitante d'INSPRA peut aggraver la toxicité du lithium. Il faut donc surveiller régulièrement les taux sériques de lithium chez les patients qui prennent INSPRA et du lithium, car INSPRA étant un antagoniste de l'aldostérone, les modifications de l'équilibre sodique qu'il provoque peuvent influencer sur l'excrétion du lithium. Des rapports ont également indiqué que le lithium augmente l'activité plasmatique de la rénine et les concentrations d'aldostérone.

Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Aucune étude n'a été menée pour évaluer l'interaction entre INSPRA et un AINS. Toutefois, il a été démontré que l'administration concomitante d'antihypertenseurs d'épargne potassique et d'AINS réduisait l'effet antihypertenseur chez certains patients et entraînait une hyperkaliémie grave chez les patients présentant un dysfonctionnement rénal. Il faut donc suivre de près les patients qui prennent INSPRA conjointement avec des AINS, y compris des inhibiteurs de la COX-2, et surveiller étroitement leur tension artérielle, leur fonction rénale et leur kaliémie.

Préparations à base d'herbes médicinales et succédanés du sel

Il faut faire preuve de prudence lorsque l'on instaure un traitement par INSPRA chez les patients qui prennent des préparations à base d'herbes médicinales et/ou des succédanés du sel, car les répercussions de la prise conjointe de ces produits n'ont pas toutes été établies. En théorie, les patients qui utilisent des préparations à base de plantes médicinales ayant un effet sur la tension artérielle ou une teneur en potassium élevée risquent de présenter une hypotension, une hypertension ou une hyperkaliémie (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS*). Il faut envisager d'interrompre la prise de tels produits, ou suivre plus étroitement les patients qui en font usage. Les préparations visées comprennent (sans en exclure d'autres) les plantes et les composés suivants : pissenlit officinal, iodure de potassium, laminaire, morinda, laurier rose, préparations contenant des sels de phosphate et du potassium, liane du Pérou, huile de foie de morue et réglisse.

Interactions médicament-médicament

Les études portant sur les interactions médicament-médicament ont été effectuées au moyen d'une dose de 100 mg d'INSPRA. Les résultats sont résumés dans le **tableau 15**.

Tableau 15. Interactions médicament-médicament établies ou possibles

Nom propre	Réf.	Effet	Commentaire
Digoxine	EC	Aucune interaction d'importance clinique	L'exposition générale (ASC) à la digoxine augmente de 16 % (IC à 90 % : 4-30 %) lors d'un traitement concomitant par INSPRA. La prudence s'impose lorsque la dose de digoxine s'approche de la limite supérieure de l'intervalle thérapeutique.
Warfarine	EC	Aucune interaction d'importance clinique	
Substrats de la CYP3A4 (midazolam, cisapride, etc.)	T et EC	Aucune interaction d'importance clinique	
Inhibiteurs puissants de la CYP3A4 (kétoconazole, itraconazole, ritonavir, nelfinavir, clarithromycine, télithromycine, néfazodone, etc.)	T et EC	Augmentation significative de l'ASC de l'éplérénone	L'usage concomitant est contre-indiqué (<i>voir la section CONTRE-INDICATIONS</i>)

Inhibiteurs faibles ou modérés de la CYP3A4 (érythromycine, saquinavir, amiodarone, diltiazem, vérapamil, fluconazole, etc.)	T et EC	Augmentation significative de l'ASC de l'éplérénone	La dose d'éplérénone ne doit pas dépasser 25 mg par jour lors de l'administration concomitante d'un inhibiteur faible ou modéré de la CYP3A4 (<i>voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION</i>). INSPRA n'est pas recommandé chez les patients présentant une insuffisance rénale modérée (taux de filtration glomérulaire estimé de 30 à 49 mL/min/1,73 m ²). En présence d'hypertension, réduire la dose à 25 mg une fois par jour lors de l'administration concomitante avec des inhibiteurs faibles ou modérés de la CYP3A4 (p. ex, vérapamil, érythromycine, saquinavir, fluconazole).
Inducteurs puissants de la CYP3A4 (carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis, rifampine, etc.)	T et EC	Diminution de l'ASC de l'éplérénone	Comme les inducteurs puissants de la CYP3A4 risquent de réduire l'efficacité de l'éplérénone, il n'est pas recommandé de les administrer conjointement avec INSPRA étant donné qu'aucune étude n'a porté sur des doses de moins de 25 mg une fois par jour.
Antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium	EC	Aucune modification notable de la pharmacocinétique de l'éplérénone	

Légende : EC = Essai clinique; T = Théorique

Interactions médicament-aliment

INSPRA peut être pris avec ou sans aliments.

POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION

Il faut estimer le taux de filtration glomérulaire et mesurer la kaliémie avant d'entreprendre le traitement par INSPRA (éplérénone) étant donné que la posologie d'INSPRA sera fonction de ces paramètres.

Il ne faut pas administrer INSPRA aux patients atteints d'insuffisance cardiaque ayant une kaliémie initiale > 5,0 mmol/L, une créatininémie > 221 µmol/L et/ou un taux de filtration glomérulaire estimé < 30 mL/min/1,73 m².

Il faut mesurer la kaliémie avant la mise en route du traitement par INSPRA (éplérénone), dans la semaine qui suit et un mois après la mise en route du traitement ou tout ajustement de la dose, puis périodiquement selon le tableau clinique. Une hyperkaliémie peut survenir à n'importe quel moment pendant un traitement par INSPRA.

Il importe de tenter de réduire la consommation de potassium alimentaire. À cet égard, il faut demander aux patients s'ils utilisent des succédanés de sel à base de potassium et s'ils prennent des suppléments alimentaires. Divers facteurs, comme certaines caractéristiques des patients, leur taux de potassium et la prise concomitante de certains médicaments, peuvent dicter un suivi plus fréquent de la kaliémie (*voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS – Hyperkaliémie, EFFETS INDÉSIRABLES et INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*). INSPRA peut être pris avec ou sans aliments.

Posologie recommandée et réglage posologique

Insuffisance cardiaque

Insuffisance rénale

Patients ayant un taux de filtration glomérulaire estimé ≥ 50 mL/min/1,73 m² :

En présence d'une insuffisance cardiaque chronique de classe II de la NYHA ou d'une insuffisance cardiaque consécutive à un infarctus du myocarde, lorsque la kaliémie est ≤ 5 mmol/L, il faut amorcer le traitement à une dose de 25 mg une fois par jour, et l'augmenter jusqu'à la dose cible de 50 mg une fois par jour, **préférentiellement** en moins de 4 semaines, en tenant compte de la kaliémie du patient (*voir le **tableau 16***). Dans le cas d'une insuffisance cardiaque consécutive à un infarctus du myocarde, il faut entreprendre le traitement par INSPRA de 3 à 14 jours après l'infarctus.

La dose quotidienne maximale chez les patients dont le taux de filtration glomérulaire estimé est ≥ 50 mL/min/1,73 m² est de 50 mg. La dose quotidienne d'INSPRA ne doit pas dépasser 25 mg chez les patients qui prennent en concomitance un inhibiteur faible ou modéré de la CYP3A4.

Patients ayant un taux de filtration glomérulaire estimé de 30 à 49 mL/min/1,73 m² :

En présence d'une insuffisance cardiaque chronique de classe II de la NYHA ou d'une insuffisance cardiaque consécutive à un infarctus du myocarde, lorsque la kaliémie est ≤ 5 mmol/L, il faut amorcer le traitement à une dose de 25 mg aux 2 jours (25 mg/2 j) et l'augmenter jusqu'à la dose cible de 25 mg une fois par jour, **préférentiellement** en moins de 4 semaines, en tenant compte de la kaliémie du patient (*voir le **tableau 16***). Dans le cas d'une insuffisance cardiaque consécutive à un infarctus du myocarde, il faut entreprendre le traitement par INSPRA de 3 à 14 jours après l'infarctus.

La dose quotidienne maximale chez les patients dont le taux de filtration glomérulaire estimé est de 30 à 49 mL/min/1,73 m² est de 25 mg. On ne doit pas administrer INSPRA aux patients **qui** prennent un inhibiteur faible ou modéré de la CYP3A4 étant donné qu'aucune étude n'a porté sur des doses de moins de 25 mg une fois par jour.

Patients ayant un taux de filtration glomérulaire estimé < 30 mL/min/1,73 m² :

INSPRA est contre-indiqué en présence d'une insuffisance rénale grave.

Insuffisance hépatique

Légère à modérée : aucun réglage posologique n'est nécessaire au début du traitement.

Grave : voir les sections CONTRE-INDICATIONS et MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS.

Réglage posologique fondé sur la kaliémie chez les patients atteints d'insuffisance cardiaque

Les patients qui présentent une hyperkaliémie (> 5,5 mmol/L) peuvent quand même bénéficier d'un traitement par INSPRA pour autant que l'on procède à un réglage posologique. La dose doit être ajustée en fonction de la kaliémie (**tableau 16**).

Tableau 16. Réglage posologique – Recommandations une fois le traitement amorcé

Kaliémie (mmol/L)	Mesure à prendre	Réglage posologique
< 5,0	Augmenter	Si 25 mg/2 j : à 25mg/j Si 25 mg/j : à 50mg/j; ne pas augmenter si : - prise concomitante d'un inhibiteur léger ou modéré de la CYP3A4 - taux de filtration glomérulaire estimé de 30 à 49 mL/min/1,73 m ²
5,0 - 5,4	Maintenir	Aucun réglage
5,5 - 5,9	Diminuer	Si 50 mg/j : à 25mg/j Si 25 mg/j : à 25mg/2 j Si 25 mg/2 j : interruption du traitement; reprendre le traitement SEULEMENT une fois la kaliémie < 5,0
≥ 6,0	Interrompre	Reprendre le traitement à une dose plus faible SEULEMENT une fois la kaliémie < 5,0

Si l'on interrompt le traitement par INSPRA en raison d'une kaliémie ≥ 6,0 mmol/L et que cette dernière revient ensuite à une valeur acceptable, on peut reprendre l'administration d'INSPRA à une *dose d'essai* de 25 mg/2 j. Comme aucune donnée n'indique que cette dose d'essai est efficace, il ne faut l'envisager qu'à titre de mesure temporaire. Après une semaine d'essai à 25 mg/2 j, il faut mesurer la kaliémie. Si elle demeure à l'intérieur des limites acceptables, on peut porter la dose d'INSPRA à 25 mg/j. On doit alors mesurer de nouveau la kaliémie après une

semaine et déterminer s'il convient de poursuivre le traitement ou s'il est préférable de l'interrompre définitivement.

Hypertension

Il ne faut pas administrer INSPRA aux patients hypertendus ayant une kaliémie initiale > 5,0 mmol/L, une créatininémie > 132 µmol/L chez les hommes ou > 115 µmol/L chez les femmes et/ou un taux de filtration glomérulaire estimé < 50 mL/min/1,73m².

Chez les patients souffrant d'hypertension dont le taux de filtration glomérulaire estimé est bas, la kaliémie doit être surveillée de près durant le traitement par INSPRA, particulièrement lors de l'administration concomitante d'autres antihypertenseurs.

En présence d'hypertension, la dose initiale recommandée d'INSPRA est de 50 mg par jour. L'effet thérapeutique complet d'INSPRA est apparent dans les 4 semaines suivant l'amorce du traitement. Chez les patients pour qui l'effet du traitement sur la tension artérielle n'est pas satisfaisant avec la dose de 50 mg par jour, cette dernière devrait être portée à 50 mg 2 fois par jour. On ne recommande pas l'administration de doses plus élevées parce qu'elles n'entraînent aucun effet additionnel sur la tension artérielle et qu'elles sont associées à un risque accru d'effets indésirables, y compris l'hyperkaliémie (*voir la section* ESSAIS CLINIQUES).

Populations particulières

Patients atteints d'hypertension : Pour les patients hypertendus qui reçoivent des inhibiteurs faibles ou modérés de la CYP3A4 (p. ex., érythromycine, saquinavir, vérapamil et fluconazole), la dose d'INSPRA devrait être réduite à 25 mg une fois par jour (*voir la section* INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES).

SURDOSAGE

En cas de surdosage soupçonné, communiquez avec le centre antipoison de votre région.

Dans les essais cliniques sur l'hypertension, on a observé une hausse de la fréquence des cas d'hyperkaliémie, d'hyponatrémie, d'hyperglycémie, d'hypertriglycéridémie et d'augmentation des taux de gamma-glutamyl-transférase et de créatinine chez les patients ayant reçu une dose plus élevée que la dose maximale recommandée (plus de 100 mg par jour).

