

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME**  
**INSPRA® 25 mg, 50 mg, comprimés pelliculés**

**DENOMINATION :** INSPRA® 25 mg, comprimé pelliculé, INSPRA® 50 mg, comprimé pelliculé. **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE :** Eplérénone : 25 mg, 50 mg pour un comprimé pelliculé. **FORME PHARMACEUTIQUE :** Comprimé pelliculé. Comprimé jaune avec l'inscription « Pfizer » sur une face, « NSR » sur « 25 » ou « 50 » sur l'autre. **DONNEES CLINIQUES :**

- **Indications thérapeutiques :** L'éplérénone est indiquée, en complément des traitements standards incluant les bêta-bloquants, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG ≤ 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent.
- **Posologie et mode d'administration :** Pour un ajustement individuel de la posologie, il est possible d'utiliser des dosages à 25mg et 50mg. La posologie d'entretien d'éplérénone recommandée est de 50 mg en une prise par jour. Le traitement doit être débuté à la dose de 25 mg une fois par jour, avec une augmentation de posologie jusqu'à la dose cible quotidienne de 50 mg une fois par jour, de préférence en quatre semaines, en tenant compte des taux sériques de potassium (voir tableau 1). Le traitement par l'éplérénone doit normalement être débuté entre 3 et 14 jours après l'infarctus du myocarde sévère. Un traitement par éplérénone ne doit pas être débuté chez des patients présentant une kaliémie > 5,0 mmol/L (cf. rubrique Contre-indications). La kaliémie doit être mesurée avant l'initiation du traitement par éplérénone, pendant la première semaine, puis un mois après le début du traitement ou l'ajustement de posologie. Par la suite, la kaliémie devra être évaluée périodiquement comme nécessaire. Après le début du traitement, la posologie doit être ajustée en fonction de la kaliémie comme indiqué dans le tableau 1 ci-après :

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

Après une interruption du traitement par éplérénone en raison d'une kaliémie ≥ 6,0 mmol/L, le traitement pourra être repris à la posologie de 25 mg tous les deux jours dès que la kaliémie sera redescendue en dessous de 5,0 mmol/L. **Enfants et adolescents :** En l'absence de données, l'utilisation de l'éplérénone chez les enfants et les adolescents n'est pas recommandée ; de ce fait, l'utilisation dans cette population n'est pas indiquée. **Personnes âgées :** Aucun ajustement initial de posologie n'est nécessaire chez les personnes âgées. En raison de la diminution de la fonction rénale liée à l'âge, le risque d'hyperkaliémie est augmenté dans cette population. Ce risque peut être également plus élevé quand il existe également une co-morbidité associée à une exposition systémique plus importante, en particulier dans l'insuffisance hépatique légère à modérée. Un contrôle régulier de la kaliémie est recommandé (cf. rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). **Insuffisance rénale :** Aucun ajustement initial de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère. Un contrôle régulier de la kaliémie est recommandé

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME**  
**INSPRA® 25 mg, 50 mg, comprimés pelliculés**

