

## INFORME DE EVALUACIÓN

Principio activo:	<b>EPLERENONA</b>
Nombre Comercial y presentaciones:	ELECOR <sup>®</sup> (ALMIRALL PRODEFARMA S.A.) INSPRA <sup>®</sup> (PFIZER S.A.) 25 mg 30 comp (89,88 €) 50 mg 30 comp (89,88 €)
Grupo terapéutico:	C03D A04 - antagonistas de la aldosterona
Condiciones de dispensación:	Con receta médica
Fecha de evaluación:	Octubre 2005
Fecha de comercialización:	Noviembre 2005
Procedimiento de autorización:	Reconocimiento mutuo

### Indicaciones terapéuticas<sup>1</sup>

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 cardiaca después de un infarto de miocardio reciente.

### Mecanismo de acción<sup>1</sup>

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

### Farmacocinética<sup>1</sup>

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<sup>1</sup>

La dosis diaria recomendada en adultos, incluidos ancianos, es 50 mg una vez al día por vía oral. El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día y aumentarla 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. Si está en tratamiento concomitante con inhibidores leves o moderados del CYP3A4 (ver interacciones) la dosis no superará los 25 mg/día.

Se realizarán determinaciones del potasio sérico en la primera semana, al mes del inicio o del ajuste de dosis y se evaluará la periodicidad de las determinaciones posteriores.

Se debe iniciar el tratamiento en los 3-14 días posteriores al infarto agudo de miocardio.

Puede ser administrada con o sin alimentos.

## Eficacia clínica

La eficacia de eplerenona se evaluó en el ensayo EPHEUS<sup>2</sup> en pacientes con infarto de miocardio reciente (3-14 días), disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección menor del 40%) e insuficiencia cardiaca. Los 6.642 pacientes se aleatorizaron para ser tratados con eplerenona o placebo junto a la terapia estándar. Los criterios de exclusión fueron entre otros: tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, creatinina sérica > 2,5 mg/dl o potasemia > 5 mmol/l. Después de un seguimiento medio de 16 meses se observó una menor mortalidad por cualquier causa en el grupo tratado con eplerenona (14,4%) que en el grupo placebo (16,7%) RR = 0,85 con un NNT de 44 (IC 95% 25-174). En la otra variable principal del ensayo, en la que se combinaba 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 eplerenona RR = 0,87 con un NNT de 31 (IC 95% 19-88).

Esta disminución de la mortalidad no se observó en los subgrupos de mayores de 75 años, paciente sin hipertensión previa, con aclaramiento de creatinina basal por debajo de 30 ml/min. Dos tercios del exceso de muertes en el grupo placebo se produjo en los primeros 30 días, por lo que no está claro si una menor duración del tratamiento pudiera ser preferible en ciertos subgrupos; así, en los mayores de 75 años se vio una disminución de la mortalidad en este periodo, frente al aumento de la mortalidad observado al final del ensayo. En cualquier caso, queda por demostrar si esto se debe a un efecto real o a un efecto debido al azar del análisis de subgrupos<sup>3</sup>.

La eficacia del bloqueo de la aldosterona se había visto ya en los resultados obtenidos por espironolactona en el ensayo RALES<sup>4</sup> en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (NYHA clases III y IV). Se evidenció una disminución absoluta del 11,4% de la mortalidad en el grupo tratado con espironolactona. Aunque estos peores resultados obtenidos por eplerenona, según los autores, se podrían explicar por el tipo de paciente con una insuficiencia cardiaca menos grave, una función ventricular izquierda más conservada y por un mejor tratamiento concomitante con betabloqueantes e IECA, no se dispone de datos comparativos frente a espironolactona a largo plazo y en un número suficiente de pacientes. Algunos autores se han preguntado por qué no se utilizó espironolactona en el brazo comparador, cuando al inicio del ensayo ya se conocían los resultados del RALES<sup>5</sup>.

No se dispone de datos comparativos frente a espironolactona a largo plazo y en un número suficiente de pacientes. Por ello en los pacientes con IAM e IC crónica y mal estado funcional (NYHA III y IV) el tratamiento de elección debería ser espironolactona.

La existencia de un único ensayo con unos enfermos tan concretos hace que tan solo se haya demostrado la eficacia de eplerenona en pacientes con IC tras IAM reciente, por lo que no se debe utilizar en otros pacientes con IC. Si ésta fuera de grado III o IV de la NYHA se puede valorar el añadir espironolactona en virtud de los datos obtenidos en el ensayo RALES<sup>4</sup>.

