

INFORME A LA COMISIÓN DE FARMACIA Y TERAPÉUTICA

EPLERENONA (2/06/2008)

DATOS DEL SOLICITANTE

- **Dr. Carlos Lafuente Gormaz**, jefe de Sección de Cardiología solicita la inclusión de EPLERENONA comprimidos de 25mg ó 50mg (Elecór®, Inspra®) para su indicación en insuficiencia cardiaca añadido 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 agudo de miocardio reciente.

DATOS DEL MEDICAMENTO

DCI: EPLERENONA

Grupo terapéutico: C03DA : Antagonistas de Aldosterona.

Forma farmacéutica: Comprimidos de cubierta pelicular.

Presentaciones comerciales:

Código Nacional	Nombre comercial	Dosificación	Laboratorio	PVP € (envase 200 comp.)
6002001	ELECOR®	25 MG	ALMIRALL	415.64
6002018	ELECOR®	50 MG	ALMIRALL	415.64
6000113	INSPRA®	25 MG	PFIZER, S.A	415.64
6000106	INSPRA®	50 MG	PFIZER, S.A	415.64

FARMACOLOGÍA

Acción farmacológica:

Eplerenona es un antagonista de los receptores de la aldosterona, la principal hormona mineralocorticoide endógena. Este efecto provoca una inhibición de la síntesis, en las células del túbulo distal, de los péptidos que gobiernan los procesos de retención de sodio, así como los de la secreción de K. El resultado es una pérdida moderada de sodio con la orina, reduciendo la de potasio.

Eplerenona carece de efectos sobre otros tipos de receptores esteroideos: glucocorticoides, andrógenos, estrógenos, progestágenos, etc.

Indicaciones clínicas:

- En INSUFICIENCIA CARDIACA, añadido a la terapia estándar incluyendo los β -bloqueantes, para reducir el riesgo de mortalidad y morbilidad cardiovascular en pacientes estables con FEVI 40% y

signos clínicos de insuficiencia cardiaca después de un IAM.

- Hipertensión.

Farmacocinética :

Absorción

Se desconoce su biodisponibilidad absoluta. La Cmax se alcanza después de aproximadamente 2h. Tanto la Cmax como el AUC son proporcionales a la dosis, para dosis de 10-100 mg y menos proporcionales para dosis por encima de 100 mg. Se alcanza el estado estacionario (ee) en 2 días. La absorción no se ve afectada por los alimentos.

Distribución

Se une a las proteínas plasmáticas un 50% , principalmente a las glucoproteínas ácidas α -1. El volumen aparente de distribución en el ee está estimado en 50 (\pm 7) litros. Eplerenona no se une de forma preferente a los glóbulos rojos.

Metabolismo

El metabolismo está mediado en su mayor parte por el CYP3A4. No se han identificado metabolitos activos en plasma.

Excreción

Se recuperó menos del 5% de la dosis de forma inalterada en orina y heces. La semivida de eliminación es de 3-5h y el aclaramiento plasmático aparente es de 10 L/h.

Posología:

La dosis diaria recomendada en adultos, incluidos ancianos, es de 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, ajustándolo según los niveles de potasio (K) sérico. Si los niveles de K son > 6 mmol/l se suspenderá el tratamiento. Si está en tratamiento concomitante con inhibidores leves a moderados del CYP3A4, la dosis no debe superar los 25 mg/día.

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

Se debe iniciar el tratamiento en los 3-14 días posteriores al IAM.

CIM. Servicio de Farmacia. Complejo Hospitalario de Albacete.

En niños y adolescentes no hay datos, por lo que no se recomienda su uso en este grupo de edad. No es necesario el ajuste en insuficiencia hepática leve a moderada o insuficiencia renal leve, pero se recomienda su monitorización frecuente y regular de los niveles de K.

Interacciones:

- DIURÉTICOS AHORRADORES DE K Y SUPLEMENTOS DE K: Debido a un riesgo incrementado de hipercalemia, no se debe administrar Eplerenona a pacientes que reciben éste tipo de fármacos. Se deben monitorizar frecuentemente los niveles de K sérico y la función renal cuando se usan junto a IECA, ARA II, ciclosporina, tacrolimus o trimetoprim.

- LITIO: Eplerenona puede aumentar los niveles de litio por lo que se deberán monitorizar los niveles del mismo.

- AINEs: 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 α -bloqueantes (prazosina, alfuzosina), antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, amifostina o baclofeno.

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

- Precaución con la digoxina y la warfarina cuando se dosifican cualquiera de ellas cerca del límite superior del rango terapéutico.