(cf. rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). L'éplérénone n'est pas dialysable. **Insuffisance hépatique** : Aucun ajustement initial de posologie n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée. Cependant, en raison d'une exposition systémique plus importante à l'éplérénone chez ces patients, un contrôle fréquent et régulier de la kaliémie est recommandé, en particulier chez les sujets âgés (cf. rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). **Traitement concomitant** : En cas de traitement concomitant avec des inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4, par exemple l'amiodarone, le diltiazem et le vérapamil, une posologie initiale de 25mg une fois par jour doit être utilisée. La posologie ne doit pas dépasser 25mg une fois par jour (cf. rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). L'éplérénone peut être prise pendant ou en dehors des repas (cf. rubrique Propriétés pharmacocinétiques). • **Contre-indications** : - Hypersensibilité à l'éplérénone ou à l'un des excipients (cf. rubrique liste des excipients) - Patients avec une kaliémie > 5,0 mmol/L lors de l'instauration du traitement - Patients avec une insuffisance rénale modérée à sévère (clairance de la créatinine < 50 mL/min) - Patients avec une insuffisance hépatique sévère (Classe Child-Pugh C) - Patients recevant des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, le nelfinavir, la clarithromycine, la tétracycline et la néfazodone) (cf. rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). • **Mises en garde et précautions particulières d'emploi** : **Hyperkaliémie** : En raison du mécanisme d'action, une hyperkaliémie peut survenir sous éplérénone. La kaliémie doit être contrôlée chez tous les patients lors de l'initiation du traitement et lors des modifications de posologie. Par la suite, un contrôle régulier est recommandé en particulier pour les patients à risque d'hyperkaliémie, tels que les patients âgés présentant une insuffisance rénale (cf. rubrique Posologie et mode d'administration) et les patients diabétiques. L'administration de suppléments potassiques après le début du traitement par éplérénone n'est pas recommandée en raison du risque accru d'hyperkaliémie. Une baisse de la kaliémie a été observée en cas de diminution de la posologie d'éplérénone. Une étude a montré que l'association d'hydrochlorothiazide à un traitement par l'éplérénone a contrebalancé l'augmentation de la kaliémie. **Insuffisance rénale** : Chez les patients présentant une insuffisance rénale, notamment une microalbuminurie diabétique, la kaliémie doit être contrôlée régulièrement. Le risque d'hyperkaliémie augmente avec la diminution de la fonction rénale. Bien que les données de patients souffrant de diabète de type II et de microalbuminurie soient limitées dans l'étude EPHEBUS, une incidence accrue d'hyperkaliémie a été observée chez ces patients. Ils doivent donc être traités avec précaution. L'éplérénone n'est pas éliminée par hémodialyse. **Insuffisance hépatique** : Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Classes Child-Pugh A et B), aucune augmentation de la kaliémie au-dessus de 5,5 mmol/L n'a été observée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, les concentrations d'électrolytes doivent être contrôlées. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation d'éplérénone n'a pas été évaluée et est donc contre-indiquée (cf. rubrique Contre-indications). **Inducteurs du CYP3A4** : L'administration d'éplérénone avec des inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée (cf. rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). **Le lithium, la ciclosporine, le tacrolimus** doivent être évités pendant un traitement par l'éplérénone (cf. rubrique Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interaction). Le comprimé contient du lactose. Par conséquent, il ne doit pas être administré chez les patients atteints de problèmes héréditaires rares d'intolérance au galactose, de déficience en lactase de Lapp ou de malabsorption du glucose-galactose. • **Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions** : **Interactions pharmacodynamiques** : *Diurétiques épargneurs de potassium*

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME**  
**INSPRA® 25 mg, 50 mg, comprimés pelliculés**

