

COMMISSION DE LA TRANSPARENCE

Avis
3 juin 2015

INSPRA 25 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 366 570 5 2))

B/90 (CIP : 34009 390 981 1 1)

INSPRA 50 mg, comprimé pelliculé

B/30 (CIP : 34009 366 574 0 3)

B/90 (CIP : 34009 390 994 6 0)

Laboratoire PFIZER

DCI	éplérénone
Code ATC (2014)	C03DA04 (antagoniste de l'aldostérone)
Motif de l'examen	Renouvellement de l'inscription
Liste concernée	Sécurité Sociale (CSS L.162-17)
Indication(s) concernée(s)	<p>« L'éplérénone est indiquée :</p> <ul style="list-style-type: none"> - en complément des traitements standards incluant les bêtabloquants, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG \leq 40%) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent. - en complément du traitement optimal standard, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe New York Heart Association (NYHA) stade II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG \leq 30%) (voir rubrique 5.1) ».

01 INFORMATIONS ADMINISTRATIVES ET REGLEMENTAIRES

AMM	Date de l'AMM : 05/01/2005 (procédure de reconnaissance mutuelle) Un Plan de Gestion de risque (PGR) est associé à l'indication « en complément du traitement optimal standard, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG ≤ 30%) ».
Conditions de prescription et de délivrance / statut particulier	Liste I
Classement ATC	C : Système cardiovasculaire C03 : Diurétiques C03D : Diurétiques épargneurs potassiques C03DA : Antagoniste de l'aldostérone C03DA04 : éplérénone

02 CONTEXTE

Examen des spécialités réinscrites sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux pour une durée de 5 ans à compter du 26/08/2010 (JO du 22/12/2010) pour les boîtes de 28 ; les boîtes de 30 et de 90 ont été inscrites respectivement le 01/12/2010 (JO du 30/11/2010) et le 13/03/2010 (JO du 12/03/2010).

Dans son avis de d'extension d'indication du 18/09/2013, la Commission a considéré que le SMR de INSPRA était important dans l'indication « en complément du traitement optimal standard, pour réduire le risque de morbi-mortalité cardiovasculaire chez les patients adultes atteints d'insuffisance cardiaque de la classe NYHA II (chronique) avec dysfonctionnement systolique ventriculaire gauche (FEVG ≤ 30%) ».

Dans son avis de réévaluation du SMR du 28/05/2014, la Commission a considéré que le SMR de INSPRA était important dans l'indication « en complément des traitements standards incluant les bêtabloquants, 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 ».

03 CARACTERISTIQUES DU MEDICAMENT

03.1 Indications thérapeutiques

« L'éplérénone est indiquée :

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

03.2 Posologie

Cf. RCP

04 ANALYSE DES NOUVELLES DONNEES DISPONIBLES

04.1 Efficacité

Le laboratoire a fait état de trois nouvelles publications relatives à l'analyse de l'étude pivot EMPHASIS (Eschalié 2013¹, Krum 2013² et Collier 2013³) qui ne sont pas susceptibles de modifier les conclusions précédentes de la Commission.

04.2 Tolérance

► Le laboratoire n'a fourni aucune nouvelle donnée de tolérance, aucun PSUR n'ayant été rédigé depuis le dernier dépôt de dossier à la Commission de la transparence en décembre 2013.

► Depuis la dernière évaluation par la Commission, des modifications de RCP ont été réalisées notamment dans les rubriques « effets indésirables », « mises en garde et précautions d'emploi » et « contre-indications » (Cf. Annexe 1).

► Le profil de tolérance connu de ces spécialités n'est pas modifié.

04.3 Données d'utilisation/de prescription

Selon les données IMS-EPPM (cumul mobile annuel Hiver 2014), INSPRA a fait l'objet de 200 222 prescriptions :

- 155 658 prescriptions de INSPRA 25 mg
- 44 564 prescriptions de INSPRA 50 mg

INSPRA est majoritairement prescrit dans les insuffisances cardiaques (23% des prescriptions) et les cardiopathies artérioscléreuses (12% des prescriptions).

04.4 Stratégie thérapeutique

Les données acquises de la science sur l'insuffisance cardiaque et ses modalités de traitement et ses modalités de prise en charge ont également été prises en compte⁴.

Depuis les dernières évaluations par la Commission du « 18/09/2013 » et du « 28/05/2014 », la place d'INSPRA dans la stratégie thérapeutique n'a pas été modifiée.

¹ Eschalié R, John MD et al, safety and efficacy of eplerenone in patients at high risk for hyperkalemia and/or worsening renal function. J of the Am College of cardiology. 2013, 62 (17): 1585-1593.

² Krum H , Shi H et al- Clinical Benefit of eplerenone in patients with mild symptoms of systolic heart failure already receiving optimal best practice background drug therapy. Circ Heart Fail.2013: 6: 711-718.