## SEGURIDAD

### Efectos adversos<sup>1</sup>

La incidencia global durante el ensayo EPHEUS fue muy alta (78,9% en el grupo tratado con eplerenona y un 79,5% en el placebo). El principal efecto adverso en el grupo tratado con eplerenona 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. Recientemente se ha publicado un artículo<sup>6</sup> en el que se reflejaba el incremento en la mortalidad y en las tasas de hospitalización debidos a la hiperpotasemia que se ha asociado al incremento del uso de espironolactona y a su utilización en pacientes con factores de riesgo, unido a un uso inapropiado (mala indicación, dosis altas) e insuficiente seguimiento, tras la publicación del ensayo RALES. Hay que considerar que la hiperpotasemia es tan probable en pacientes tratados con eplerenona como en los tratados con espironolactona<sup>7</sup>.

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 al placebo. En el informe de evaluación de la FDA<sup>3</sup> matiza que no se realizó un especial hincapié en la detección de estos efectos adversos y que la mediana de seguimiento de los pacientes fue 495 días, cuando la mediana de aparición de ginecomastia en el RALES (con espironolactona) fue de 677 días.

## Contraindicaciones<sup>1</sup>

- Hipersensibilidad a eplerenona o a cualquiera de los excipientes, los comprimidos contienen lactosa por lo que no se deben administrar a pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.
- Pacientes con: niveles de potasio sérico > 5,0 mmol/l al inicio del tratamiento
- Pacientes con insuficiencia hepática renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 ml/min)
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)
- Pacientes en tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, con suplementos de potasio o con inhibidores potentes del CYP3A4 (ej.: telitromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir y nefazodona)
- 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.

## Precauciones especiales de empleo<sup>1</sup>

- En mujeres embarazadas, por la ausencia de datos, se debe prescribir eplerenona con precaución.
- 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 hipercalcemia.

## Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

- **Ancianos:** No se requiere un ajuste de dosis, pero se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico.
- **Insuficiencia hepática:** (Ver apartado de contraindicaciones y de precauciones).
- **Insuficiencia renal:** (Ver apartado de contraindicaciones y de precauciones).
- **Niños y adolescentes:** no hay datos, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de edad.
- **Embarazo y lactancia:** (Ver apartado de contraindicaciones y de precauciones).

## Interacciones<sup>1</sup>

Debido al riesgo de hiperpotasemia está contraindicado su uso junto con diuréticos ahorradores de potasio o con suplementos de potasio. Se deben monitorizar frecuentemente los niveles de potasio sérico y la función renal cuando se usan 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, neurolepticos, amifostina o baclofeno.

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

Se debe tener precaución con la digoxina y la warfarina cuando se dosifican cualquiera de ellas cerca del límite superior del rango terapéutico.

Interacciona con inhibidores de la CYP3A4. Está contraindicado su uso junto con inhibidores potentes (ver contraindicaciones) y la dosis no debe ser mayor de 25 mg/día con inhibidores débiles o moderados (ej.: eritromicina, fluconazol, amiodarona, diltiazem, verapamilo o saquinavir).

No se recomienda la utilización de eplerenona junto a inductores del CYP3A4 (ej.: rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital o hypérico).

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

Eplerenona, 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.

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

**Fármaco comparador: ¿espironolactona?** Espironolactona no tiene datos de eficacia en el tratamiento de pacientes postinfartados con IC crónica. No existe una alternativa terapéutica para esta indicación.

1. **Eficacia.** Eplerenona ha demostrado una disminución de la mortalidad modesta (2,4% a los 16 meses) frente al placebo en pacientes con infarto agudo de miocardio e insuficiencia cardiaca al adicionarlo al tratamiento estándar.
2. **Seguridad.** La incidencia global de efectos adversos fue similar entre el grupo placebo y el tratado con eplerenona, pero la incidencia de hiperpotasemia grave fue superior en el grupo de eplerenona.

## CONCLUSIÓN

Eplerenona ha demostrado una disminución de la mortalidad en pacientes postinfartados con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca, 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 hay estudios que evalúen la eficacia de eplerenona en el tratamiento de la insuficiencia cardiaca con mal estado funcional en pacientes que no han sufrido un infarto reciente. En estos pacientes habría que utilizar espironolactona.