*et suppléments potassiques* : En raison du risque accru d'hyperkaliémie, l'éplérénone ne doit pas être administrée à des patients recevant des diurétiques épargneurs de potassium ou des suppléments potassiques (cf. rubrique Contre-indications). Les diurétiques épargneurs de potassium peuvent majorer l'effet des médicaments antihypertenseurs et des autres diurétiques. *Lithium* : Aucune étude d'interaction médicamenteuse n'a été conduite avec le lithium. Cependant, chez des patients recevant du lithium, des diurétiques et des IEC, une toxicité du lithium a été observée (cf. rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). L'administration concomitante d'éplérénone et de lithium doit être évitée. Si cette association s'avère nécessaire, les concentrations plasmatiques en lithium doivent être surveillées (cf. rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). *Ciclosporine, Tacrolimus* : La ciclosporine et le tacrolimus peuvent entraîner une insuffisance rénale et majorer le risque d'hyperkaliémie. L'utilisation concomitante d'éplérénone et de ciclosporine ou de tacrolimus doit être évitée. Quand la ciclosporine et le tacrolimus doivent être administrés avec de l'éplérénone (cf. rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi), un contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale est recommandé. *Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)* : Un traitement par AINS peut entraîner une insuffisance rénale aiguë en agissant directement sur la filtration glomérulaire, en particulier chez les patients à risque (sujets âgés et/ou patients déshydratés). Les patients recevant de l'éplérénone et des AINS doivent être correctement hydratés et leur fonction rénale surveillée avant l'initiation du traitement. *Triméthoprim* : L'administration concomitante de triméthoprim et d'éplérénone augmente le risque d'hyperkaliémie. Une surveillance de la kaliémie et de la fonction rénale doit être effectuée en particulier chez les patients atteints d'insuffisance rénale et chez les sujets âgés. *IEC, Antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II (ARA II)* : L'administration concomitante d'éplérénone avec les IEC ou les antagonistes des récepteurs à l'angiotensine II doit se faire avec précaution. L'administration de l'éplérénone avec ces médicaments pourrait majorer le risque d'hyperkaliémie chez les patients à risque d'insuffisance rénale, par exemple les sujets âgés. Un contrôle strict de la kaliémie et de la fonction rénale est recommandé. *Alpha-1-bloquants (par exemple prazosine, alfuzosine)* : En cas d'association d'alpha-1-bloquants à l'éplérénone, il existe un risque potentiel d'augmentation de l'effet hypotenseur et/ou une hypotension orthostatique. Un contrôle clinique de l'hypotension orthostatique est recommandé lors de l'administration concomitante avec les alpha-1-bloquants. *Antidépresseurs tricycliques, neuroleptiques, amifostine, baclofène* : Un risque potentiel de majoration des effets antihypertenseurs et d'hypotension orthostatique existe si ces médicaments sont associés à l'éplérénone. *Glucocorticoïdes, tétracosactide* : L'administration simultanée de ces médicaments avec l'éplérénone peut potentiellement diminuer les effets antihypertenseurs (rétention sodique et hydrique). **Interactions pharmacocinétiques** : Des études in vitro montrent que l'éplérénone n'est pas un inhibiteur des isoenzymes CYP1A2, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6 ou CYP3A4. L'éplérénone n'est pas un substrat ou un inhibiteur de la glycoprotéine P. *Digoxine* : L'exposition systémique (ASC) à la digoxine augmente de 16% (IC 90% : 4%-30%) en cas d'administration concomitante avec l'éplérénone. Si le taux de digoxine (ou digoxinémie) est proche de la limite supérieure thérapeutique, des précautions d'emploi sont à prendre. *Warfarine* : Aucune interaction pharmacocinétique cliniquement significative n'a été observée avec la warfarine. Si le taux de warfarine se situe près de la limite supérieure thérapeutique, des précautions d'emploi sont à prendre. *Substrats du CYP3A4* : Les résultats d'études de pharmacocinétique avec des substrats marqués du CYP3A4, midazolam et cisapride, n'ont montré aucune interaction pharmacocinétique significative de ces médicaments en cas d'administration concomitante avec l'éplérénone. *Inhibiteurs du CYP3A4* : - Inhibiteurs puissants du CYP3A4 : des interactions pharmacocinétiques significatives peuvent survenir en cas d'association avec des médicaments inhibiteurs du

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME**  
**INSPRA® 25 mg, 50 mg, comprimés pelliculés**