Aucun cas d'effet indésirable associé à un surdosage d'INSPRA (éplérénone) n'a été signalé chez des sujets humains. Aucun décès n'a été constaté chez les souris, les rats et les chiens qui ont reçu par voie orale des doses uniques d'éplérénone donnant lieu à des C_{max} au moins 25 fois plus élevées que celles observées chez l'humain à la dose de 100 mg/j. Chez le chien, on a signalé des vomissements, une salivation excessive et des tremblements à une C_{max} 41 fois supérieure à celle obtenue aux doses thérapeutiques chez l'humain, auxquels se sont ajoutées de la torpeur et des convulsions aux doses plus élevées.

Les manifestations les plus susceptibles de survenir à la suite d'un surdosage chez l'humain sont l'hypotension et/ou l'hyperkaliémie. L'éplérénone ne peut pas être éliminée par hémodialyse. Toutefois, elle s'adsorbe volontiers sur le charbon activé. Il faut amorcer un traitement de soutien en présence d'une hypotension symptomatique et avoir recours au traitement classique de l'hyperkaliémie, si celle-ci survient.

MODE D'ACTION ET PHARMACOLOGIE CLINIQUE

Mode d'action

L'éplérénone se lie aux récepteurs des minéralocorticoïdes empêchant ainsi l'aldostérone de s'y fixer. L'aldostérone est un élément du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA). Sa synthèse, qui a principalement lieu dans les corticosurrénales, est modulée par de nombreux facteurs, y compris l'angiotensine II et certains médiateurs extérieurs au SRAA, comme la corticotrophine (ACTH) et le potassium. L'aldostérone se lie aux récepteurs des minéralocorticoïdes des tissus épithéliaux (p. ex., reins) et non épithéliaux (p. ex., cœur, vaisseaux sanguins et cerveau) et élève la tension artérielle en provoquant la réabsorption du sodium et peut-être par d'autres mécanismes reposant sur des effets génomiques et non génomiques.

Pharmacodynamie

On a démontré que l'éplérénone entraîne une augmentation soutenue de la rénine plasmatique et de l'aldostérone sérique, ce qui concorde avec le fait qu'elle inhiberait la régulation négative exercée par l'aldostérone sur la sécrétion de la rénine. L'augmentation d'activité de la rénine plasmatique et des taux d'aldostérone circulants n'entrave pas les effets de l'éplérénone.

L'éplérénone se lie de manière sélective aux récepteurs des minéralocorticoïdes recombinants humains, par comparaison aux récepteurs des glucocorticoïdes recombinants humains, de la progestérone et des androgènes.

Dans les études de détermination de la dose chez des sujets atteints d'insuffisance cardiaque chronique (classes II à IV de la NYHA), l'ajout d'éplérénone au traitement classique a entraîné, comme prévu, une augmentation des taux d'aldostérone qui était fonction de la dose. Parallèlement, dans un volet cardio-rénal de l'essai EPHESES, le traitement par l'éplérénone a donné lieu à une élévation marquée des taux d'aldostérone. Ces résultats concordent avec un blocage des récepteurs des minéralocorticoïdes.

L'éplérénone n'a pas entraîné d'effet uniforme sur la fréquence cardiaque ni sur la durée du complexe QRS, de l'intervalle PR et de l'intervalle QT chez les 147 sujets normaux ayant fait l'objet des études pharmacocinétiques sur ses effets électrocardiographiques.

Pharmacocinétique

Généralité : L'éplérénone est principalement dégradée par l'isoenzyme 3A4 du cytochrome P450 (CYP3A4); sa demi-vie d'élimination est de 3 à 6 heures. L'état d'équilibre est atteint en moins de 2 jours. L'absorption de l'éplérénone n'est pas modifiée par les aliments. Les inhibiteurs de la CYP3A4 ont pour effet d'augmenter les concentrations sanguines d'éplérénone.

Absorption et distribution : La concentration plasmatique maximale moyenne d'éplérénone est atteinte environ 1,5 à 2 heures après l'administration orale. La biodisponibilité absolue de l'éplérénone est de 69 % après l'administration d'un comprimé de 100 mg par voie orale. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) sont proportionnelles à la dose entre 25 et 100 mg et moins que proportionnelles à la dose au-dessus de 100 mg.

L'éplérénone se lie aux protéines plasmatiques, et principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide, dans une proportion d'environ 50 %. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre se situe entre 42 et 90 L. L'éplérénone n'a pas d'affinité particulière pour les globules rouges.

Biotransformation et excrétion : La biotransformation de l'éplérénone dépend principalement de l'isoenzyme CYP3A4. Aucun métabolite actif de l'éplérénone n'a été repéré dans le plasma humain.

Moins de 5 % de la dose d'éplérénone se retrouve inchangée dans l'urine et les fèces. À la suite de l'administration orale d'une seule dose d'éplérénone radiomarquée, environ 32 % de la dose a été excrétée dans les fèces et environ 67 % dans les urines. La demi-vie d'élimination de l'éplérénone se situe entre 3 et 6 heures. La clairance plasmatique apparente est d'environ 10 L/h.

Populations particulières et états pathologiques

Âge, sexe et race : La pharmacocinétique de l'éplérénone à 100 mg une fois par jour a été étudiée chez les personnes âgées (≥ 65 ans), les hommes, les femmes et les sujets de race noire. Elle ne diffère pas significativement selon le sexe. À l'équilibre, la C_{max} et l'ASC étaient plus élevées de 22 % et de 45 %, respectivement, chez les personnes âgées comparativement aux sujets plus jeunes (18 à 45 ans); par contre, elles étaient plus faibles de 19 % et de 26 %, respectivement, chez les sujets de race noire (*voir les sections MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Personnes âgées et POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Insuffisance rénale : La pharmacocinétique de l'éplérénone a été évaluée chez des patients qui présentaient divers degrés d'insuffisance rénale, y compris des patients sous hémodialyse. Comparativement aux témoins, l'ASC et la C_{max} à l'équilibre des patients présentant une insuffisance rénale grave étaient plus élevées de 38 % et de 24 %, respectivement et, chez les patients soumis à l'hémodialyse, elles étaient plus faibles de 26 % et de 3 %, respectivement. Aucune corrélation n'a été observée entre la clairance plasmatique de l'éplérénone et la clairance

de la créatinine. L'éplérénone n'est pas éliminée par l'hémodialyse (*voir la section MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS, Hyperkaliémie*).

Insuffisance hépatique : La pharmacocinétique d'une dose de 400 mg d'éplérénone a été évaluée chez des patients atteints d'insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh, classe B) et comparée à celle observée chez des sujets normaux. On a constaté une augmentation de 3,6 % de la C_{\max} et de 42 % de l'ASC à l'équilibre (*voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

Insuffisance cardiaque : La pharmacocinétique d'une dose de 50 mg d'éplérénone a été évaluée chez 8 patients atteints d'insuffisance cardiaque (classes II à IV de la NYHA) et 8 sujets sains appariés (sexe, âge, poids). À l'équilibre, l'ASC et la C_{\max} étaient plus élevées de 38 % et de 30 %, respectivement, chez les sujets qui présentaient une insuffisance cardiaque stable, par comparaison avec les sujets témoins.

Interactions médicament-médicament

(*voir les INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*)

Les études visant à déterminer les interactions médicament-médicament ont porté sur une dose d'éplérénone de 100 mg.

L'éplérénone est principalement métabolisée par l'isoenzyme CYP3A4. Un inhibiteur puissant de la CYP3A4 (kétoconazole) a multiplié par 5,4 l'exposition à l'éplérénone, et des inhibiteurs moins puissants de la CYP3A4 (érythromycine, saquinavir, vérapamil et fluconazole) ont multiplié l'exposition par 2,0 à 2,9. Le jus de pamplemousse n'a causé qu'une faible augmentation (environ 25 %) de l'exposition (*voir la section INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES*).

L'éplérénone n'inhibe pas les isoenzymes CYP1A2, CYP3A4, CYP2C19, CYP2C9 et CYP2D6. Elle n'inhibe pas non plus la biotransformation de l'amiodarone, de l'amlodipine, de l'astémizole, du chlorzoxazone, du cisapride, de la dexaméthasone, du dextrométhorphan, du diclofénac, du 17 α -éthinyloestradiol, de la fluoxétine, du losartan, de la lovastatine, du méphobarbital, du méthylphénidate, de la méthylprednisolone, du métoprolol, du midazolam, de la nifédipine, de la phénacétine, de la phénytoïne, de la simvastatine, du tolbutamide, du triazolam, du vérapamil et de la warfarine in vitro. L'éplérénone n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la glycoprotéine P aux doses thérapeutiques.

Aucune interaction pharmacocinétique d'importance clinique n'a été observée lorsque l'éplérénone a été administrée avec le cisapride, la cyclosporine, la digoxine, le glyburide, le midazolam, les contraceptifs oraux (noréthindrone/éthinyloestradiol), la simvastatine et la warfarine. Le millepertuis (un inducteur de la CYP3A4) a entraîné une faible (environ 30 %) diminution de l'ASC de l'éplérénone.

L'administration conjointe d'éplérénone et d'antiacides contenant de l'aluminium et du magnésium n'a donné lieu à aucune modification importante de la pharmacocinétique de l'éplérénone.

STABILITÉ ET CONSERVATION

Conserver à une température ambiante stable, entre 15 et 30 °C.

DIRECTIVES PARTICULIÈRES DE MANIPULATION

Sans objet

PRÉSENTATION, COMPOSITION ET EMBALLAGE

Présentation

Les comprimés INSPRA (éplérénone) s'administrent par la voie orale et sont dosés à 25 mg et à 50 mg.

Composition

Les comprimés INSPRA contiennent 25 mg ou 50 mg d'éplérénone (principe actif). Ils contiennent également les excipients suivants : lactose, cellulose microcristalline, croscarmellose sodique, hypromellose, laurylsulfate de sodium, talc, stéarate de magnésium, dioxyde de titane, polyéthylèneglycol, polysorbate 80, oxyde de fer jaune et oxyde de fer rouge.

Emballage

Les comprimés INSPRA dosés à 25 mg sont pelliculés, biconvexes, de couleur jaune, et ils ont la forme d'un losange. Ils portent l'inscription « Pfizer » gravée sur un côté et « NSR » sur « 25 » de l'autre. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

Les comprimés INSPRA dosés à 50 mg sont pelliculés, biconvexes, de couleur jaune, et ils ont la forme d'un losange. Ils portent l'inscription « Pfizer » gravée sur un côté et « NSR » sur « 50 » de l'autre. Ils sont offerts en plaquettes alvéolées de 30 comprimés.

PARTIE II : RENSEIGNEMENTS SCIENTIFIQUES

RENSEIGNEMENTS PHARMACEUTIQUES

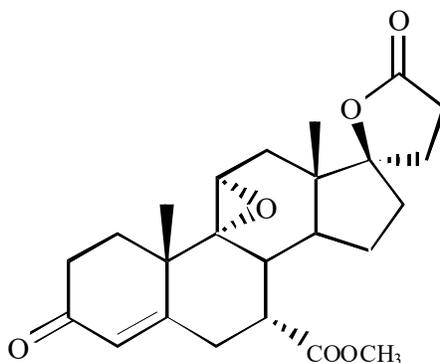
Substance pharmaceutique

Dénomination commune : INSPRA

Nom chimique : ester méthylique de la γ -lactone de l'acide 9,11 α -époxy-17-hydroxy-3-oxo-17 α -prégn-4-ène-7 α ,21-dicarboxylique

Formule moléculaire et masse moléculaire : C₂₄H₃₀O₆
414,50

Formule développée :



éplérénone

Propriétés physicochimiques : L'éplérénone est une poudre cristalline, inodore, blanche ou blanc cassé. Elle est très peu soluble dans l'eau et sa solubilité est essentiellement indépendante du pH. Le coefficient de partage octanol/eau de l'éplérénone est d'environ 7,1 à un pH de 7,0.

ESSAIS CLINIQUES

Étude EMPHASIS-HF : insuffisance cardiaque chronique de classe II de la NYHA

L'étude EMPHASIS-HF (*Eplerenone in Mild Patients Hospitalization And Survival Study in Heart Failure*) a été conçue pour évaluer les effets de l'éplérénone, administrée à titre d'adjuvant au traitement classique, sur l'état clinique de patients atteints d'insuffisance cardiaque systolique ayant des symptômes légers (symptômes de classe fonctionnelle II de la NYHA).