³ Collier J, Pocock SJ et al. The impact of eplerenone at different levels of risk in patients with systolic heart failure and mild symptoms : insight from a novel risk score for prognosis derived from the Emphasis-HF trial. Eup Heart J. 2013, 34: 2823-2829.

⁴ ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012. The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. European Heart Journal 2012.

05 CONCLUSIONS DE LA COMMISSION

Considérant l'ensemble de ces informations et après débat et vote, la Commission estime que les conclusions de ses avis précédents du 18/09/2013 et 28/05/2014 n'ont pas à être modifiées.

05.1 Service Médical Rendu

▀ L'insuffisance cardiaque est une maladie grave et fréquente. La survenue d'une insuffisance cardiaque au cours et dans les suites de l'infarctus du myocarde est une complication sévère aggravant le pronostic, responsable de nombreuses récurrences et d'une mortalité élevée.

▀ Ces spécialités entrent dans le cadre d'un traitement curatif.

▀ Le rapport efficacité/effets indésirables des spécialités INSPRA est important.

▀ Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention, chez les patients insuffisants cardiaques de stade II selon la classification de la NYHA avec une FEVG $\leq 30\%$ et chez lesquels les symptômes persistent malgré un traitement associant IEC (ou ARA II lorsque les IEC sont mal tolérés) et bêtabloquant.

Ces spécialités sont des médicaments de deuxième intention, chez des patients stables présentant une dysfonction ventriculaire gauche (FEVG $\leq 40\%$) et des signes cliniques d'insuffisance cardiaque après un infarctus du myocarde récent.

Compte tenu de ces éléments, la Commission considère que le service médical rendu par INSPRA reste important dans les indications de l'AMM.

05.2 Recommandations de la Commission

La Commission donne un avis favorable au maintien de l'inscription sur la liste des spécialités remboursables aux assurés sociaux dans les indications de l'AMM.

▀ **Taux de remboursement proposé : 65 %**

▀ **Conditionnements**

Ils sont adaptés aux conditions de prescription selon l'indication, la posologie et la durée de traitement.

Annexe 1 : Tableau des modifications de RCP

RCP en vigueur lors de la réévaluation	Dernier RCP en vigueur 09/02/2015
<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans la rubrique 6.1. • Patients avec une kaliémie > 5,0 mmol/L lors de l'instauration du traitement. • Patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml par minute par 1,73 m²). • Patients avec une insuffisance hépatique sévère (Classe Child-Pugh C). • Patients recevant des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, le nelfinavir, la clarithromycine, la téli-thromycine et la néfazodone) (voir rubrique 4.5). • Association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI). 	<p>4.3. Contre-indications</p> <ul style="list-style-type: none"> • Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés dans à la rubrique 6.1. • Patients avec une kaliémie > 5,0 mmol/L lors de l'instauration du traitement. • Patients avec une insuffisance rénale sévère (DFG <30 ml par minute par 1,73 m²). • Patients avec une insuffisance hépatique sévère (Classe Child-Pugh C). • Patients recevant des diurétiques épargneurs de potassium, des suppléments potassiques ou des inhibiteurs puissants du CYP3A4 (par exemple l'itraconazole, le kétoconazole, le ritonavir, le nelfinavir, la clarithromycine, la téli-thromycine et la néfazodone) (voir rubrique 4.5). • Association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI).
<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p><i>Hyperkaliémie :</i> En raison du mécanisme d'action, une hyperkaliémie peut survenir sous éplérénone. La kaliémie doit être contrôlée chez tous les patients lors de l'initiation du traitement et lors des modifications de posologie. Par la suite, un contrôle régulier est recommandé en particulier pour les patients à risque d'hyperkaliémie, tels que les patients âgés, patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2) et les patients diabétiques. L'administration de suppléments potassiques après le début du traitement par éplérénone n'est pas recommandée en raison du risque accru d'hyperkaliémie. Une baisse de la kaliémie a été observée en cas de diminution de la posologie d'éplérénone. Une étude a montré que l'association d'hydrochlorothiazide à un traitement par l'éplérénone a contrebalancé l'augmentation de la kaliémie.</p> <p>Le risque d'hyperkaliémie peut augmenter lorsque l'éplérénone est utilisée en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et/ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI).</p> <p>L'association d'un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) avec l'éplérénone ne doit pas être utilisée (voir rubriques 4.3 et 4.5).</p> <p><i>Insuffisance rénale :</i> 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.</p>	<p>4.4. Mises en garde spéciales et précautions d'emploi</p> <p>Hyperkaliémie En raison du mécanisme d'action, une hyperkaliémie peut survenir sous éplérénone. La kaliémie doit être contrôlée chez tous les patients lors de l'initiation du traitement et lors des modifications de posologie. Par la suite, un contrôle régulier est recommandé en particulier pour les patients à risque d'hyperkaliémie, tels que les patients âgés, patients présentant une insuffisance rénale (voir rubrique 4.2) et les patients diabétiques. L'administration de suppléments potassiques après le début du traitement par éplérénone n'est pas recommandée en raison du risque accru d'hyperkaliémie. Une baisse de la kaliémie a été observée en cas de diminution de la posologie d'éplérénone. Une étude a montré que l'association d'hydrochlorothiazide à un traitement par l'éplérénone a contrebalancé l'augmentation de la kaliémie.</p> <p>Le risque d'hyperkaliémie peut augmenter lorsque l'éplérénone est utilisée en association avec un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) IEC et/ou un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ARAI.</p> <p>L'association d'un un inhibiteur de l'enzyme de conversion (IEC) IEC et d'un antagoniste des récepteurs de l'angiotensine II (ARAI) ARAI avec l'éplérénone ne doit pas être utilisée (voir rubriques 4.3 et 4.5).</p> <p>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 (<i>Eplerenone Post-acute Myocardial Infarction Heart failure Efficacy and Survival Study</i>), 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.</p>