CYP3A4. Un inhibiteur puissant du CYP3A4 (le kétoconazole à 200mg deux fois par jour) entraîne une augmentation de 441% de l'ASC de l'éplérénone (cf. rubrique Contre-indications). L'utilisation concomitante d'éplérénone avec de puissants inhibiteurs des CYP3A4 tels que le kétoconazole, l'itraconazole, le ritonavir, le nelfinavir, la clarithromycine, la téli-thromycine, et la néfazadone, est contre-indiquée (cf. rubrique Contre-indications) - Inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4 : l'administration concomitante avec l'érythromycine, le saquinavir, l'amiodarone, le diltiazem, le vérapamil et le fluconazole entraîne des interactions pharmacocinétiques significatives avec des augmentations de l'ASC de 98% à 187%. La posologie de l'éplérénone ne doit pas dépasser 25 mg en cas d'association à des inhibiteurs légers à modérés du CYP3A4 (cf. rubrique Posologie et mode d'administration). *Inducteurs du CYP3A4* : L'administration simultanée de millepertuis (puissant inducteur du CYP3A4) et d'éplérénone provoque une diminution de 30% de l'ASC de l'éplérénone. Une diminution plus importante de l'ASC de l'éplérénone peut survenir avec des inducteurs du CYP3A4 plus puissants tels que la rifampicine. En raison d'un risque de diminution de l'efficacité de l'éplérénone, l'utilisation simultanée de puissants inducteurs du CYP3A4 (rifampicine, carbamazépine, phénytoïne, phénobarbital, millepertuis) et d'éplérénone n'est pas recommandée (cf. rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). *Anti-acides* : Les résultats d'une étude cinétique clinique ont montré qu'aucune interaction significative n'est attendue lorsque les anti-acides sont associés à l'éplérénone. • **Grossesse et allaitement** : *Grossesse* : Il n'existe pas de données suffisantes de l'utilisation de l'éplérénone chez la femme enceinte. Les études chez l'animal n'ont pas montré d'effets indésirables directs ou indirects sur la gestation, le développement embryofœtal, la mise bas et le développement postnatal (cf. rubrique Données de sécurité précliniques). Il est cependant recommandé d'être prudent en cas de prescription d'éplérénone à des femmes enceintes. *Allaitement* : Après administration orale, le passage de l'éplérénone dans le lait n'est pas connu. Cependant, les données précliniques montrent que l'éplérénone et/ou ses métabolites sont présents dans le lait de rate ; les rats nouveaux-nés exposés par cette voie se sont développés normalement. Les effets indésirables n'étant pas connus en cas d'allaitement, en fonction de l'importance du traitement pour la mère, il conviendra de décider d'interrompre soit l'allaitement soit le traitement. • **Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines** : Les effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines n'ont pas été étudiés. L'éplérénone ne provoque pas de somnolence ou d'altération des fonctions cognitives. Cependant, il sera tenu compte du risque potentiel d'étourdissements en cas de conduite ou d'utilisation de machines. • **Effets indésirables** : Dans l'étude EPHEBUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*), l'incidence globale d'événements indésirables décrits avec l'éplérénone (78,9 %) a été similaire à celle observée avec le placebo (79,5 %). Dans cette étude, le taux d'arrêt en raison d'événements indésirables a été de 4,4 % pour les patients traités par éplérénone et de 4,3 % pour les patients recevant le placebo. Ci-dessous figurent les événements indésirables observés soit lors de l'étude EPHEBUS (événements indésirables pour lesquels une relation avec le traitement est suspectée et dont l'incidence est supérieure à celle observée avec le placebo ou événements indésirables graves et dont l'incidence est significativement supérieure à celle observée avec le placebo) soit lors de la surveillance post commercialisation. Les événements indésirables sont classés par système-organe et fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la manière suivante : fréquent : > 1/100, < 1/10 ; peu fréquent > 1/1000, < 1/100. **Infections et infestations** : *Peu fréquent* : pyélonéphrite. **Troubles hématologiques et du système lymphatique** : *Peu fréquent* : éosinophilie. **Troubles du métabolisme et de la nutrition** : *Fréquent* : hyperkaliémie. *Peu fréquent* : hyponatrémie, déshydratation, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie. **Troubles psychiatriques** : *Peu fréquent* : insomnie. **Troubles du système nerveux** *Fréquent* :

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME**  
**INSPRA® 25 mg, 50 mg, comprimés pelliculés**

Etourdissements. *Peu fréquent* : Céphalées. **Troubles cardiaques** : *Peu fréquent* : infarctus du myocarde, insuffisance cardiaque gauche, fibrillation auriculaire. **Troubles vasculaires** : *Fréquent* : hypotension. *Peu fréquent* : thrombose de l'artère fémorale, hypotension orthostatique. **Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux** : *Peu fréquent* : pharyngite. **Troubles gastro-intestinaux** : *Fréquent* : diarrhées, nausées. *Peu fréquent* : vomissements, flatulences. **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** : *Fréquent* : éruption cutanée. *Peu fréquent* : prurit, augmentation de la sudation. *Fréquence indéterminée* : oedème de Quincke. **Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif** : *Peu fréquent* : douleurs dorsales, crampes dans les jambes. **Affections du rein et des voies urinaires** : *Fréquent* : anomalies de la fonction rénale. **Affections des organes de reproduction et du sein** : *Peu fréquent* : gynécomastie. **Troubles généraux et anomalies au site d'administration** : *Peu fréquent* : asthénie, malaise. **Investigations** : *Peu fréquent* : élévation de l'urée, élévation de la créatinine. Dans l'étude EPHESUS, un nombre plus important de cas d'accident vasculaire cérébral a été observé dans le groupe de sujets âgés ( $\geq 75$  ans). Néanmoins, il n'a pas été montré de différence statistiquement significative entre les groupes éplérénone (30) et placebo (22) dans la survenue des accidents vasculaires cérébraux.