Les patients pouvaient participer à l'étude s'ils avaient au moins 55 ans, avaient une fraction d'éjection du ventricule gauche (FEVG) $\leq 30\%$ (ou une FEVG $\leq 35\%$ combinée à une durée du complexe QRS > 130 ms) et avaient été hospitalisés pour un trouble cardiovasculaire au cours des six mois précédents ou, à défaut d'avoir été hospitalisés, présentaient un taux de peptide natriurétique de type B (BNP) ≥ 250 pg/mL ou de NT-pro-BNP ≥ 500 pg/mL (hommes) ou ≥ 750 pg/mL (femmes). Les patients admis à cette étude avaient toujours des symptômes, bien que légers, malgré le traitement classique recommandé (**tableau 18**). Les principaux critères d'exclusion étaient : une contre-indication à l'emploi de l'éplérénone; une insuffisance cardiaque grave; des antécédents récents d'accident vasculaire cérébral, d'infarctus du myocarde ou de chirurgie cardiaque; une hypertension non maîtrisée (tension diastolique > 110 et/ou systolique > 180 mmHg); une hypotension symptomatique; la prise obligatoire de diurétiques d'épargne potassique; une insuffisance cardiaque pouvant être traitée par chirurgie; la présence d'un ballon de contrepulsion intra-aortique ou d'un autre dispositif d'assistance cardiaque; l'emploi concomitant d'un inhibiteur ou d'un inducteur puissant de la CPY3A4; un taux d'hémoglobine < 10 g/dL; une hépatopathie d'importance; la consommation abusive d'alcool; une maladie évolutive mortelle; une grossesse ou le non-usage d'une méthode contraceptive acceptable; une affection médicale ou psychiatrique aiguë ou chronique ou des anomalies des résultats d'analyse qui pourraient augmenter le risque associé à la participation à l'étude; ou l'administration d'un médicament pouvant nuire à l'interprétation des résultats.

Les patients dont le taux de filtration glomérulaire estimé était ≥ 50 mL/min/1,73 m² ont amorcé le traitement par INSPRA à la dose de 25 mg 1 f.p.j.; après 4 semaines, la dose était portée à 50 mg 1 f.p.j. si la kaliémie était $< 5,0$ mmol/L. Les patients dont le taux de filtration glomérulaire estimé était de 30 à 49 mL/min/1,73 m² ont reçu INSPRA à raison de 25 mg/2 j pendant 4 semaines, à la suite de quoi ils sont passés à 25 mg 1 f.p.j. si la kaliémie était toujours $< 5,0$ mmol/L.

En tout, 2737 patients ont été répartis aléatoirement (à double insu) en vue de recevoir INSPRA ou un placebo. Les **tableaux 17 et 18** indiquent, respectivement, les affections médicales que présentaient ces patients (au départ) et les traitements qu'ils suivaient en concomitance. La durée médiane du suivi a été de 533 jours pour les patients sous INSPRA et de 494 jours pour les sujets sous placebo.

Les deux groupes étaient généralement bien appariés en ce qui a trait aux caractéristiques démographiques et initiales, sauf dans le cas de certaines caractéristiques qui n'étaient présentes que chez un petit nombre de patients. La plupart des sujets étaient des hommes (77-78 %) de race blanche (83 %), qui étaient atteints d'insuffisance cardiaque ischémique (69 %) depuis 5,35 ans

en moyenne, d'un autre trouble médical d'importance (97 %), le plus souvent l'hypertension (45 %), l'angine (43 %) ou le diabète (31 %), quand ce n'était pas des antécédents d'infarctus du myocarde (50 %), et qui avaient déjà été hospitalisés pour cause d'insuffisance cardiaque (53 %).

Tableau 17. Troubles médicaux d'importance observés chez ≥ 10 % des sujets des groupes INSPRA et placebo au moment de la sélection

Trouble concomitant	Pourcentage (%) de patients (arrondi)	
	INSPRA n = 1364	Placebo n = 1373
Angine	43	44
Hypertension	67	66
Diabète	34	29
Maladie pulmonaire obstructive chronique (MPOC)	15	14
Pontage aorto-coronarien	19	19
Revascularisation coronarienne percutanée	22	22
Défibrillateur interne	13	13
Stimulateur cardiaque interne	14	15
Fibrillation/flutter auriculaire	30	32

Tableau 18. Résumé des principaux médicaments pris avant ou pendant l'étude

Médicaments pris avant ou pendant l'étude	Pourcentage (%) de patients	
	INSPRA n = 1364	Placebo n = 1373
Médicaments pris avant le début de l'étude		
IECA, seul ou en association	81	80
ARA, seul ou en association	21	20
IECA ou ARA	95	94
Bêtabloquants*	88	89
Diurétiques	87	88
Antithrombotiques**	90	90
Médicaments pris au moment de la répartition aléatoire		
IECA, seul ou en association	81	80
ARA, seul ou en association	25	25
IECA ou ARA	96	95
Bêtabloquants*	96	95
Diurétiques	87	87
Antithrombotiques**	84	86
	88	88
Médicaments pris pendant l'étude		
IECA, seul ou en association	78	77
ARA, seul ou en association	19	19
IECA ou ARA	94	93

Bêtabloquants*	90	91
Diurétiques	88	90
Antithrombotiques**	91	91

* Principaux : carvédilol, métoprolol et bisoprolol

** Principaux : AAS et clopidogrel

Le paramètre principal (mortalité CV ou hospitalisation pour cause d'IC) a été noté chez 249 (18,3 %) patients du groupe éplérénone et 356 (25,9 %) patients du groupe placebo (risque relatif [RR] de 0,63; intervalle de confiance [IC] à 95 % : 0,54 – 0,74; $p < 0,001$). L'effet de l'éplérénone sur le paramètre principal était similaire dans l'ensemble des sous-groupes prédéfinis (voir le **tableau 19**).

Tableau 19. Analyse de la survie en fonction du paramètre principal et de ses composants (mortalité CV et hospitalisation pour cause d'IC). Les valeurs corrigées* apparaissent dans un style de police normal, alors que les valeurs non corrigées sont en italiques.

ÉVÉNEMENT	Nombre (%) de patients		RRI (IC à 95 %)	Valeur p	RRA %	RRR %
	INSPRA n = 1364	Placebo n = 1373				
Mortalité CV/ hospitalisation pour cause d'IC	249 (18,3)	356 (25,9)	0,63 (0,535 – 0,741) <i>0,66 (0,561 – 0,0776)</i>	< 0,0001 <i>< 0,0001</i>	7,6	30
Mortalité CV	147 (10,8)	185 (13,5)	0,76 (0,609 – 0,941) <i>0,77 (0,620 – 0,956)</i>	0,0120 <i>0,018</i>	2,7	20
Hospitalisation pour cause d'IC	164 (12,0)	253 (18,4)	0,58 (0,473 – 0,702) <i>0,61 (0,503 – 0,746)</i>	< 0,0001 <i>< 0,0001</i>	6,4	35

IC = intervalle de confiance ou insuffisance cardiaque, selon le contexte; CV = cardiovasculaire; RRI = rapport des risques instantanés; RRA = réduction du risque absolu; RRR = réduction du risque relatif.

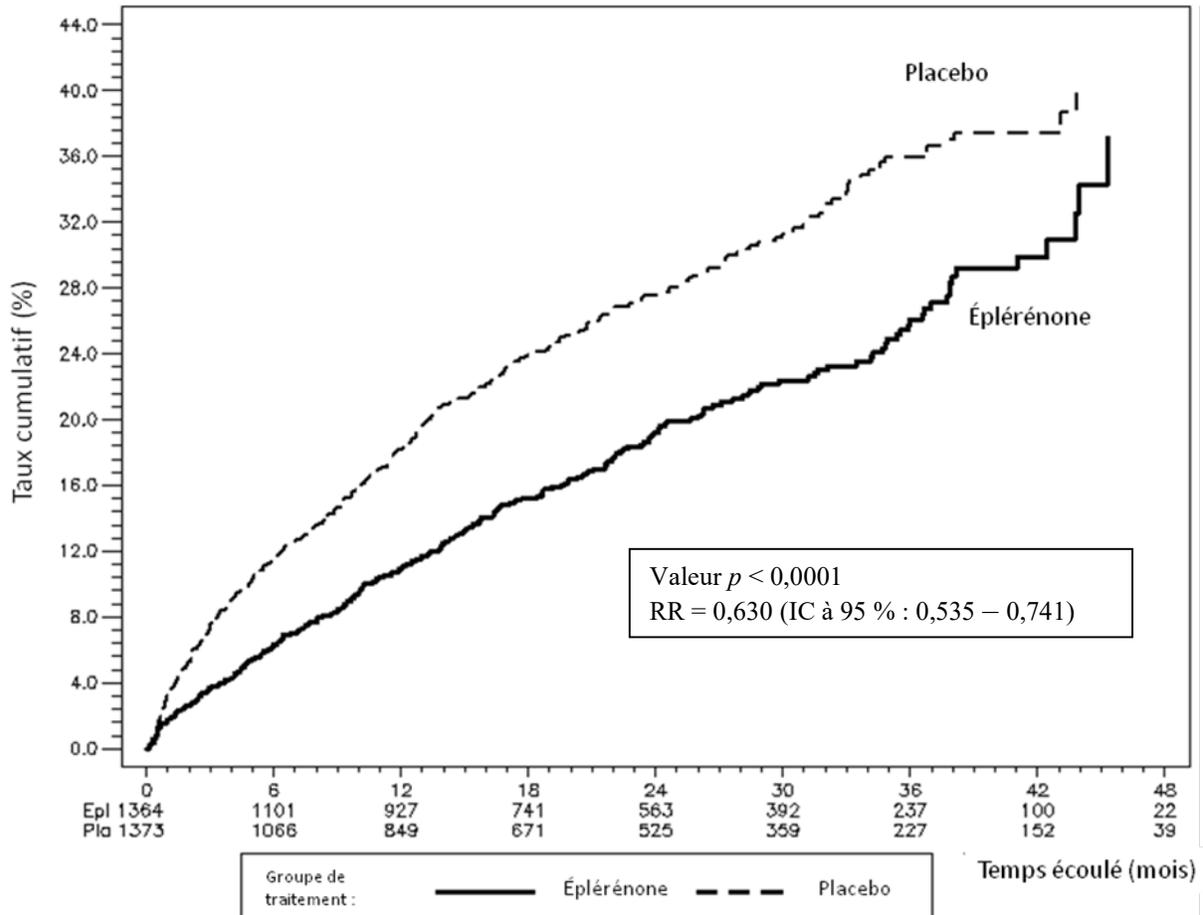
* Le RRI, l'IC à 95 % du RRI et la valeur p sont fondés sur un modèle de régression des risques proportionnels de Cox comprenant le traitement comme facteur principal et, comme covariables, l'âge, le TFGE, la FEVG, l'indice de masse corporelle, l'hémoglobine, la fréquence cardiaque, la tension artérielle systolique, le diabète, les antécédents d'hypertension, les antécédents d'IM, un bloc de branche gauche ou un complexe QRS > 130 ms au départ et la fibrillation auriculaire.

Pendant l'étude, une hyperkaliémie (kaliémie > 5,5 mmol/L) a été signalée chez 173 (12,9 %) patients sous INSPRA et 111 (8,2 %) patients sous placebo ($p < 0,001$).

L'hypokaliémie, définie par une kaliémie < 4,0 mmol/L, a été moins fréquente du point de vue statistique dans le groupe INSPRA que dans le groupe placebo (42,0 % vs 52,7 %; $p < 0,0001$). Ces résultats sont résumés au **tableau 2**, à la section EFFETS INDÉSIRABLES.

La **figure 1** illustre les estimations de Kaplan-Meier de la mortalité CV et des hospitalisations pour cause d'IC, alors que le **tableau 20** présente les événements ayant contribué à la mortalité CV et aux hospitalisations.

Figure 1. Courbe du temps écoulé jusqu'à la survenue d'un premier événement (hospitalisation pour cause d'IC ou mortalité CV)



Le paramètre secondaire, qui était la mortalité toutes causes confondues, a été observé chez 171 (12,5 %) patients sous INSPRA et 213 (15,5 %) patients sous placebo (RRI de 0,76; IC à 95 % : 0,62 – 0,93; $p = 0,008$). Dans le groupe INSPRA, 147 (10,8 %) patients sont morts des suites d'un trouble cardiovasculaire, contre 185 (13,5 %) dans le groupe placebo (RRI de 0,76; IC à 95 % : 0,61 – 0,94; $p = 0,01$). Parmi les patients sous INSPRA, 164 (12,0 %) ont été hospitalisés en raison d'une insuffisance cardiaque, comparativement à 253 (18,4 %) dans le groupe placebo (RRI de 0,58; IC à 95 % : 0,47 – 0,70; $p < 0,001$). Les autres paramètres secondaires sont résumés au **tableau 21**.