<p><i>Insuffisance hépatique :</i> Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Classes Child-Pugh A et B), aucune augmentation de la kaliémie au-dessus de 5,5 mmol/L n'a été observée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, les concentrations d'électrolytes doivent être contrôlées. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation d'éplérénone n'a pas été évaluée et est donc contre-indiquée (voir rubrique s 4.2 et 4.3).</p> <p><i>Inducteurs du CYP3A4 :</i> L'administration d'éplérénone avec des inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).</p> <p><i>Le lithium, la ciclosporine, le tacrolimus</i> doivent être évités pendant un traitement par l'éplérénone (voir rubrique 4.5).</p> <p>Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>	<p><u>Insuffisance hépatique</u> Chez des patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée (Classes Child-Pugh A et B), aucune augmentation de la kaliémie au-dessus de 5,5 mmol/L n'a été observée. Chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère à modérée, les concentrations d'électrolytes doivent être contrôlées. Chez des patients présentant une insuffisance hépatique sévère, l'utilisation d'éplérénone n'a pas été évaluée et est donc contre-indiquée (voir rubrique s 4.2 et 4.3).</p> <p><u>Inducteurs du CYP3A4</u> L'administration d'éplérénone avec des inducteurs puissants du CYP3A4 n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).</p> <p><i>Le lithium, la ciclosporine, le tacrolimus</i> doivent être évités pendant un traitement par l'éplérénone (voir rubrique 4.5).</p> <p><u>Lactose</u> Ce médicament contient du lactose. Son utilisation est déconseillée chez les patients présentant une intolérance au galactose, un déficit en lactase de Lapp ou un syndrome de malabsorption du glucose ou du galactose (maladies héréditaires rares).</p>
---	--

4.8. Effets indésirables

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

L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté dans l'étude EMPHASIS-HF est l'hyperkaliémie avec une incidence de 8,7% et 4% pour l'éplérénone et le placebo, respectivement.

Ci-dessous figurent les événements indésirables observés lors de ces deux études (événements indésirables pour lesquels un lien avec le traitement est suspecté et dont l'incidence est supérieure à celle observée avec le placebo, ou événements indésirables graves et dont l'incidence est significativement supérieure à celle observée avec le placebo), soit lors de la surveillance post commercialisation. Les événements indésirables sont classés par système-organe et fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la manière suivante :

Très fréquent (≥1/10)

Fréquent (≥1/100, <1/10)

Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)

Rare (≥1/10 000, <1/1 000)

Très rare (<1/10 000)

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

4.8. Effets indésirables

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

~~L'événement indésirable le plus fréquemment rapporté dans l'étude EMPHASIS-HF est l'hyperkaliémie avec une incidence de 8,7% et 4% pour l'éplérénone et le placebo, respectivement.~~

Ci-dessous figurent les événements indésirables observés lors de ces deux études (événements indésirables pour lesquels un lien avec le traitement est suspecté et dont l'incidence est supérieure à celle observée avec le placebo, ou événements indésirables graves et dont l'incidence est significativement supérieure à celle observée avec le placebo), soit lors de la surveillance post commercialisation. Les événements indésirables sont classés par système-organe et fréquence absolue. Les fréquences sont définies de la manière suivante :

Très fréquent (≥1/10)

Fréquent (≥1/100, <1/10)

Peu fréquent (≥1/1 000, <1/100)

Rare (≥1/10 000, <1/1 000)

Très rare (<1/10 000)