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

**PROPRIETES PHARMACOLOGIQUES** : • **Propriétés pharmacodynamiques** : Classe pharmacothérapeutique : Antagoniste de l'aldostérone, Code ATC : C03DA04. L'éplérénone présente une sélectivité relative dans sa fixation aux récepteurs minéralocorticoïdes humains recombinants comparativement à sa fixation aux récepteurs glucocorticoïdes humains recombinants, aux récepteurs à la progestérone et aux androgènes. L'éplérénone empêche la fixation de l'aldostérone, hormone essentielle du système rénine-angiotensine-aldostérone (SRAA) qui est impliquée dans la régulation de la tension artérielle et la physiopathologie des maladies cardiovasculaires. L'éplérénone a induit des élévations prolongées de la rénine plasmatique et de l'aldostérone sérique, correspondant à l'inhibition du rétro-contrôle négatif de l'aldostérone sur la sécrétion de rénine. L'augmentation de l'activité de la rénine plasmatique et du taux d'aldostérone circulant ne compensent pas les effets de l'éplérénone. Dans des études de recherche de doses dans l'insuffisance cardiaque chronique (classification II-IV de la NYHA), l'ajout d'éplérénone au traitement standard a induit des augmentations dose-dépendantes attendues de l'aldostérone. De même, dans une sous-étude cardio-rénale de l'étude EPHESUS, le traitement par l'éplérénone a provoqué une augmentation significative de l'aldostérone. Ces résultats confirment le blocage du récepteur aux minéralocorticoïdes dans ces populations. L'éplérénone a été évaluée dans l'étude EPHESUS (*Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study*). Il s'agit d'une étude en double aveugle contrôlée versus placebo, d'une durée de 3 ans, menée chez 6 632 patients ayant eu un infarctus du myocarde (IM) aigu, présentant une dysfonction ventriculaire gauche (avec une fraction d'éjection ventriculaire gauche [FEVG]  $\leq 40$  %) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque. Dans les 3 à 14 jours (médiane : 7 jours) suivant l'infarctus du myocarde aigu, les patients ont reçu de l'éplérénone ou un placebo en plus des traitements standards, à une dose initiale de 25 mg une fois par jour, avec augmentation de la posologie à la dose cible de 50 mg une fois par jour après quatre semaines si la kaliémie était inférieure à 5,0 mmol/L. Pendant l'étude, les patients ont reçu un traitement standard comportant de l'acide acétylsalicylique (92 %), des IEC (90 %), des bêta-bloquants (83 %), des dérivés nitrés (72 %), des diurétiques de l'anse (66 %) ou des inhibiteurs de la HMG-CoA réductase (60 %). Dans l'étude EPHESUS, les critères

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME**  
**INSPRA® 25 mg, 50 mg, comprimés pelliculés**