Tableau 20. Sommaire des événements ayant contribué à la mortalité CV et à l'hospitalisation CV (ensemble d'analyse intégral)

	INSPRA	Placebo
Nombre total de sujets	1364	1373
Nombre (%) de sujets hospitalisés pour cause d'IC ou morts des suites d'un trouble CV	249 (18,3)	356 (25,9)
Nombre (%) de sujets hospitalisés pour cause d'IC	164 (12,0)	253 (18,4)
Nombre (%) de sujets morts des suites d'un trouble CV	147 (10,8)	185 (13,5)
Mort subite d'origine cardiaque	60 (4,4)	76 (5,5)
Aggravation de l'insuffisance cardiaque	45 (3,3)	61 (4,4)
Infarctus du myocarde	13 (1,0)	8 (0,6)
Arythmie	7 (0,5)	7 (0,5)
Accident vasculaire cérébral	6 (0,4)	7 (0,5)
Intervention/chirurgie CV d'urgence	0	0
Autre manifestation CV	3 (0,2)	1 (0,1)
Cause inconnue ^a	13 (1,0)	25 (1,8)
Nombre (%) de sujets hospitalisés pour un trouble CV	304 (22,3)	399 (29,1)
Insuffisance cardiaque	164 (12,0)	253 (18,4)
Arythmie	49 (3,6)	74 (5,4)
Infarctus du myocarde, angine instable, autre douleur thoracique	68 (5,0)	61 (4,4)
Accident vasculaire cérébral, AIT	25 (1,8)	32 (2,3)
Syncope/syncope imminente, hypotension	19 (1,4)	18 (1,3)
Tamponnade cardiaque, endocardite, hypertension, valvulopathie, autre manifestation CV	25 (1,8)	40 (2,9)
Embolie pulmonaire	1 (0,1)	2 (0,1)
Autre trouble artériel périphérique	13 (1,0)	11 (0,8)
Rupture d'anévrisme	1 (0,1)	0

IC = insuffisance cardiaque; CV = cardiovasculaire; AIT = accident ischémique transitoire.
a : Les cas de mortalité pour lesquels on ne possédait pas suffisamment de données ont été classés parmi les morts de cause inconnue et, de ce fait, se retrouvent automatiquement parmi les cas de mortalité CV suivant le protocole.

Tableau 21. Analyse de la survie en fonction des paramètres secondaires

	Nombre (%) de sujets		RRI	Valeur <i>p</i>	IC à 95 %	RRA %	RRR %
	INSPRA (n = 1364)	Placebo (n = 1373)					
Mortalité toutes causes confondues ou hospitalisation pour cause d'IC	270 (19,8)	376 (27,4)	0,647	< 0,0001	0,552 – 0,757	7,6	30
Mortalité toutes causes confondues	171 (12,5)	213 (15,5)	0,761	0,0081	0,622 – 0,932	3,0	19
Mortalité CV	147 (10,8)	185 (13,5)	0,757	0,0120	0,609 – 0,941	2,7	20
Hospitalisation toutes causes confondues	408 (29,9)	491 (35,8)	0,768	< 0,0001	0,673 – 0,876	5,9	16
Hospitalisation pour cause d'IC.	164 (12,0)	253 (18,4)	0,576	< 0,0001	0,473 – 0,702	6,4	35
Mortalité ou hospitalisation toutes causes confondues	462 (33,9)	569 (41,4)	0,751	< 0,0001	0,664 – 0,849	7,5	18
Hospitalisation CV	304 (22,3)	399 (29,1)	0,694	< 0,0001	0,598 – 0,806	6,8	3523
Hospitalisation motivée par une hyperkaliémie	4 (0,3)	3 (0,2)	1,154	0,8539	0,251 – 5,312		

* RRI = rapport des risques instantanés; RRA = réduction du risque absolu; RRR = réduction du risque relatif

Chez 330 sujets sous éplérénone et 327 autres sous placebo tous âgés de 75 ans et plus (analyse de sous-groupe), la signification statistique des taux associés au paramètre principal composé (RRI de 0,66; $p = 0,005$) tenait essentiellement à une réduction significative des hospitalisations pour cause d'insuffisance cardiaque (RRI de 0,55; $p = 0,0007$), car la réduction de la mortalité CV n'atteignait pas le seuil de la signification statistique (RRI de 0,98; $p = 0,92$). Dans ce sous-groupe de patients, l'analyse a aussi mis en évidence des réductions significatives ($p < 0,003$) des hospitalisations CV et des hospitalisations toutes causes confondues. Elle n'a cependant pas révélé de différence au chapitre de la mortalité toutes causes confondues, des infarctus du myocarde mortels ou non et des accidents vasculaires cérébraux mortels ou non.

Insuffisance cardiaque consécutive à un infarctus du myocarde

L'étude EPHESUS (*Eplerenone Post-acute myocardial infarction Heart failure Efficacy and Survival Study*) est un essai international multicentrique, comparatif avec placebo, qui a été mené à double insu, après répartition aléatoire, auprès de patients qui avaient un état clinique stable de 3 à 14 jours après avoir subi un infarctus du myocarde aigu (IM), qui présentaient une dysfonction systolique ventriculaire gauche (fraction d'éjection du ventricule gauche [FEVG] ≤ 40 %) et un diabète ou des signes d'insuffisance cardiaque (IC) (congestion pulmonaire confirmée par un examen, une radiographie thoracique ou la présence d'un troisième bruit cardiaque). Étaient exclus de l'étude les patients atteints d'IC d'origine valvulaire ou congénitale, les patients présentant une angine instable consécutive à l'IM et les patients ayant une kaliémie $> 5,0$ mmol/L ou une créatininémie > 221 μ mol/L. Les sujets pouvaient recevoir le traitement médicamenteux classique contre l'IM et subir une revascularisation par angioplastie ou un pontage aorto-coronarien.

Les patients du groupe INSPRA (éplérénone) ont d'abord reçu une dose de 25 mg 1 f.p.j. Après 4 semaines, la dose était portée à 50 mg 1 f.p.j., la dose cible, si la kaliémie était $< 5,0$ mmol/L. Au cours de l'étude, la dose était réduite ou le traitement suspendu dès que la kaliémie était $\geq 5,5$ mmol/L (*voir la section POSOLOGIE ET MODE D'ADMINISTRATION*).

En tout, 6632 patients inscrits dans 671 centres répartis dans 27 pays ont participé à EPHESUS. Les sujets étaient principalement de sexe masculin (71 %) et de race blanche (90 %; 1 % étaient Noirs, 1 % Asiatiques, 6 % Hispaniques et 2 % autres). L'âge moyen était de 64 ans (22 à 94 ans). La majorité des patients étaient atteints de congestion pulmonaire (75 %) confirmée par un examen ou une radiographie et appartenaient à la classe II de Killip (64 %). La fraction d'éjection moyenne était de 33 %. Les patients ont été inscrits à l'étude en moyenne 7 jours après avoir subi un IM. Avant la survenue de l'IM, ils présentaient les antécédents suivants : hypertension (60 %), maladie coronarienne (62 %), dyslipidémie (48 %), angine (41 %), diabète de type 2 (30 %), IM antérieur (27 %) et insuffisance cardiaque (15 %).

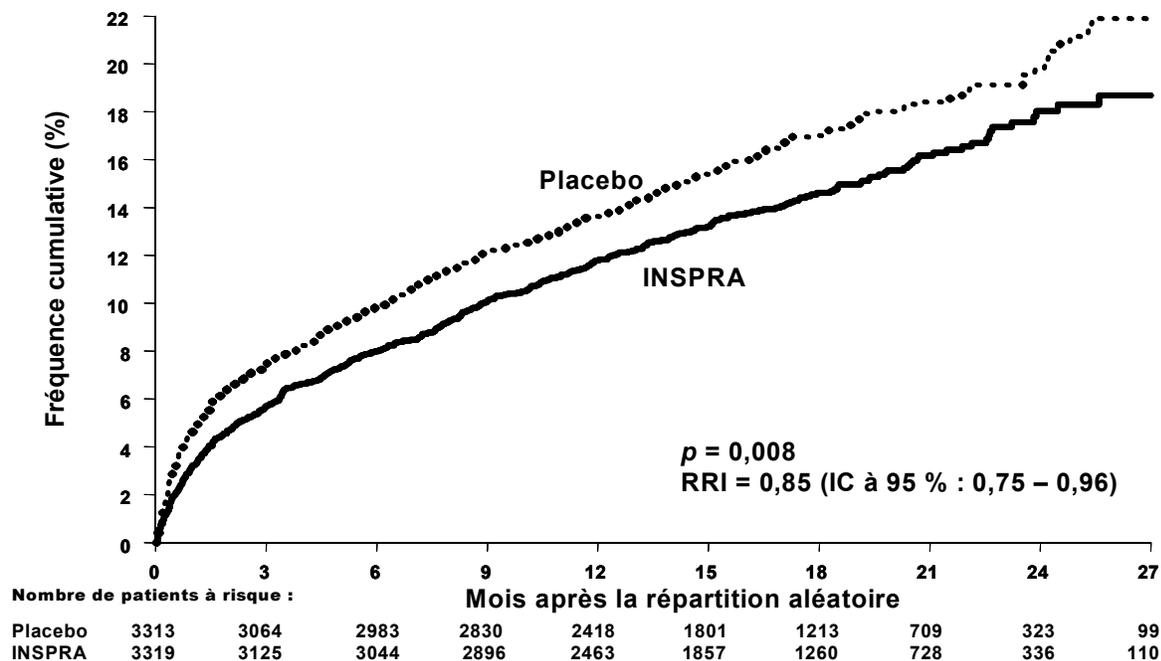
La dose moyenne d'INSPRA était de 43 mg/j. Les patients ont également reçu les médicaments généralement administrés après un IM : aspirine (92 %), inhibiteurs de l'ECA (90 %), β -bloquants (83 %), dérivés nitrés (72 %), diurétiques de l'anse (66 %), statines (60 %).

Les patients ont été suivis en moyenne pendant 16 mois (min. et max. : 0 et 33 mois). Le taux de certitude quant à leur état final (mort ou en vie) était de 99,7 %.

Les principaux coparamètres d'évaluation de l'étude EPHESUS étaient (1) le temps écoulé jusqu'au décès toutes causes confondues et (2) le temps écoulé jusqu'à la survenue du premier événement ayant une cause de nature cardiovasculaire (CV), soit la mortalité CV (définie comme un arrêt cardiaque ou un décès attribuable à la progression de l'IC, à un AVC ou à une autre cause CV) ou l'hospitalisation CV (définie comme attribuable à la progression de l'IC, à une arythmie ventriculaire, à un IM aigu ou à un AVC). Pour maintenir le risque général d'erreur de type I à 0,05 (test bilatéral), on a fixé les seuils de signification à 0,04 pour la mortalité toutes causes confondues et à 0,01 pour la mortalité CV et l'hospitalisation CV.

Pour la mortalité toutes causes confondues, on a répertorié 478 décès dans le groupe INSPRA (14,4 %) et 554 dans le groupe placebo (16,7 %). Le risque de mortalité associé à INSPRA était réduit de 15 % [rapport des risques instantanés de 0,85 (intervalle de confiance à 95 % : 0,75 – 0,96; $p = 0,008$ par le test logarithmique par rangs)]. La **figure 2** illustre les estimations de Kaplan-Meier de la mortalité toutes causes confondues. Le **tableau 22** présente les événements ayant contribué à la mortalité.

Figure 2. Estimations de Kaplan-Meier de la mortalité toutes causes confondues



On peut voir au **tableau 22** que l'effet sur la mortalité totale s'observe surtout au niveau de la diminution de la mortalité CV. La plupart des décès d'origine CV sont attribuables à la mort subite, à l'IM aigu et à l'insuffisance cardiaque.