- Interacciona con inhibidores de CYP3A4. Contraindicado su uso conjunto con inhibidores potentes y la dosis no debe superar 25 mg/ día con inhibidores leves o moderados (ej. Eritromicina , fluconazol, amiodarona, diltiazem, verapamilo o saquinavir).

No usar Eplerenona con inductores del CYP3A4 (ej. Rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital o hierba de San Juan).

Contraindicaciones :

- a) *Hipersensibilidad* a Eplerenona o a cualquiera de sus componentes.
- b) Pacientes con nivel de *potasio sérico* > 5.0 mmol/L al inicio de tratamiento.
- c) Pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (Cl Cr < 50ml/min).

d) Pacientes con insuficiencia hepática grave (Chile-Pugh Clase C).

e) Pacientes que están recibiendo tratamiento con diuréticos de K, suplementos de K o con inhibidores de CYP3A4.

EVALUACIÓN DE LA EFICACIA

Sólo se ha publicado un ensayo clínico con eplerenona en la indicación clínica autorizada, en el que se enfrenta a placebo. No se ha realizado ningún ensayo frente a comparador activo.

Dado que espironolactona y eplerenona no se han enfrentado directamente entre sí, se desconoce su eficacia comparada. Se ha publicado un ensayo clínico con espironolactona frente a placebo en ICC, que podría emplearse para realizar una comparación indirecta entre ambos fármacos. Sin embargo, esta comparación presenta grandes limitaciones, ya que la indicación en la que se ensaya espironolactona es más amplia que la del estudio de eplerenona. Además, los grupos de pacientes incluidos en los ensayos clínicos mencionados son diferentes y reciben tratamientos concomitantes diferentes, lo que dificulta aún más el análisis comparativo.

Ensayo EPHEBUS: eplerenona vs placebo

El ensayo clínico que apoya la indicación de eplerenona es el ensayo EPHEBUS, de buena calidad metodológica (aleatorizado y doble ciego), en el que eplerenona asociada al tratamiento estándar (diuréticos + IECAS/ARA-II + betabloqueantes) se compara con placebo durante 16 meses en 6.632 pacientes con insuficiencia cardiaca sintomática y disfunción ventricular izquierda ($FEVI \leq 40\%$) tras un infarto de miocardio reciente (3-14 días). Se desconoce la distribución de la gravedad de la ICC de los pacientes incluidos en el ensayo. La posología empleada de eplerenona es la recomendada en la ficha técnica.

Eplerenona demuestra una disminución modesta de la mortalidad: la reducción del riesgo absoluto es del 2,3% en la mortalidad por cualquier causa (NNT= 50) y del 3,3% en la mortalidad/hospitalización por causa

cardiovascular (NNT= 33). La disminución de la mortalidad se produjo mayoritariamente durante el primer mes de tratamiento.

Se desconoce si eplerenona es igualmente eficaz cualquiera que sea la gravedad de la ICC de los pacientes tratados.

Ensayo RALES: espironolactona vs. placebo

Por su parte, espironolactona, en un ensayo clínico realizado con anterioridad al EPHEBUS, también frente a placebo y asociada a un tratamiento estándar (diuréticos + IECAS + digoxina), demostró en pacientes con ICC severa (NYHA grados III y IV) una reducción absoluta de la mortalidad de un 11,4% (NNT = 9). Los resultados son más favorables en el caso de espironolactona, quizás debido a que los pacientes presentaban, entre otras cosas, un peor estado funcional y una terapéutica farmacológica concomitante menos adecuada que en el ensayo de eplerenona.

No hay datos de la eficacia de espironolactona en la ICC secundaria a IAM.

Diversos autores se preguntan por qué no se empleó espironolactona como comparador de eplerenona en el ensayo EPHEBUS cuando ya se conocían los resultados del ensayo RALES.

Con los resultados de ambos ensayos únicamente se puede concluir que eplerenona reduce modestamente la mortalidad en pacientes post-infartados con insuficiencia ventricular izquierda y síntomas clínicos de ICC, pero persiste la duda de si estos pacientes podrían beneficiarse en mayor medida (en términos de morbimortalidad) si recibiesen espironolactona en lugar de eplerenona.

EVALUACIÓN DE LA SEGURIDAD

La incidencia global de reacciones adversas durante el ensayo EPHEBUS fue muy alta (78,9% con EP; 79,5% con placebo). El principal efecto adverso asociado a EP fue la aparición de hiperpotasemia grave (5,5%), lo que hace imprescindible la vigilancia periódica del potasio y de la función renal de los pacientes durante el tratamiento. La espironolactona induce hiperpotasemia con una frecuencia similar, lo cual puede incrementar la mortalidad y la tasa de hospitalización

A diferencia del tratamiento con espironolactona la incidencia de ginecomastia, impotencia o mastalgia fue similar al placebo.