primaires étaient la mortalité toutes causes et un critère combiné de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire ; 14,4% des patients recevant l'éplérénone et 16,7% des patients recevant le placebo sont décédés (toutes causes), alors que 26,7% des patients recevant l'éplérénone et 30,0% recevant le placebo ont présenté le critère combiné de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire. Ainsi, dans EPHEBUS, l'éplérénone a réduit le risque de mortalité toutes causes de 15 % (RR 0,85 ; IC à 95 %, 0,75-0,96 ;  $p = 0,008$ ) comparativement au placebo, essentiellement en réduisant la mortalité cardiovasculaire. Le risque de mortalité cardiovasculaire ou d'hospitalisation d'origine cardiovasculaire a été réduit de 13 % avec l'éplérénone (RR 0,87 ; IC à 95 %, 0,79-0,95 ;  $p=0,002$ ). Les réductions du risque absolu sur les critères de mortalité toutes causes et de mortalité ou d'hospitalisation cardiovasculaire ont été de 2,3 % et 3,3 % respectivement. L'efficacité clinique a été démontrée essentiellement lorsque les patients traités par éplérénone étaient âgés de moins de 75 ans. Les bénéfices du traitement chez les patients de plus de 75 ans sont incertains. La classification fonctionnelle NYHA s'est améliorée ou est restée stable pour une proportion significativement plus élevée de patients traités par éplérénone, comparativement au groupe placebo. L'incidence de l'hyperkaliémie était de 3,4% dans le groupe éplérénone contre 2,0% dans le groupe placebo ( $p<0,001$ ). L'incidence de l'hypokaliémie était de 0,5% dans le groupe éplérénone contre 1,5% dans le groupe placebo ( $p<0,001$ ). Aucun effet dû à l'éplérénone sur la fréquence cardiaque, la durée QRS ou l'intervalle PR ou QT n'a été observé chez 147 sujets normaux pour lesquels les modifications électrocardiographiques ont été évaluées pendant les études de pharmacocinétique.●

**Propriétés pharmacocinétiques :** *Absorption et distribution :* La biodisponibilité absolue de l'éplérénone est inconnue. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes après environ 2 heures. Les pics plasmatiques ( $C_{max}$ ) et l'aire sous la courbe (ASC) sont proportionnels à la dose pour des doses allant de 10 mg à 100 mg et moins proportionnels aux doses supérieures à 100 mg. L'état d'équilibre est atteint en deux jours. L'absorption n'est pas affectée par les aliments. La liaison de l'éplérénone aux protéines plasmatiques est d'environ 50 % et le produit se lie essentiellement aux alpha 1-glycoprotéines acides. Le volume de distribution apparent à l'état d'équilibre est estimé à 50 L ( $\pm 7$  L). L'éplérénone ne se fixe pas de manière préférentielle sur les hématies. *Métabolisme et excrétion :* L'éplérénone est métabolisée principalement par le CYP3A4. Aucun métabolite actif de l'éplérénone n'a été identifié dans le plasma humain. On retrouve moins de 5 % d'une dose d'éplérénone sous forme inchangée dans les urines et les fèces. Après une dose orale unique de produit radiomarké, 32 % environ de la dose ont été excrétés dans les fèces et 67 % environ dans les urines. La demi-vie d'élimination de l'éplérénone est d'environ 3 à 5 heures. La clairance plasmatique apparente est d'environ 10 L/h. **Populations particulières :** *Age, sexe et race :* Les propriétés pharmacocinétiques de l'éplérénone à la posologie de 100 mg une fois par jour ont été étudiées chez les personnes âgées (65 ans et plus), chez les hommes et les femmes et chez les sujets de race noire. La pharmacocinétique de l'éplérénone n'était pas significativement différente entre les hommes et les femmes. A l'état d'équilibre, on a observé chez les personnes âgées des augmentations de la  $C_{max}$  (22 %) et de l'ASC (45 %) comparativement à celles des sujets plus jeunes (18 à 45 ans). A l'état d'équilibre, la  $C_{max}$  a été inférieure de 19 % et l'ASC de 26 % chez les sujets de race noire (cf. rubrique Posologie et mode d'administration). *Insuffisance rénale :* La pharmacocinétique de l'éplérénone a été évaluée chez des patients présentant des degrés variables d'insuffisance rénale et chez des patients sous hémodialyse. Comparativement aux sujets du groupe contrôle, l'ASC et la  $C_{max}$  à l'état d'équilibre étaient augmentées de 38 % et 24 % respectivement chez les patients atteints d'insuffisance rénale sévère, et diminuées de 26 % et 3 % respectivement chez les patients sous hémodialyse. Il n'a pas été observé de corrélation entre la clairance plasmatique de l'éplérénone et la clairance de la créatinine. L'éplérénone n'est pas éliminée par hémodialyse