Tableau 22. Sommaire des événements ayant contribué à la mortalité toutes causes confondues (population visée par l'intention de traiter)

	INSPRA n = 3319	Placebo n = 3313	Valeur <i>p</i>	Rapport des risques relatifs (RRR)	IC à 95 % pour le RRR
Mortalité toutes causes confondues	478 (14,4 %)	554 (16,7 %)	0,008	0,85	(0,75 - 0,96)
Mortalité CV	407 (12,3 %)	483 (14,6 %)	0,005	0,83	(0,72 - 0,94)
Mort subite	162 (4,9 %)	201 (6,1 %)	0,025	0,79	(0,64 - 0,97)
IM aigu récurrent	78 (2,4 %)	94 (2,8 %)	0,187	0,82	(0,61 - 1,10)
IC	104 (3,1 %)	127 (3,8 %)	0,096	0,80	(0,62 - 1,04)
AVC	26 (0,8 %)	28 (0,6 %)	0,734	0,91	(0,53 - 1,55)
Anévrisme	1 (0,0 %)	1 (0,0 %)	0,998	0,98	(0,06 - 15,64)
Embolie pulmonaire	4 (0,1 %)	4 (0,1 %)	0,977	0,98	(0,25 - 3,92)
Autres	32 (1,0 %)	28 (0,8 %)	0,672	1,12	(0,67 - 1,85)
Mortalité autre que CV	60 (1,8 %)	54 (1,6 %)	0,644	1,09	(0,75 - 1,58)
Sepsie	9 (0,3 %)	7 (0,2 %)	0,657	1,25	(0,47 - 3,36)
Pneumonie	10 (0,3 %)	8 (0,2 %)	0,675	1,22	(0,48 - 3,09)
Cancer	20 (0,6 %)	19 (0,6 %)	0,918	1,03	(0,55 - 1,94)
Autres	21 (0,6 %)	20 (0,6 %)	0,909	1,04	(0,56 - 1,91)
Cause non évaluée	0	1 (0,0 %)			
Cause inconnue	11 (0,3 %)	16 (0,5)	0,314	0,68	(0,31 - 1,46)

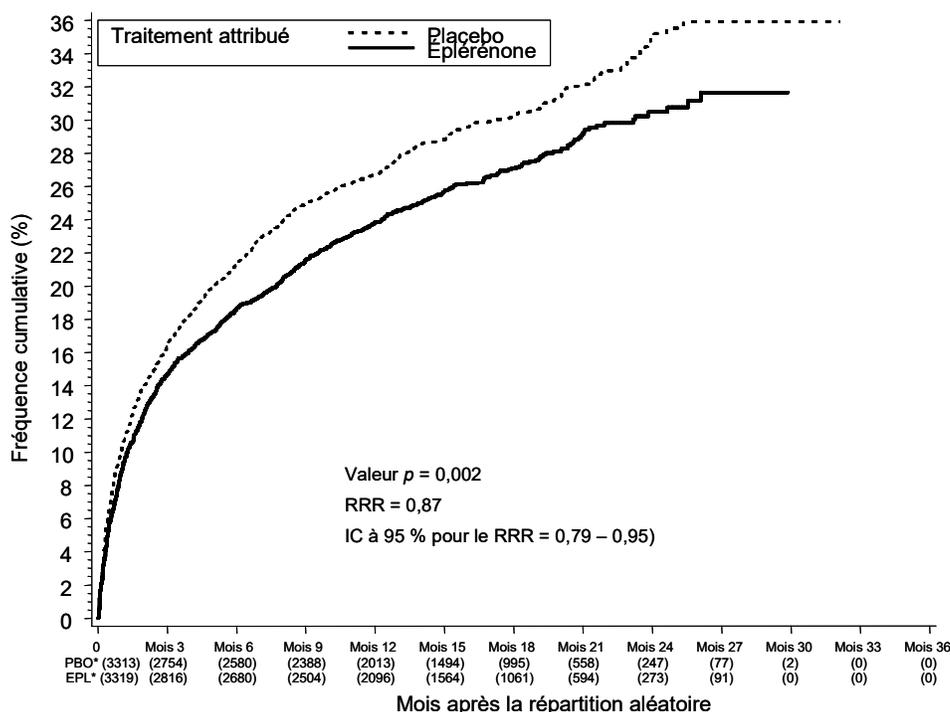
Le temps écoulé jusqu'à la survenue du premier événement cardiovasculaire (deuxième coparamètre principal), soit la mortalité CV ou l'hospitalisation CV (*définies plus haut*), a été plus long dans le groupe INSPRA que dans le groupe placebo (RRR de 0,87, IC à 95 % : 0,79 – 0,95, $p = 0,002$). Lorsqu'on a inclus les hospitalisations pour d'autres causes (non CV), l'effet était moindre (RRR de 0,92, IC à 95 % : 0,86 – 0,99; $p = 0,028$). L'effet sur tous les paramètres combinés, y compris l'hospitalisation et la mortalité toutes causes confondues, s'observe surtout au niveau de la mortalité CV. Le **tableau 23** énumère les événements non mortels, CV et autres, jugés responsables de l'hospitalisation ou de la prolongation de celle-ci. La **figure 3** illustre les estimations de Kaplan-Meier pour les décès et les hospitalisations attribuables à des causes CV.

**Tableau 23. Événements non mortels jugés responsables de l'hospitalisation
ou de la prolongation de celle-ci
(population visée par l'intention de traiter)**

	INSPRA 25-50 mg/j n = 3319			Placebo n = 3313		
	Fréquence		Épisodes	Fréquence		Épisodes
Toutes les hospitalisations	1493	(45,0 %)	2815	1525	(46,0 %)	2984
Hospitalisation CV - primaire	606	(18,3 %)	876	649	(19,6 %)	1004
IC	345	(10,4 %)	477	391	(11,8 %)	618
Arythmie ventriculaire	52	(1,6 %)	58	54	(1,6 %)	63
IM aigu récurrent	224	(6,7 %)	268	229	(6,9 %)	269
AVC	70	(2,1 %)	73	51	(1,5 %)	54
Hospitalisation CV - autre	917	(27,6 %)	1389	925	(27,9 %)	1450
Fibrillation/flutter auriculaire	86	(2,6 %)	97	95	(2,9 %)	107
Angine stable	89	(2,7 %)	100	87	(2,6 %)	100
Angine instable	321	(9,7 %)	404	307	(9,3 %)	398
Angiopathie périphérique	38	(1,1 %)	47	32	(1,0 %)	36
Hypotension	31	(0,9 %)	34	29	(0,9 %)	31
Chirurgie CV	320	(9,6 %)	348	301	(9,1 %)	349
Autres	318	(9,6 %)	359	368	(11,1 %)	429
Hospitalisation non CV	539	(16,2 %)	745	559	(16,9 %)	755
Pneumonie	35	(1,1 %)	39	70	(2,1 %)	74
MPOC	17	(0,5 %)	21	19	(0,6 %)	23
Autres maladies pulmonaires	28	(0,8 %)	30	26	(0,8 %)	27
Diabète	28	(0,8 %)	29	38	(1,1 %)	38
Chirurgie non urgente	65	(2,0 %)	70	44	(1,3 %)	48
Autres	422	(12,7 %)	556	420	(12,7 %)	545

La fréquence des hospitalisations attribuables à l'insuffisance cardiaque a été de 10,4 % dans le groupe éplérénone et de 11,8 % dans le groupe placebo (RRI de 0,85; IC à 95 % : 0,74 – 0,99; $p = 0,03$).

Figure 3. Fréquence cumulative de mortalité / hospitalisation CV



*: Nombre de patients à risque

L'analyse ayant porté sur un sous-groupe de 616 patients sous éplérénone et 710 patients sous placebo tous âgés de 75 ans et plus n'a pas révélé de différence significative au chapitre de la mortalité toutes causes confondues (RRI de 1,005; $p = 0,965$).

Hypertension

Au total, 3299 patients ont reçu INSPRA en monothérapie ou en association avec d'autres agents antihypertenseurs dans le cadre des études cliniques. Les patients qui présentaient au départ une kaliémie élevée ($> 5,0$ mmol/L) ou une créatininémie élevée (> 132 μ mol/L chez les hommes et > 115 μ mol/L chez les femmes) ont été exclus de l'étude.

Un essai multicentrique de 8 semaines, comparatif avec placebo, à double insu avec répartition aléatoire et groupes parallèles, a été mené auprès de patients atteints d'hypertension légère ou modérée affichant une tension artérielle diastolique en position assise ≥ 95 mmHg et ≤ 114 mmHg. Les patients ont reçu un placebo ou INSPRA à raison de 25 mg deux fois par jour, de 50 mg une fois par jour ou de 50 mg deux fois par jour. Les **tableaux 24** et **25** présentent la variation moyenne corrigée par rapport au départ de la tension artérielle en position assise mesurée à chaque visite.

Tableau 24. Variation moyenne (\pm écart-type) par rapport au départ de la tension artérielle diastolique en position assise mesurée à chaque visite

	Placebo	INSPIRA 25 mg 2 f.p.j.	INSPIRA 50 mg 1 f.p.j.	INSPIRA 50 mg 2 f.p.j.
Nombre de patients	52	53	54	53
Semaine 2 (mmHg)	-4,9 ± 7,68	-5,5 ± 6,92	-4,5 ± 8,07	-7,5 ± 7,92
Semaine 4 (mmHg)	-3,9 ± 7,50	-6,3 ± 6,64	-5,7 ± 7,27	-7,5 ± 7,44
Semaine 8 (mmHg)	-1,3 ± 6,93	-4,9 ± 7,94	-4,4 ± 7,77	-7,8 ± 8,61

Tableau 25. Variation moyenne (± écart-type) par rapport au départ de la tension artérielle systolique en position assise* mesurée à chaque visite

	Placebo	INSPIRA 25 mg 2 f.p.j.	INSPIRA 50 mg 1 f.p.j.	INSPIRA 50 mg 2 f.p.j.
Nombre de patients	52	53	54	53
Semaine 2 (mmHg)	-5,5 ± 11,26	-11,6 ± 10,15	-7,1 ± 12,51	-10,8 ± 11,95
Semaine 4 (mmHg)	-3,2 ± 13,95	-12,6 ± 10,76	-8,0 ± 15,77	-11,7 ± 12,44
Semaine 8 (mmHg)	1,4 ± 12,32	-8,9 ± 13,63	-5,0 ± 14,72	-11,8 ± 16,55

*paramètre secondaire prédéfini

Les baisses de la tension artérielle diastolique moyenne en position assise notées à la dernière visite pour les trois groupes ayant reçu l'éplérénone se sont révélées statistiquement significatives par rapport au placebo. Lors de la dernière visite, on a également constaté des baisses de la tension artérielle systolique moyenne en position assise (paramètre secondaire prédéfini) statistiquement significatives par rapport au placebo pour ces trois mêmes groupes.

PHARMACOLOGIE DÉTAILLÉE

Pharmacologie humaine

Pharmacocinétique

Absorption

La concentration plasmatique maximale moyenne d'éplérénone est atteinte environ 1,5 à 2 heures après l'administration orale. La biodisponibilité absolue de l'éplérénone est de 69 % après l'administration d'un comprimé de 100 mg par voie orale. L'absorption n'est pas modifiée par la présence d'aliments. La concentration plasmatique maximale (C_{max}) et l'aire sous la courbe (ASC) sont proportionnelles à la dose entre 25 et 100 mg et moins que proportionnelles à la dose au-dessus de 100 mg.

Distribution

L'éplérénone se lie aux protéines plasmatiques, et principalement à l'alpha-1 glycoprotéine acide, dans une proportion d'environ 50 %. La liaison aux protéines est indépendante de la concentration, pour les concentrations plasmatiques totales attendues aux doses thérapeutiques. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre se situe entre 42 et 90 L. L'éplérénone ne se fixe pas de manière sélective aux érythrocytes; le rapport moyen des concentrations plasma/sang entier est environ de 1,4:1.

Biotransformation

L'éplérénone est fortement métabolisée chez l'humain. Moins de 5 % de la dose se retrouve inchangée dans l'urine et les fèces. L'élimination de l'éplérénone fait intervenir des réactions de phase I, notamment l'hydroxylation du groupement méthyle, et entraîne la formation de plusieurs métabolites inactifs sur le plan pharmacologique. Les métabolites qui représentent chacun au moins 5 % de la dose administrée et que l'on retrouve dans l'urine et les fèces sont les dérivés 6 β -OH (principal métabolite), 6 β -21-OH, 21-OH, 3 α -6 β -21-OH et 3 α -6 β -OH. Les dérivés 6 β -OH, 6 β -21-OH et 21-OH sont les principaux métabolites que l'on retrouve dans l'urine; ils représentent environ 28 %, 13 % et 5 %, respectivement, de la dose administrée. Les études in vitro indiquent que la formation du métabolite principal, le dérivé 6 β -OH, est surtout catalysée par l'isoenzyme CYP3A4. Chez des sujets adultes sains, l'exposition plasmatique au dérivé 6 β -OH équivaut à environ 32 % de l'exposition à l'éplérénone.

Excrétion

À la suite de l'administration orale d'une seule dose d'éplérénone radiomarquée, environ 32 % de la dose a été excrétée dans les fèces et environ 67 % dans l'urine. 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 et états pathologiques

Personnes âgées

Chez des personnes âgées qui ont reçu de l'éplérénone à raison de 100 mg/j pendant 12 jours, les concentrations plasmatiques d'éplérénone étaient beaucoup plus élevées que chez des adultes jeunes et en santé : à l'équilibre, la C_{max} et l' ASC_{0-24} moyennes étaient plus élevées de 22 % et de 45 %, respectivement, que chez les sujets plus jeunes. Chez les sujets âgés et les sujets plus jeunes, l' ASC_{0-inf} moyenne de l'éplérénone après l'administration d'une seule dose était à peu près équivalente à l' ASC_{0-24} à l'équilibre résultant de l'administration quotidienne du médicament, ce qui donne à penser que la pharmacocinétique ne dépend pas du temps.

