

# NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

<http://www.osanet.euskadi.net>  
(profesionales)

Nº 107-2006

## EPLERENONA

**Nombre Comercial y presentaciones:**  
ELECOR® (ALMIRALL PRODEFARMA)  
INSPIRA® (PFIZER)  
25 mg 30 comp (89,88 €)  
50 mg 30 comp (89,88 €)

**Condiciones de dispensación:**

Con receta médica.

**Fecha de evaluación:** Octubre 2005

**Fecha de comercialización:** Noviembre 2005

**Procedimiento de autorización:** Reconocimiento mutuo

**Calificación: APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS** ★

La nueva especialidad farmacéutica aporta ventajas únicamente para un determinado grupo de pacientes. No supone un cambio generalizado del tratamiento de esta patología.

Una vez realizada la evaluación de **EPLERENONA** de acuerdo con la evidencia científica disponible en este momento, el Comité de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CENM) recomienda:

**Eplerenona puede ser de utilidad en el post-infarto de miocardio reciente (3-14 días) para pacientes que presentan FEVI ≤ 40% y buen estado funcional (NYHA I-II).  
Es muy importante monitorizar estrechamente los niveles de potasio.**

Eplerenona (EP), junto al tratamiento estándar, ha demostrado en un único ensayo de buena calidad metodológica, la disminución de la mortalidad (con un NNT de 44 a los 16 meses) en pacientes con IAM reciente, FEVI < 40% e IC.

Para valorar su eficacia se ha realizado un único ensayo (EPHESUS) frente a placebo, en más de 6.000 pacientes, y tras un seguimiento medio de 16 meses se observó una menor mortalidad por cualquier causa en el grupo tratado con EP; siendo también menor el número de muertes por causas cardiovasculares y el tiempo hasta un nuevo ingreso hospitalario.

En cuanto a su seguridad, EP es susceptible de interactuar con una amplia gama de medicamentos. Al igual que espironolactona, su principal efecto adverso es la hiperpotasemia grave, por lo que en estos pacientes es necesario vigilar muy estrechamente la función renal y los niveles de potasio.

No se dispone de ningún ensayo frente a espironolactona, fármaco que ha demostrado ser eficaz en el estudio RALES (con un NNT de 9 en mortalidad a 2 años) por lo que en pacientes con IC crónica y mal estado funcional (NYHA III y IV) el fármaco a usar inicialmente debería ser espironolactona.

Es de gran importancia que se notifiquen a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos

### Posibilidades de calificación:

Interesante	***
Aporta algo	**
Aporta en situaciones concretas	*
No aporta nada nuevo	●
Experiencia clínica insuficiente	¿?

### COSTE/DDD (€)



\* Espironolactona no está aprobada para la misma indicación que eplerenona.

\*\* Eplerenona no tiene establecida DDD; se ha utilizado la dosis de mantenimiento.

## INDICACIONES APROBADAS

Tratamiento junto a la terapia estándar incluyendo beta-bloqueantes, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con disfunción ventricular izquierda (FEVI  $\leq$  40%) y signos clínicos de insuficiencia cardíaca después de un infarto de miocardio reciente.

**Contraindicado** en pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa, niveles de potasio sérico  $>$  5,0 mmol/l al inicio del tratamiento, insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina  $<$  50 ml/min), insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C), tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, con suplementos de potasio o con inhibidores potentes del CYP3A4.

## MECANISMO DE ACCIÓN

Eplerenona (EP), al igual que espironolactona (SP), se une a los receptores mineralocorticoides, impidiendo la unión de la aldosterona y antagonizando su acción.

## FARMACOCINÉTICA

Su concentración máxima se alcanza a las 2 horas, aunque no se conoce cuál es la biodisponibilidad absoluta. Se une a proteínas plasmáticas en un 50% y se metaboliza principalmente por el CYP3A4, eliminándose por heces (67%) y por orina (32%). Menos del 5% de la dosis se elimina como fármaco inalterado. La semivida de eliminación es de 3 a 5 horas.

## POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

La dosis diaria recomendada en adultos es 50 mg una vez al día por vía oral, administrada con o sin alimentos. El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día y aumentar hasta alcanzar la dosis óptima preferentemente en 4 semanas, ajustándola según los niveles de potasio sérico. Si los niveles de potasio son superiores a 6 mmol/l se suspenderá el tratamiento. Se debe iniciar el tratamiento en los 3-14 días posteriores al infarto agudo de miocardio.

## EFICACIA CLÍNICA

Su eficacia se evaluó en el ensayo EPHEBUS en pacientes con infarto de miocardio reciente (3-14 días), disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección menor del 40%) e insuficiencia cardíaca. Los 6.642 pacientes se aleatorizaron para ser tratados con eplerenona o placebo junto a la terapia estándar.