**MENTIONS LEGALES LONGUES DE GAMME**  
**INSpra<sup>®</sup> 25 mg, 50 mg, comprimés pelliculés**

(cf. rubrique Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi). *Insuffisance hépatique*: La pharmacocinétique de l'éplérénone à la posologie de 400 mg a été étudiée chez des patients souffrant d'insuffisance hépatique modérée (Classe Child-Pugh B) et comparée à celle de sujets normaux. L'ASC et la C<sub>max</sub> à l'état d'équilibre étaient augmentées de 3,6 % et 42 % respectivement (cf. rubrique Posologie et mode d'administration). Etant donné que l'utilisation de l'éplérénone n'a pas été étudiée chez les patients souffrant d'insuffisance hépatique sévère, l'éplérénone est contre-indiquée pour ce type de patients (cf. rubrique Contre-indications). *Insuffisance cardiaque*: La pharmacocinétique de l'éplérénone à la posologie de 50 mg a été évaluée chez des patients souffrant d'insuffisance cardiaque (classification II-IV de la NYHA). Comparativement aux sujets sains appariés selon l'âge, le poids et le sexe, l'ASC et la C<sub>max</sub> à l'état d'équilibre étaient supérieures de 38 % et 30 % respectivement chez les patients insuffisants cardiaques. Conformément à ces résultats, une analyse pharmacocinétique de population basée sur un sous-ensemble de patients de l'étude EPHEBUS, a montré que la clairance de l'éplérénone chez les patients souffrant d'insuffisance cardiaque était similaire à celle de sujets âgés sains. **Données de sécurité précliniques**: Les données précliniques issues des études conventionnelles de pharmacologie de sécurité, génotoxicité, cancérogenèse, et des fonctions de reproduction, n'ont pas révélé de risque particulier pour l'homme. Dans les études de toxicologie en administration répétée, une atrophie de la prostate a été observée chez le rat et le chien à des niveaux d'exposition légèrement supérieurs aux niveaux d'exposition clinique. Les modifications de la prostate n'étaient pas accompagnées de conséquences fonctionnelles délétères. La signification clinique de ces résultats n'est pas connue. **DONNEES PHARMACEUTIQUES : Liste des excipients**: *Noyau*: Lactose monohydraté, cellulose microcristalline (E460), croscarmellose sodique (E468), hypromellose (E464), Laurilsulfate de sodium, talc (E553b), stéarate de magnésium (E470b). *Pelliculage*: OPADRY jaune: hypromellose (E464), dioxyde de titane (E171), macrogol 400, polysorbate 80 (E433), oxyde de fer jaune (E172), oxyde de fer rouge (E172). **Durée de conservation**: 3 ans. **Nature et contenu de l'emballage extérieur**: 28 et 50 comprimés sous plaquettes thermoformées opaques (PVC/Aluminium). **PRESENTATION ET NUMERO D'IDENTIFICATION ADMINISTRATIVE**: *Modèles ville*: Inspra<sup>®</sup> 25 mg, comprimé pelliculé, boîte de 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/ Aluminium) : n° 366 173-6. Inspra<sup>®</sup> 50 mg, comprimé pelliculé, boîte de 28 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/Aluminium) : n° 366 573-4. *Modèles hôpital*: Inspra<sup>®</sup> 25 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/ Aluminium) : n° 566 157-4. Inspra<sup>®</sup> 50 mg, comprimé pelliculé, boîte de 50 comprimés sous plaquettes thermoformées (PVC/ Aluminium) : n° 566 160-5. **PRIX**: 70,22 € - prix identique pour les deux dosages. **C.T.J.**: 2,51 €. **CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DELIVRANCE**: Liste I – Remb. Sec. Soc. à 65% - Collect. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHE**: Pfizer – 23-25, avenue du Dr Lannelongue – 75014 Paris – Tél. (standard) : 01 58 07 30 00. Tél. (information médicale) : 01 58 07 34 40. <sup>®</sup>: marque déposée. Date de dernière révision : 18 décembre 2007. Version n°001-03/08.