Enfants

Un modèle de pharmacocinétique de population a été élaboré pour décrire la pharmacocinétique d'une seule dose d'éplérénone chez des enfants (2 à 16 ans) et des adultes (≥ 18 ans) hypertendus. Aucune covariable (âge, poids, surface corporelle, sexe, race) n'a modifié la clairance apparente (Cl/F) de l'éplérénone administrée par voie orale. Par conséquent, l'exposition à l'éplérénone (ASC) pour une dose donnée ne devrait pas différer entre les enfants et les adultes. Par contre, l'analyse indique que le poids des patients influe significativement sur le volume apparent de distribution du compartiment central (Vc/F). On a estimé que la C_{max} , qui dépend du Vc/F, diminue d'environ 28 % chaque fois que le poids du patient double. Dans l'ensemble, on n'a trouvé aucune différence entre les enfants et les adultes qui ne pouvait pas être expliquée par la différence de poids.

Sexe

La pharmacocinétique de l'éplérénone ne diffère pas de manière significative selon le sexe.

Race

Aucune différence statistiquement significative n'a été observée entre les sujets de race noire et ceux de race blanche en ce qui a trait à l' ASC_{0-24} , à la C_{max} et au T_{max} moyens mesurés à l'équilibre après l'administration orale d'une seule dose de 100 mg d'éplérénone. À l'équilibre, la Cl/F moyenne était plus élevée de 33 % chez les sujets de race noire que chez ceux de race blanche, ce qui s'est traduit par une diminution de 26 % de l' ASC_{0-24} chez les premiers comparativement aux seconds, non significative statistiquement.

Les résultats des études chez des volontaires sains et des patients indiquent qu'il n'y a pas de différence significative entre les sujets d'origine japonaise et ceux de race blanche pour ce qui est des paramètres pharmacocinétiques.

Insuffisance rénale

La pharmacocinétique de l'éplérénone a été évaluée après l'administration d'une seule dose et de doses répétées chez des sujets présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou grave, des sujets souffrant d'une maladie rénale terminale et d'autres dont la fonction rénale était normale.

En général, après l'administration d'une seule dose et de doses répétées, l'éplérénone était rapidement absorbée, les concentrations plasmatiques maximales étant atteintes moins de

2 heures environ après la prise du médicament, dans tous les groupes. La $T_{1/2}$ de l'éplérénone était uniforme dans tous les groupes et variait entre 4 et 6 heures. Chez les patients ayant un dysfonctionnement rénal grave, l' ASC_{0-24} moyenne à l'équilibre était augmentée de 32 %, comparativement à des témoins du même âge ayant une fonction rénale normale. On n'a pas trouvé de relation apparente entre la Cl/F de l'éplérénone corrigée en fonction du poids et la clairance de la créatinine tant chez les sujets ayant une fonction rénale normale que chez ceux qui présentaient une atteinte rénale, ce qui indique qu'il n'y a aucune corrélation entre la cinétique d'élimination de l'éplérénone et l'importance du dysfonctionnement rénal.

Selon ces seuls résultats pharmacocinétiques, il n'est pas nécessaire de régler la posologie chez les patients présentant une atteinte rénale, quelle qu'en soit l'importance.

L'hémodialyse n'a éliminé de la circulation sanguine que 10 % environ de la dose d'éplérénone administrée. Aucun réglage de la posologie ne s'impose pour les patients sous hémodialyse. On ne peut pas compter sur l'hémodialyse pour éliminer l'éplérénone de la circulation générale en cas de surdosage.

Insuffisance hépatique

Des chercheurs ont évalué les effets d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh, classe B) sur la pharmacocinétique de l'éplérénone après l'administration d'une seule dose et de doses répétées (à l'équilibre). Ils ont constaté une augmentation de 42 % de l' ASC_{0-24} moyenne, par rapport aux témoins normaux, après l'administration des doses répétées. Par contre, ils n'ont noté aucune différence significative en ce qui a trait à la C_{max} et au T_{max} moyens à l'équilibre. À l'équilibre, la $T_{1/2}$ terminale de l'éplérénone était de 8,1 heures chez les insuffisants rénaux modérés et de 7,6 heures chez les sujets normaux.

Les résultats de cette étude indiquent que, si l'on s'appuie uniquement sur des considérations pharmacocinétiques, on peut être exempté de modifier la posologie chez les patients ayant un dysfonctionnement hépatique modéré (Child Pugh, classe B). Aucune évaluation n'ayant été faite chez des patients présentant une atteinte hépatique grave (Child Pugh, classe C), l'emploi d'INSPRA chez de tels patients est contre-indiqué.

Études d'interaction pharmacocinétique

Une importante étude *in vitro* a été menée pour évaluer les interactions possibles de l'éplérénone avec d'autres médicaments, en se fondant sur les mécanismes de biotransformation. Les résultats indiquent qu'il est peu probable que l'éplérénone inhibe la biotransformation d'autres médicaments, étant donné sa forte CI_{50} (concentration provoquant 50 % d'inhibition) [$> 300 \mu M$] à l'égard des principales isoenzymes du cytochrome P450 (CYP 1A2, 2C9, 2D6, 2C19 et 3A4). Les interactions médicament-médicament reliées au transport par la glycoprotéine P sont peu probables, car l'éplérénone n'est ni un substrat ni un inhibiteur de la glycoprotéine P.

La consommation d'aliments, la prise concomitante d'antiacides et la consommation de jus de pamplemousse concentré n'ont eu aucun effet d'importance clinique sur la quantité d'éplérénone absorbée, comparativement à la prise de comprimés d'éplérénone à jeun.

Les études in vivo réalisées pour évaluer les interactions médicamenteuses ont surtout porté sur des composés reconnus comme étant des inhibiteurs, des substrats ou des inducteurs des isoenzymes CYP hépatiques, particulièrement l'isoenzyme CYP3A4, ou encore des substrats ou des inhibiteurs de la glycoprotéine P.

L'éplérénone (100 mg/j) n'a pas eu d'effet d'importance clinique sur la pharmacocinétique du glyburide, de la simvastatine, du midazolam, du cisapride, de la warfarine, de la cyclosporine et des contraceptifs oraux. Ces résultats indiquent que l'éplérénone n'a pas d'effet sur la biotransformation des substrats de la CYP3A4 ou de la CYP2C9.

L'administration concomitante d'éplérénone (100 mg/j) et de digoxine (200 µg/j), un substrat de la glycoprotéine P, n'a entraîné aucune modification d'importance clinique de l'exposition plasmatique à la digoxine.

L'administration concomitante d'éplérénone (100 mg/j) et de millepertuis (300 mg 3 f.p.j. pendant 14 jours), un inducteur de la CYP3A4, a donné lieu à des diminutions de la C_{max} (19 %) et de l' ASC_{0-inf} (31 %), qui sont considérées non significatives sur le plan clinique.

Les effets d'un certain nombre d'inhibiteurs puissants et modérés de la CYP3A4 sur la pharmacocinétique de l'éplérénone ont été évalués. La coadministration par la voie orale d'une dose unique de 100 mg d'éplérénone et de kétoconazole (200 mg 2 f.p.j. pendant 7 jours) ou de fluconazole (200 mg 1 f.p.j. pendant 7 jours) a provoqué une augmentation statistiquement significative (441 % et 123 %, respectivement) de l'exposition plasmatique totale (ASC_{0-inf}) à l'éplérénone. Parallèlement, l'administration concomitante d'érythromycine (500 mg 2 f.p.j.) et d'éplérénone (100 mg/j) pendant 7 jours a entraîné une augmentation significative de l'exposition plasmatique totale (187 %) à l'éplérénone.

L'administration concomitante de vérapamil (240 mg/j) et d'éplérénone (100 mg/j) pendant 7 jours a entraîné une augmentation significative de l'exposition plasmatique totale (98 %) et de l'exposition plasmatique maximale (36 %) à l'éplérénone.

L'administration concomitante de saquinavir (1200 mg 3 f.p.j.) et d'éplérénone (100 mg/j) pendant 7 jours a occasionné une augmentation significative de l'exposition plasmatique totale (107 %) à l'éplérénone.

Pharmacodynamie

Effets sur l'excrétion urinaire de sodium et de potassium

Les effets de l'éplérénone sur l'excrétion urinaire de sodium et de potassium ont été évalués dans le cadre de trois études à dose unique et de deux études à doses répétées visant à déterminer la posologie.

Dans deux des études à dose unique, l'excrétion urinaire de sodium et le rapport $\log_{10} (Na^+/K^+)$ ont augmenté en fonction de la dose. Toutefois, dans la troisième étude, l'excrétion urinaire de

sodium, le rapport Na^+/K^+ et le rapport $\log_{10} \text{Na}^+/\text{K}^+$ n'ont pas atteint des valeurs notablement élevées ou faibles 48 heures après l'administration de la dose unique d'éplérénone.

Dans l'une des deux études à doses répétées (études de détermination de la dose), l'augmentation de l'excrétion urinaire de sodium et du rapport $\log_{10} (\text{Na}^+/\text{K}^+)$ ne s'est pas maintenue après l'administration de doses répétées. Dans l'autre étude à doses répétées, on n'a observé qu'une légère augmentation de ces paramètres.

Autres évaluations pharmacodynamiques

Deux études ont permis d'examiner les effets de l'éplérénone sur l'activité de la rénine plasmatique, sur l'aldostérone plasmatique et sur d'autres hormones plasmatiques. Dans une de ces études, on n'a observé aucune hausse ou baisse significative de ces paramètres dans les groupes qui n'étaient pas à jeun. Dans l'autre étude, les chercheurs n'ont observé aucune augmentation évidente des concentrations d'aldostérone plasmatique ni de l'activité de la rénine plasmatique, mais ont constaté que ces paramètres semblaient plus élevés dans le groupe éplérénone que dans le groupe placebo, ce qui les a amenés à conclure que l'éplérénone pourrait exercer un effet pharmacologique.

Analyses des intervalles électrocardiographiques

Les effets de l'éplérénone sur la durée des intervalles électrocardiographiques ont été évalués de manière rétrospective dans cinq études pharmacologiques. Les résultats des analyses, qui étaient uniformes pour les cinq études, indiquaient que l'éplérénone n'avait eu aucun effet sur les paramètres de l'ECG, notamment sur l'intervalle QTc. Ces résultats donnent à penser que l'éplérénone n'a pas d'effet sur l'ECG et ne devrait pas présenter de risque pour la repolarisation cardiaque.

Une évaluation plus poussée a permis de comparer les effets de l'éplérénone et de l'amlodipine sur l'ECG grâce à une surveillance ambulatoire par la méthode de Holter chez une cohorte de patients atteints d'hypertension faible ou modérée. D'après l'analyse de l'intervalle QT, on n'a constaté aucune différence entre l'éplérénone et l'amlodipine quant à la repolarisation ventriculaire. Dans le groupe éplérénone, l'analyse de l'intervalle QTc n'a révélé aucune modification apparente par rapport au début de l'étude.

Pharmacologie animale

Insuffisance cardiaque

Des études non cliniques donnent à penser que l'aldostérone agit directement sur les récepteurs des minéralocorticoïdes (RM) du cœur pour causer divers effets délétères, comme l'hypertrophie et la fibrose cardiaques. Les études non cliniques sur l'éplérénone fournissent des données supplémentaires qui tendent à le confirmer. Par exemple, l'éplérénone inhibe les effets non génomiques de l'aldostérone sur les cardiomyocytes et, chez des rats présentant une hypertrophie ventriculaire gauche (HVG) provoquée par la surcharge de pression résultant d'un cerclage de l'aorte, elle réduit l'hypertrophie. D'autres résultats à l'appui des effets cardioprotecteurs que procure le blocage direct des RM du cœur proviennent d'études réalisées sur des modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque (IC). L'évaluation de l'efficacité de l'éplérénone dans divers modèles d'IC a montré que le blocage sélectif de l'aldostérone atténue le développement

de l'IC, améliore la fonction ventriculaire gauche et réduit l'HVG, peu importe la cause de l'IC, et en l'absence d'effets hémodynamiques. De plus, les bienfaits observés ont été obtenus lorsque l'éplérénone était administrée avant la survenue de l'IC ou durant l'évolution de celle-ci. Par ailleurs, la cardioprotection peut résulter des effets directs de l'éplérénone sur le myocarde, car l'efficacité du médicament sur ce plan s'accompagnait d'une réduction de l'activité de la gélatinase cardiaque, de l'aire de section transversale des cardiomyocytes et de l'expression des gènes codant pour les marqueurs de l'inflammation et de l'hypertrophie.

Le **tableau 25** présente les résultats témoignant de l'efficacité de l'éplérénone dans des modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque.