La EP está contraindicada en pacientes con niveles

de potasio sérico $>5,0$ mmol/l; insuficiencia hepática o renal, moderada o grave; aquellos en tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, con suplementos de potasio o con inhibidores potentes del CYP3A4 (telitromicina, claritromicina, itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir y nefazodona).

Si se utiliza con inhibidores débiles o moderados del CYP3A4 (eritromicina, fluconazol, amiodarona, diltiazem, verapamilo o saquinavir), la dosis de EP no debe ser mayor de 25 mg/día.

EVALUACIÓN ECONÓMICA

OPCIONES DE TRATAMIENTO	POSOLÓGIA	COSTE POR UNIDAD (€)
EPLERENONA	25 MG /DÍA	2.07
EPLERENONA	50 MG/DÍA	2.07

OPCIONES DE TRATAMIENTO	POSOLÓGIA	COSTE POR UNIDAD (€)
ESPIRONOLACTONA	25 MG	0.05
ESPIRONOLACTONA	50 MG	0.19

Debido a la variabilidad de dosis según caemia, no es posible comparar los costes de tratamientos entre la Eplerenona y la Espironolactona.

CONCLUSIONES

La Eplerenona ha demostrado una disminución de la mortalidad en pacientes postinfartados con FEVI e insuficiencia cardíaca, al asociarlo al tratamiento estándar con β -bloqueantes, IECAS o ARAII. Es un fármaco con un margen terapéutico estrecho debido a los potenciales efectos adversos muy graves y con un gran número de interacciones.

Por ello, hay que monitorizar muy estrechamente la 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 ningún ensayo comparativo frente a la espironolactona, fármaco que ha demostrado ser beneficioso en el estudio RALES. Además, hay que

considerar que el riesgo de hiperpotasemia no es diferente con Eplerenona, que el beneficio de la Eplerenona es atribuible a bloqueos de la aldosterona y que las diferencias en el coste entre ambos fármacos son importantes.

Eplerenona, asociada al tratamiento estándar con beta-bloqueantes e IECA o ARA-II, ha demostrado, en un único ensayo clínico frente a placebo, disminuir modestamente la mortalidad en pacientes post-infartados con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca. No hay ensayos clínicos frente a espironolactona, que ha

mostrado un beneficio clínico superior en pacientes con insuficiencia cardiaca severa.

Así, como ya se ha comentado, eplerenona podría ser útil en pacientes con IC estable no grave y disfunción ventricular izquierda tras un IAM reciente. Sin embargo son necesarios estudios de seguridad y eficacia a largo plazo; así como analizar la eficacia en pacientes mayores de 75 años.

BIBLIOGRAFIA

1. Pitt B, Remme W, Zannad F, Neaton J, Martínez F, Roniker B, et al., for the Eplerenone Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study (EPHESUS) Investigators. N Engl J Med 2003;348:1309–21.
2. Pitt B, White H, Nicolau J, Martinez F, Gheorghide M, Aschermann M, et al.; EPHESUS Investigators. 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.
3. Eplerenone. Informe CDER de la FDA [citado:10.12.2005] Disponible en: http://www.fda.gov/cder/foi/nda/2003/21-437s002_Inspra.htm
4. ACC/AHA Writing Committee. Management of Patients With STEMI: Executive Summary ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary. J Am Coll Cardiol 2004;44:671-719
5. Eplerenona. Evaluación. Sistema Navarro de Salud [citado:10.12.2005]. Disponible en: http://www.cfnavarra.es/SALUD/PUBLICACIONES/Fet/textos/FET_2005_6.pdf
6. Ficha técnica de Inspra. Pfizer, 2005.
7. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, Cody R, Castaigne A, Perez A, Aplensky J, et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. N Engl J Med 1999; 341 (10):709-17.
8. Anon: éplérénone, infarctus récent avec insuffisance cardiaque, un me too de la spironolactone. Rev Prescr 2005, 267 : 806-809.
9. Anon. Eplerenone. UKMi New Medicines Profile 2004. Issue 04/14. _____ Weintraub WS, Zhang Z, Mahoney EM, Kolm P, Spertus JA, Caro J, et al. Cost-Effectiveness of Eplerenone Compared With Placebo in Patients With Myocardia