**FRASE RESUMEN: EPLERENONA PUEDE SER DE UTILIDAD EN PACIENTES CON POST-INFARTO DE MIOCARDIO RECIENTE (3-14 DÍAS) E INSUFICIENCIA CARDIACA QUE PRESENTAN FEVI ≤40% Y BUEN ESTADO FUNCIONAL (NYHA I-II).**

## CALIFICACIÓN: “APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS”

*Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, País Vasco, Cataluña, y Aragón.*

1. Ficha Técnica de Inspra® Laboratorios Pfizer, S.A.
2. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al. Eplerenone a selective Aldosterone blocker in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. N Engl J Med. 2003;348: 1309-21.
3. U.S. Food and Drug Administration-Center for Drug Evaluation and Research “Application number 21-437/S-002-Medical Reviews. 155 páginas.
4. Pitt B, Zannad F, Remme W, Cody R, Castaigne A, Pérez A, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med. 1999;341: 709-17.
5. Aggarwal A. Eplerenone in patients with left ventricular dysfunction [carta]. N Engl J Med. 2003; 349: 88-9.
6. Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, et al. Rates of hyperkalemia after publication of the randomized Aldactone Evaluation Study. N Engl J Med. 2004;351: 543-51.
7. Jessup M. Aldosterone blockade and heart failure [editorial]. N Engl J Med. 2003;348: 1380-2.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	Pauta de tratamiento	Resultados finales (end-point)	Tamaño del efecto / Intervalos de confianza / valores p	Comentarios	Calidad del estudio (escala Jadad)
Pitt et al. NEJM. 2003;348: 1309-21. Patrocinado por Pharmacia	EC multicéntrico aleatorizado, doble ciego, controlado frente a placebo.  <b>Objetivo:</b> evaluar la eficacia y seguridad de eplerenona.	6.642 pacientes aleatorizados, de los que se trataron 6.632. Eplerenona (n= 3.319) Placebo (n=3.313) 12 pacientes de cada grupo no tomaron la medicación.  Duración: <b>16 meses</b>  Ttos concomitantes 86 vs 87% con IECA o ARA-II 75% con Beta-bloq 88% con AAS 60 vs 61% con Diuréticos <b>47% con Estatinas</b>  Análisis de eficacia: 6.632.  <u>Criterios inclusión:</u> pacientes con infarto de miocardio reciente (3-14 días) con disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección menor del 40%) e insuficiencia cardíaca diagnosticada por un tercer <b>ruido</b> , por congestión venosa pulmonar (RX) o estertores pulmonares. <u>Principales criterios de exclusión:</u> Tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, creatinina sérica > 2,5 mg/dl, potasemia mayor de 5 mmol/l	Dosis inicial : 25 mg/día Dosis mantenimiento: 50 mg/día  Eplerona Dosis media 43,5mg/día  Placebo Dosis media 42,6mg/día	<b>Eficacia:</b> Tiempo hasta la muerte por cualquier causa.  Tiempo hasta la muerte por causa cardiovascular o hasta la primera hospitalización por un evento cardiovascular (arritmia ventricular, Insuf cardíaca, IAM,ACV)  <b>Seguridad:</b>  -Abandonos  -Abandonos por RA  -Hipercalemia grave (>=6mmol/l)	Placebo 554 (16,7 %) Epl 478 (14,4 %)  RR 0,85 (0,75-0,96) P=0,008  Placebo 993 pacientes (30,0%) Epl 885 pacientes (26,7%) RR 0,87 (0,79-0,95) P=0,002  493 (14,9%) placebo 528 (15,9%) Eplerenona  149 placebo 147 Eplerenona  3,9% Placebo 5,5 % Epl (p= 0,002)  No hubo diferencias significativas entre ambos grupos en la aparición de ginecomastia e impotencia.	Análisis de los resultados por ITT. Hay que considerar el exhaustivo control de la potasemia que se realiza a lo largo del ensayo: El potasio se midió a las 48 horas del inicio del tratamiento, la primera semana, a la cuarta y quinta semana posteriormente cada tres meses durante toda la duración del ensayo, y si se variaba la dosis, se volvía a realizar una determinación en esa misma semana.	Aleatorización: 1 Doble Ciego: 1 Pérdidas: 1 Aleatorización apropiada: +1 Ciego apropiado: 0  <b>Total: 4 puntos</b>

## COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Anabel Giménez Robredo. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Itxasne Lekue Alcorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea- Enkarterri. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carlos Martínez Martínez. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Juan Salgado Sáez. Médico de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza-Servicio vasco de salud.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.