Tableau 25. Efficacité de l'éplérénone dans des modèles expérimentaux d'insuffisance cardiaque

Modèle	Dose d'éplérénone	Traitement	Dose d'énalapril	Efficacité de l'éplérénone
Souris transgéniques surexprimant la 11 β HSD2 cardiaque	~200 mg/kg/j dans la moulée	Âge : 1 à 3,5 mois		↑ FE 16 %* et normalisation du VFD et du VFS ↓ Expression des gènes codant pour les marqueurs de l'inflammation et de l'HVG (CLM β , PNA, collagène I, OPN)
Rat ayant subi un IM	300 mg/kg/j, 2 f.p.j., par gavage	3, 7 ou 28 jours après l'IM		Aucun effet notable sur la guérison de la zone infarctée.
Rat ayant subi un IM	~100 mg/kg/j dans la moulée	8 semaines après l'IM	10 mg/kg/j, dans l'eau	Éplérénone, énalapril et traitement concomitant : ↑ FE (Epl ↑ FE 7 %†) ↓ SVGd, SVGs L'éplérénone n'a pas modifié la TAS. Énalapril ↓ TAS
Souris ayant subi un IM	~200 mg/kg/j dans la moulée	2 à 14 semaines après l'IM	20 mg/kg/j, dans l'eau	Éplérénone, énalapril et traitement concomitant : ↑ FE (Epl ↑ FE 11 %†) ↓ SVGs, ASTM, FCI L'éplérénone n'a pas modifié la TAS. Énalapril ↓ TAS
Modèle d'IC chez le chien ayant subi un microembolisme	20 mg/kg/j, 2 f.p.j., par voie orale	3 mois, début lorsque la FE \leq 40%		↑ FE 6 %‡ et prévention de la dilatation du VG comme en témoigne la préservation du VFD et du VFS ↓ activité de la gélatinase cardiaque, de l'ASTM et de la FCI L'éplérénone n'a pas modifié la TAS, la FC ou la RVS
Rat SHHF	~100 mg/kg/j dans la moulée	Âge : 14 à 17 mois	10 mg/kg/j, dans l'eau	Traitement concomitant par l'éplérénone et l'énalapril : Maintien de la FE et prévention de la dilatation du VG, d'après les mesures de la SVGs et de la SVGd ↓ expression des gènes codant pour les marqueurs de l'inflammation cardiaque et rénale (OPN, MCP-1, IL-1, IL-6)
Rat SHHF	~100 mg/kg/j dans la moulée	Âge : 3,5 à 17,5 mois		↑ FE 12 %‡ ↓ SVGs et SVGd

* $p < 0,05$ vs souris transgéniques témoins; † $p < 0,05$ vs animaux non traités après l'IM; ‡ $p < 0,05$ vs animaux non traités.
FE : fraction d'éjection; SVGd : surface du ventricule gauche pendant la diastole; SVGs : surface du ventricule gauche pendant la systole; VFD : volume à la fin de la diastole; VFS : volume à la fin de la systole; CLM β : chaîne lourde de la myosine bêta; PNA : peptide natriurétique auriculaire; OPN : ostéopontine; TAS : tension artérielle systolique; ASTM : aire de section transversale des myocytes; FCI : fraction de collagène interstitiel; FC : fréquence cardiaque; RVS : résistance vasculaire systémique; MCP-1 : protéine chimiotactique des monocytes de type 1; IL-1 : interleukine 1; IL-6 : interleukine 6.

TOXICOLOGIE

Le programme d'évaluation non clinique de l'innocuité de l'éplérénone comprend des études de toxicité aiguë et de doses répétées chez des souris, des rats et des chiens, des études de génotoxicité in vivo et in vitro, des études de cancérogénicité chez des rats et des souris, des études de toxicité pour la reproduction chez des rats et des lapins, ainsi que des études mécanistes in vivo et in vitro destinées à clarifier certains résultats. Le **tableau 26** résume les principaux effets toxiques observés dans les études déterminantes ayant évalué l'administration de doses répétées chez des animaux.

Tableau 26. Résultats des études de toxicité déterminantes effectuées in vivo

Espèces et type d'étude	Principaux effets toxiques	Dose seuil mg/kg/j	DSENO* mg/kg/j	Multiple de l'exposition à la DSENO* Rapport des ASC _(0-24 h) (animal/humain)
Souris Toxicité – doses répétées 13 semaines	Aucun	Sans objet	1000	8x
Rat Toxicité – doses répétées 13 et 26 semaines et 52 semaines dans l'analyse provisoire d'une étude de cancérogénicité de 2 ans	Rein - Néphropathie chronique progressive	•500 pendant 13 semaines •250 pendant 1 an	•100 - femelles •200 - mâles	4,5x - mâles et femelles
Chien Toxicité – doses répétées 13 et 52 semaines	•Mâles – Atrophie de la prostate •Mâles et femelles – Déséquilibre électrolytique, toxicité manifeste	•15 - mâles •300 - deux sexes	•5 - mâles •100 - deux sexes	•2x - mâles •19x - femelles
Souris Cancérogénicité 26 semaines	Aucun	Sans objet	1000	9x
Rat Cancérogénicité 2 ans	Thyroïde – adénome folliculaire bénin	•75 - mâles •250 - femelles	•20 - mâles •75 - femelles	•0,6x - mâles •5x - femelles
Rat Fertilité et développement de l'embryon	•Mâles – Réduction du poids des vésicules séminales et des épididymes et augmentation du nombre de pertes préimplantatoires •Femelles – Aucun	1000 - mâles	•300 - mâles •1000 - femelles	•8x - mâles •31x - femelles (estimation)
Rat Développement de l'embryon et du fœtus	• Femelles (mères) – Réduction de la quantité de nourriture consommée et du poids • Fœtus – Réduction du poids, aucune anomalie du développement	•300 - femelles (mères) •1000 - fœtus	•100 - femelles (mères) •300 - fœtus	•Exposition des mères à la DSENO fœtale : 31x au 6 ^e jour de la gestation •15x au 17 ^e jour de la gestation
Rat Développement pré et post-natal	• Femelles (mères) - Réduction de la quantité de nourriture consommée et du poids • Petits- Réduction du poids à la naissance, aucun effet post-natal	1000 - femelles (mères) et petits	300 - femelles (mères) et petits	15x femelles (mères) (estimation)
Lapin Développement de l'embryon et du fœtus	• Femelles (mères) - Réduction de la quantité de nourriture consommée et du poids • Fœtus –Augmentation du nombre de résorptions, aucune anomalie du développement	300 - femelles (mères) et fœtus	100 - femelles (mères) et fœtus	Femelles (mères) : 9x aux 7 ^e et 19 ^e jours de la gestation

DSENO= dose sans effet nocif observable

Toxicité aiguë

L'éplérénone a un faible degré de toxicité aiguë chez les animaux. Elle a entraîné de graves signes cliniques ou le décès uniquement à des doses élevées chez la souris (≥ 1500 mg/kg) et le chien (≥ 500 mg/kg), mais pas chez le rat (jusqu'à 2000 mg/kg).

Toxicité de doses répétées

Dans les études ayant évalué la toxicité de doses répétées chez l'animal, les principaux effets indésirables de l'éplérénone étaient une augmentation de la fréquence et/ou de la gravité des cas de néphropathie chronique progressive, qui est une affection rénale spécifique du rat n'ayant aucun équivalent chez l'humain, et une atrophie réversible de la prostate chez les chiens. Les chercheurs considèrent que ces effets ne représentent pas un véritable risque pour l'humain, car ils surviennent uniquement à des expositions beaucoup plus élevées que celle qui est associée à la prise de doses thérapeutiques chez l'humain (ASC environ 12 fois [rats] et 7 fois [chiens] plus élevée que l'ASC associée à la prise de doses de 100 mg chez l'humain). L'éplérénone a aussi causé des modifications réversibles à médiation pharmacologique, comme une augmentation des concentrations sériques d'aldostérone, un accroissement du rapport urinaire sodium/potassium et/ou une hypertrophie de la zone glomérulée des corticosurrénales. D'autres modifications observées chez les rongeurs, comme une augmentation des taux sériques de cholestérol, des triglycérides et des protéines ainsi que des effets thyroïdiens secondaires, ont été considérées comme des adaptations physiologiques liées à l'induction des enzymes hépatiques et à l'augmentation de la masse du foie qui y est associée.

Études de cancérogénicité et de génotoxicité

Une batterie de tests in vitro et in vivo a montré que l'éplérénone n'était pas génotoxique. De plus, l'éplérénone ne s'est pas révélée cancérogène chez des souris hétérozygotes inactivées pour le gène p53, une souche hautement susceptible de réagir aux agents cancérogènes génotoxiques. L'examen histopathologique classique de tissus de rats ayant participé à une étude de cancérogénicité de 2 ans a montré que l'éplérénone n'avait entraîné que des adénomes folliculaires bénins par un mécanisme lié à l'augmentation de la clairance hépatique de la thyrostimuline. Les chercheurs considèrent que ce mécanisme ne s'applique pas chez l'humain. Lors d'un examen histopathologique approfondi des reins, on a constaté chez les rats exposés à la plus forte dose évaluée (250 mg/kg/j) une augmentation de la fréquence des adénomes bénins des cellules tubulaires. On a noté une forte corrélation entre cette fréquence plus élevée et l'augmentation de gravité de la néphropathie chronique progressive observée chez ces rats. Comme nous l'avons mentionné précédemment, la néphropathie chronique progressive n'a pas d'équivalent chez l'humain et l'augmentation de sa gravité chez les rats n'est pas considérée comme un risque pour l'humain.

Aucune tumeur liée à la prise d'éplérénone n'a été observée chez des souris hétérozygotes déficientes en p53 en réponse à un traitement de 6 mois à des doses allant jusqu'à 1000 mg/kg/j (exposition générale [ASC] jusqu'à 9 fois plus élevée que l'exposition associée à la prise d'une dose thérapeutique de 100 mg/j chez l'humain). Une augmentation statistiquement significative du nombre de tumeurs bénignes de la thyroïde a été observée après 2 ans chez des rats des deux sexes, à la dose de 250 mg/kg/j (la plus forte dose évaluée), et chez des rats mâles seulement, à la dose de 75 mg/kg/j. Ces doses ont donné lieu à une exposition générale (ASC) de 2 à 12 fois plus

importantes que l'exposition moyenne associée à la prise d'une dose thérapeutique de 100 mg/j chez l'humain. L'administration de doses répétées d'éplérénone à des rats a augmenté la conjugaison et la clairance hépatiques de la thyroxine, ce qui a entraîné un accroissement des taux de thyroestimuline par un mécanisme compensatoire. Les médicaments qui ont produit des tumeurs thyroïdiennes par ce mécanisme particulier aux rongeurs n'ont pas eu d'effets similaires chez les humains.

Études sur la reproduction et études de tératogénicité

Les études effectuées chez les rats et les lapins n'ont fourni aucun résultat témoignant de la tératogénicité de l'éplérénone. La fertilité des rates n'a pas été modifiée par l'éplérénone. Les chercheurs ont toutefois observé une légère diminution de la fertilité des rats mâles à une dose excessivement élevée (1000 mg/kg/j). Cet effet serait attribuable à une réduction de la taille des bouchons séminaux, un mécanisme qui ne s'applique pas à l'humain.

RÉFÉRENCES

1. Delyani JA, Rocha R, Cook CS *et al.* Eplerenone: a selective aldosterone receptor antagonist (SARA). *Cardiovasc Drug Rev.* Automne 2001;19(3):185-200.
2. Desai, A. Hyperkalemia associated with inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system: balancing risk and benefit. *Circulation* 2008;118:1609-1611.
3. Funder, JW. Minireview: Aldosterone and the cardiovascular system: genomic and nongenomic effects. *Endocrinology* 2006;147:5564-5567.
4. Jessup, M. Aldosterone blockade and heart failure. *N Eng J Med* 2003;348:1380-1382.
5. Palmer BF. Managing hyperkalemia caused by inhibitors of the renin-angiotensin-aldosterone system. *N Eng J Med* 2004;351:585-592.
6. Pitt B, Bakris, G, Ruilope LM *et al.* Serum potassium and clinical outcomes in the eplerenone post-myocardial infarction heart failure efficacy and survival study (EPHESUS). *Circulation* 2008;118:1643-1650.
7. Pitt B, Gheorghide M, Zannad F *et al.* Evaluation of eplerenone in the subgroup of EPHESUS patients with baseline left ventricular ejections fraction $\leq 30\%$. *Eur J Heart Fail* 2006;8(3):295-301.
8. Pitt B, Remme W, Zannad F *et al.* Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *NEJM* 2003;348(14):1309-21.
9. Pitt B, White H, Nicolau J *et al.* Eplerenone reduces mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *J Am Coll Cardiol* 2005;46(3):425-31.
10. Zannad F, McMurray JJ, Krum H, *et al.* Eplerenone in patients with systolic heart failure and mild symptoms. *N Engl J Med* 2011;364(1):11-21.

PARTIE III : RENSEIGNEMENTS POUR LE CONSOMMATEUR

Pr[®]INSPRA^{MD} comprimés d'éplérénone

Le présent dépliant constitue la troisième et dernière partie de la « monographie de produit » publiée par suite de l'homologation d'INSPRA pour la vente au Canada, et s'adresse tout particulièrement aux consommateurs. Le présent dépliant n'est qu'un résumé et ne donne donc pas tous les renseignements pertinents au sujet d'INSPRA. Pour toute question au sujet de ce médicament, communiquez avec votre médecin ou votre pharmacien. Veuillez lire attentivement cette information.