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

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

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Réaction indésirable
Infections et infestations <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	infection pyélonéphrite, pharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique <i>Peu fréquent</i>	éosinophilie
Affections endocriniennes <i>Peu fréquent</i>	hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	hyperkaliémie (voir rubriques 4.3 et 4.4) hyponatrémie, déshydratation, hypercholestérolémie, hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques <i>Peu fréquent</i>	insomnie
Affections du système nerveux <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	étourdissements, syncope céphalées, hypoesthésie
Affections cardiaques <i>Fréquent</i>	infarctus du myocarde insuffisance cardiaque gauche,

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Réaction indésirable
Infections et infestations <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	infection pyélonéphrite, infection , pharyngite
Affections hématologiques et du système lymphatique <i>Peu fréquent</i>	éosinophilie
Affections endocriniennes <i>Peu fréquent</i>	hypothyroïdie
Troubles du métabolisme et de la nutrition <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	hyperkaliémie (voir rubriques 4.3 et 4.4), hypercholestérolémie hyponatrémie, déshydratation, hypercholestérolémie , hypertriglycéridémie
Affections psychiatriques <i>Peu Fréquent</i>	insomnie
Affections du système nerveux <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	étourdissements, syncope, céphalées hypoesthésie, céphalées
Affections cardiaques	infarctus du myocarde,

<i>Peu fréquent</i>	fibrillation auriculaire, tachycardie	<i>Fréquent</i>	insuffisance cardiaque gauche, fibrillation auriculaire
Affections vasculaires <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	hypotension thrombose artérielle des membres, hypotension orthostatique	<i>Peu fréquent</i>	insuffisance cardiaque gauche, fibrillation auriculaire, tachycardie
Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <i>Fréquent</i>	toux	Affections vasculaires <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	hypotension thrombose artérielle des membres, hypotension orthostatique
Affections gastro-intestinales <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	diarrhées, nausées, constipation vomissements, flatulences	Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales <i>Fréquent</i>	toux
Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i> <i>Fréquence indéterminée</i>	éruption cutanée, prurit hyperhidrose œdème de Quincke	Affections gastro-intestinales <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	diarrhées, nausées, constipation vomissements , flatulences
Affections musculo-squelettiques et systémiques <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	spasme musculaire, douleurs musculo-squelettiques douleurs dorsales	Affections de la peau et du tissu sous-cutané <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i> <i>Fréquence indéterminée</i>	éruption cutanée, prurit hyperhidrose, œdème de Quincke œdème de Quincke
Affections du rein et des voies urinaires <i>Fréquent</i>	insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 4.5)	Affections musculo-squelettiques et systémiques <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	spasme musculaire, douleurs dorsales, douleur musculo-squelettique douleurs musculo-squelettiques, douleurs dorsales
Affections hépatobiliaires <i>Peu fréquent</i>	cholécystite	Affections du rein et des voies urinaires <i>Fréquent</i>	insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 4.5)
Affections des organes de reproduction et du sein <i>Peu fréquent</i>	gynécomastie	Affections hépatobiliaires <i>Peu fréquent</i>	cholécystite
Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Peu fréquent</i>	asthénie, malaise	Affections des organes de reproduction et du sein <i>Peu fréquent</i>	gynécomastie
Investigations <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	élévation de l'urée dans le sang élévation de la créatinémie, diminution des récepteurs du facteur de croissance épidermique, augmentation de la glycémie	Troubles généraux et anomalies au site d'administration <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	asthénie asthénie, malaise
		Investigations <i>Fréquent</i> <i>Peu fréquent</i>	élévation de l'urée dans le sang, élévation de la créatinémie élévation de la créatinémie, diminution des récepteurs du facteur de croissance épidermique, augmentation de la glycémie

<p>Dans l'étude EPHESUS, un nombre plus important de cas d'accident vasculaire cérébral a été observé dans le groupe de sujets très âgés (≥ 75 ans). Néanmoins, il n'a pas été montré de différence statistiquement significative entre les groupes éplérénone (30) et placebo (22) dans la survenue des accidents vasculaires cérébraux. Dans l'étude EMPHASIS-HF, le nombre de cas d'accident vasculaire cérébral chez les personnes très âgées (≥ 75 ans) était de 9 dans le groupe éplérénone et de 8 dans le groupe placebo.</p>	<p>Dans l'étude EPHESUS, un nombre plus important de cas d'accident vasculaire cérébral a été observé dans le groupe de sujets très âgés (≥ 75 ans). Néanmoins, il n'a pas été montré de différence statistiquement significative entre les groupes éplérénone (30) et placebo (22) dans la survenue des accidents vasculaires cérébraux. Dans l'étude EMPHASIS-HF, le nombre de cas d'accident vasculaire cérébral chez les personnes très âgées (≥ 75 ans) était de 9 dans le groupe éplérénone et de 8 dans le groupe placebo.</p> <p><u>Déclaration des effets indésirables suspectés</u></p> <p>La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration : Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) et réseau des Centres Régionaux de Pharmacovigilance - Site internet: www.ansm.sante.fr.</p>
---	---