Después de un seguimiento medio de 16 meses se observó una menor mortalidad por cualquier causa en el grupo tratado con EP (14,4%) que en el grupo placebo (16,7%), RR = 0,85 (IC 95% 0,75-0,96) con un NNT de 44. La otra variable principal del ensayo, la combinación de las muertes por causa cardiovascular y el tiempo hasta un nuevo ingreso hospitalario, también fue menor (26,7% frente al 30%) en el grupo tratado con EP, RR = 0,87 (IC 95% 0,79-0,95) con un NNT de 31. Estos resultados son inferiores a los obtenidos por la SP en el ensayo RALES en pacientes con insuficiencia cardíaca grave (NYHA clases III y IV). No se dispone de datos comparativos frente a espironolactona.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas

La incidencia global durante el ensayo EPHEBUS fue muy alta (78,9% en el grupo tratado con EP y un 79,5% en el placebo). El principal efecto adverso en el grupo tratado con EP fue la hiperpotasemia grave que aconteció en el 5,5% de los pacientes frente al 3,9% del grupo placebo ( $p=0,002$ ), a pesar de los criterios de exclusión y

del exhaustivo seguimiento realizado a lo largo del ensayo de sus niveles en sangre. Hay que considerar que la hiperpotasemia es tan probable en pacientes tratados con EP como en los tratados con SP. Otras reacciones adversas frecuentes (incidencia entre 1%-10%) fueron: mareos, hipotensión, diarreas, náuseas, función renal anormal.

La incidencia de ginecomastia, impotencia o mastalgia fue similar a placebo. Aunque la FDA destaca que no se utilizó ningún cuestionario dirigido de detección de estos efectos adversos.

### Advertencias y precauciones

- En pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada o con insuficiencia renal leve se deberá tener especial cautela.
- Debe monitorizarse el nivel de potasio sérico, al inicio del tratamiento y durante el mismo, debido a los riesgos de hipercalemia.
- Durante el tratamiento con EP, se debe evitar la administración de litio, ciclosporina y tacrolimus (si las combinaciones son necesarias, ver interacciones).

### Utilización en situaciones especiales

- **Ancianos:** no se requiere un ajuste de dosis, pero se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico.
- **Embarazo y lactancia:** en mujeres embarazadas, por la ausencia de datos, se debe prescribir con precaución. Debido al desconocimiento de los efectos adversos sobre el lactante, se debe decidir entre la suspensión de la lactancia o de la administración del fármaco.
- **Efectos sobre la capacidad de conducir:** EP no causa somnolencia ni deterioro de la función cognitiva, pero se debe tener presente la posibilidad de la aparición de mareos durante el tratamiento.

### Interacciones

Se deben monitorizar frecuentemente los niveles de potasio sérico y la función renal cuando se usa junto a IECA, ARA II, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim.

Puede aumentar los niveles de litio, por lo que se deberán monitorizar los niveles del mismo.

Los pacientes en tratamiento con AINE se deben hidratar correctamente y vigilar la función renal antes de iniciar el tratamiento.

Pueden potenciar el efecto hipotensor y aumentar el riesgo de hipotensión postural: los bloqueantes alfa (prazosina, alfuzosina), antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, amifostina o baclofeno.

Pueden disminuir el efecto antihipertensivo: los glucocorticoides o el tetracosáctido.

Precaución con digoxina y warfarina cuando se dosifica cualquiera de ellas cerca del límite superior del rango terapéutico. La dosis no debe ser mayor de 25 mg/día con inhibidores débiles o moderados del CYP3A4.

No se recomienda su utilización junto a inductores del CYP3A4.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Eplerenona ha demostrado una disminución de la mortalidad en pacientes postinfartados con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardíaca, al asociarlo al tratamiento estándar con betabloqueantes e IECA o ARA II. Es un fármaco con un margen terapéutico estrecho debido a los potenciales efectos adversos muy graves y con un gran número de interacciones, al igual que le sucede a espironolactona. Por ello, hay que monitorizar muy estrechamente (función renal y niveles de potasio) a los pacientes con esta medicación y tenerlo en cuenta a la hora de instaurar cualquier nuevo tratamiento.

No se dispone de datos comparativos frente a espironolactona a largo plazo y en un número suficiente de pacientes. En el ensayo EPHEBUS, hubiera sido más adecuada la existencia de un brazo comparativo con espironolactona; lo cierto es que en la actualidad no existen ensayos clínicos que valoren la eficacia de espironolactona en el tratamiento de pacientes postinfartados con IC crónica, ni tiene esa indicación aprobada. No hay estudios que evalúen la eficacia de eplerenona en el tratamiento de la insuficiencia cardíaca con mal estado funcional en pacientes que no han sufrido un infarto reciente. En estos pacientes habría que utilizar espironolactona.

### Comité de Redacción:

Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Anabel Giménez, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itsasne Lekue, Eulali Mariñalena, Carlos Martínez, Carmela Mozo, Justo Múgica, Isabel Porras, Juan Salgado, Luisa Ugedo.



Esta Ficha "Nuevo medicamento a examen" se ha extraído como resumen de un **Informe de Evaluación** más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en: <http://www.osa-net.euskadi.net> También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

**La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco y Aragón.** La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.