AU SUJET DE CE MÉDICAMENT

Les raisons d'utiliser ce médicament :

INSPRA est employé seul ou en association avec d'autres médicaments chez les adultes atteints d'hypertension (tension artérielle élevée) pour abaisser la tension artérielle.

INSPRA est employé en association avec d'autres médicaments chez les adultes atteints d'insuffisance cardiaque :

- pour prévenir l'aggravation de l'insuffisance cardiaque;
- pour prévenir la mortalité des suites de l'insuffisance cardiaque; et
- pour réduire le risque d'hospitalisation pour cause d'insuffisance cardiaque.

Si vous êtes atteint d'insuffisance cardiaque et âgé de moins de 75 ans, INSPRA pourrait augmenter vos chances de survie. Il pourrait cependant en être autrement si vous avez atteint ou franchi le cap des 75 ans.

Les effets de ce médicament :

L'organisme fabrique une substance appelée aldostérone, qui joue un rôle important en maîtrisant la tension artérielle et le fonctionnement du cœur. Parfois, des quantités élevées d'aldostérone peuvent causer des changements qui risquent d'aggraver une insuffisance cardiaque. INSPRA bloque les effets de l'aldostérone et peut aider à prévenir l'aggravation de l'insuffisance cardiaque.

Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament :

N'utilisez pas INSPRA si :

- vous êtes hypersensible (allergique) à l'éplérénone ou à un autre ingrédient d'INSPRA (voir la liste des ingrédients non médicinaux ci-dessous);
- vous avez un taux élevé de potassium dans le sang;
- vous prenez des diurétiques d'épargne potassique (certains types de comprimés contre la rétention d'eau);
- vous avez une maladie hépatique grave;
- vous souffrez d'insuffisance cardiaque et avez une

- maladie rénale grave;
- vous souffrez d'hypertension et d'insuffisance rénale modérée;
- vous prenez d'autres médicaments susceptibles de modifier l'élimination d'INSPRA :
 - ritonavir ou nelfinavir (antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH);
 - clarithromycine ou télichromycine (antibiotiques utilisés contre certaines infections bactériennes);
 - kétoconazole ou itraconazole (médicaments servant au traitement des infections fongiques);
 - néfazodone (utilisée pour traiter la dépression);
 - suppléments de potassium.

L'ingrédient médicinal :

Éplérénone

Les ingrédients non médicinaux importants :

- lactose
- cellulose microcristalline
- croscarmellose sodique
- hypromellose
- laurylsulfate de sodium
- talc
- stéarate de magnésium
- dioxyde de titane
- polyéthylène glycol
- polysorbate 80
- oxyde de fer jaune
- oxyde de fer rouge

La présentation :

INSPRA est offert en comprimés dosés à 25 mg ou à 50 mg.

MISES EN GARDE ET PRÉCAUTIONS

AVANT d'utiliser INSPRA, prévenez votre médecin ou votre pharmacien si :

- vous êtes enceinte ou envisagez de le devenir. Les effets d'INSPRA n'ont pas été évalués durant la grossesse. Demandez l'avis de votre médecin ou de votre pharmacien avant de prendre tout médicament;
- vous allaitez ou avez l'intention d'allaiter;
- vous avez une maladie du rein ou du foie;
- vous êtes diabétique;
- vous prenez du lithium (médicament habituellement prescrit pour stabiliser l'humeur);
- vous prenez des suppléments de potassium ou des substituts de sel contenant du potassium.

Veillez communiquer avec votre médecin si vous prenez l'un des médicaments mentionnés ci-dessus ou si vous en avez déjà pris par le passé.

INSPRA peut causer des étourdissements. Si cela vous arrive, informez-en votre médecin et évitez de conduire ou de faire fonctionner des machines.

INTERACTIONS MÉDICAMENTEUSES

Certains médicaments peuvent modifier la manière dont INSPRA est transformé dans l'organisme. En effet, des interactions avec d'autres médicaments peuvent se produire. Veuillez informer votre médecin si vous prenez un ou plusieurs des médicaments suivants (*voir aussi* « Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament ») :

- kétoconazole, itraconazole ou fluconazole (utilisés pour traiter les infections fongiques);
- vérapamil ou diltiazem (utilisés contre les troubles cardiaques et/ou l'hypertension);
- digoxine ou amiodarone (servent au traitement de certaines affections cardiaques dont l'arythmie);
- inhibiteurs de l'enzyme de conversion de l'angiotensine (utilisés pour traiter l'hypertension et les maladies cardiaques); le nom générique de ces médicaments se termine par « pril »;
- antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (utilisés pour traiter l'hypertension et certaines maladies rénales); le nom générique de ces médicaments se termine par « sartan »;
- diurétiques d'épargne potassique (certains médicaments utilisés contre la rétention d'eau) (*voir aussi* « Les circonstances où il est déconseillé d'utiliser ce médicament »);
- suppléments de potassium (comprimés de sel);
- préparations à base de plantes médicinales contenant une grande quantité de potassium (comme le noni ou le jus de noni, le pissenlit médicinal);
- saquinavir, ritonavir ou nelfinavir (antiviraux pour le traitement de l'infection par le VIH);
- érythromycine, clarithromycine, télichromycine ou rifampine (antibiotiques utilisés pour traiter les infections bactériennes);
- lithium (médicament habituellement prescrit pour stabiliser l'humeur);
- néfazodone ou millepertuis (utilisés pour traiter la dépression);
- carbamazépine, phénytoïne ou phénobarbital (utilisés pour traiter l'épilepsie);
- anti-inflammatoires non stéroïdiens (un type d'analgésiques, comme l'ibuprofène, utilisés pour combattre la douleur).

Informez votre médecin ou votre pharmacien si vous prenez d'autres médicaments, qu'il s'agisse de médicaments d'ordonnance, de médicaments en vente libre ou de produits naturels.

UTILISATION APPROPRIÉE DE CE MÉDICAMENT

Votre médecin et votre pharmacien vous diront comment prendre INSPRA. Suivez leurs directives à la lettre.

Vous pouvez prendre les comprimés INSPRA pendant ou après un repas, ou encore lorsque vous êtes à jeun. Avalez-les sans les mâcher, avec un verre d'eau.

INSPRA n'est pas recommandé chez les enfants.

Posologie habituelle :

La dose de départ habituelle dépend du taux de potassium dans le sang de la personne et de l'état de ses reins, ce que le médecin doit vérifier.

Si les reins fonctionnent normalement ou quasi normalement, mais qu'il y a *insuffisance cardiaque*, la dose de départ habituelle est de un comprimé à 25 mg une fois par jour. Après environ 4 semaines, le médecin peut porter la dose à un comprimé à 50 mg une fois par jour. En présence d'*hypertension*, la dose quotidienne habituelle est de 50 mg.

La dose quotidienne maximale pour une personne atteinte d'*insuffisance cardiaque* est de 50 mg et pour une personne qui souffre d'*hypertension*, elle est de 100 mg.

Si le taux de potassium est élevé ou que les reins fonctionnent moins bien, la dose prescrite est plus faible.

Votre taux de potassium sanguin doit être mesuré avant le début du traitement par INSPRA, au cours de la première semaine et un mois après, ou encore après une modification de la dose d'INSPRA. Votre médecin pourrait modifier la dose d'INSPRA en fonction de votre taux de potassium sanguin. Il est très important de suivre les recommandations de votre médecin, notamment en ce qui concerne les épreuves de laboratoire qu'il pourrait vous prescrire.

Il est important de continuer à prendre INSPRA selon les directives à moins que votre médecin vous dise d'arrêter.

Surdose :

Si vous prenez plus que la dose prescrite d'INSPRA, informez-en immédiatement votre médecin ou votre pharmacien.

Si vous pensez avoir pris un trop grand nombre de comprimés INSPRA, communiquez sans tarder avec votre médecin, une infirmière, un pharmacien, le service des urgences d'un hôpital ou le centre antipoison de votre région, même si vous ne ressentez aucun symptôme.

Dose oubliée :

Si vous oubliez de prendre un comprimé, prenez-le dès que vous y pensez, sauf s'il est presque temps de prendre le comprimé suivant. Dans ce dernier cas, ne prenez pas le comprimé oublié – attendez et prenez le comprimé suivant à l'heure habituelle. Continuez ensuite de prendre vos comprimés selon les directives de votre médecin. Ne doublez pas la dose pour compenser la dose oubliée.

EFFETS SECONDAIRES ET MESURES À PRENDRE

Mis à part les maux de tête, les effets secondaires que l'on observe le plus couramment avec INSPRA sont dus à l'augmentation des taux de potassium sanguin.

Comme INSPRA peut fausser les résultats des analyses sanguines, votre médecin déterminera quand se feront les prises de sang et en interprétera les résultats.

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE				
Symptôme / effet		Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
		Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Fréquent	Hausse du taux de potassium sanguin : battements de cœur irréguliers, faiblesse musculaire et sensation de malaise général		✓	
Peu fréquent	Déshydratation : maux de tête, étourdissements ou évanouissements	✓		
	Formation d'un caillot sanguin dans la jambe (thrombose artérielle) : enflure, douleur et rougeur de la jambe, laquelle peut être chaude au toucher		✓	
	Basse pression : sensation d'ébriété ou évanouissement, surtout au moment de se lever après avoir été couché ou assis	✓		
	Hypothyroïdie : constipation, gain de poids, fatigue, intolérance au froid	✓		

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE			
Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Reflux gastro-œsophagien : brûlures d'estomac, régurgitation et difficulté à avaler	✓		
Pancréatite (inflammation du pancréas) : douleur abdominale persistante qui s'accroît en position couchée, nausées et vomissements		✓	
Douleur thoracique		✓	
Angine		✓	
Difficulté à respirer		✓	
Changement du rythme ou de la fréquence cardiaque		✓	
Diminution de la quantité habituelle d'urine		✓	
Enflure des mains, des pieds, des chevilles, de la face, des lèvres, de la bouche ou de la gorge (peut causer des difficultés à avaler ou à respirer)			✓
Urticaire		✓	
Évanouissement		✓	
Coloration jaune de la peau et des yeux (jaunisse)		✓	

EFFETS SECONDAIRES GRAVES : FRÉQUENCE ET MESURES À PRENDRE

Symptôme / effet	Consultez votre médecin ou votre pharmacien		Cessez de prendre le médicament et téléphonez à votre médecin ou à votre pharmacien
	Seulement pour les effets secondaires graves	Dans tous les cas	
Gain de poids		✓	

complète du produit, préparée pour les professionnels de la santé, à l'adresse : <http://www.viatris.ca> ou en communiquant avec le promoteur, BGP Pharma ULC, au : 1-844-596-9526.

BGP Pharma ULC a rédigé ce dépliant.

Dernière révision : 05 juillet 2023

BGP Pharma ULC
Etobicoke (Ontario) M8Z 2S6

M.D. de UPJOHN US 2 LLC
BGP Pharma ULC, une société Viatris, licencié
© BGP Pharma ULC, 2023

Cette liste d'effets secondaires n'est pas complète. En cas d'effet inattendu ressenti lors de la prise d'INSPRA, veuillez communiquer avec votre médecin ou votre pharmacien.

COMMENT CONSERVER LE MÉDICAMENT

Gardez toujours les médicaments hors de la vue et de la portée des enfants. Conserver à une température ambiante stable (15 à 30 °C).

SIGNALEMENT DES EFFETS INDÉSIRABLES SOUPÇONNÉS

Vous pouvez déclarer les effets indésirables soupçonnés associés à l'utilisation des produits de santé au Programme Canada Vigilance de l'une des 3 façons suivantes :

- En ligne à www.santecanada.gc.ca/medeffet
- Par téléphone, en composant le numéro sans frais 1-866-234-2345
- En remplissant un formulaire de déclaration de Canada Vigilance et en le faisant parvenir
 - par télécopieur, au numéro sans frais 1-866-678-6789
 - par la poste au : **Programme Canada Vigilance
Santé Canada
Indice postal 0701E
Ottawa (Ontario) K1A 0K9**

Les étiquettes préaffranchies, le formulaire de déclaration de Canada Vigilance ainsi que les lignes directrices concernant la déclaration d'effets indésirables sont disponibles sur le site Web de MedEffet^{MC} Canada à www.santecanada.gc.ca/medeffet.

REMARQUE : Pour obtenir des renseignements relatifs à la gestion des effets secondaires, veuillez communiquer avec votre professionnel de la santé. Le Programme Canada Vigilance ne fournit pas de conseils médicaux.

POUR DE PLUS AMPLES RENSEIGNEMENTS

Vous pouvez obtenir ce document et la monographie