

INFORME DE EVALUACIÓN
COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Principio activo:	EPLERENONA
Nombre Comercial y presentaciones:	INSPIRA [®] (PFIZER S.A.) 25 mg 30 comp (89,88 €) 50 mg 30 comp (89,88 €) ELECOR [®] (ALMIRALL PRODES 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
Procedimiento de autorización:	Nacional
Fecha de autorización:	Septiembre 2004

Indicaciones terapéuticas¹

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 \geq 40%) y signos clínicos de insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio reciente.

Mecanismo de acción¹

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

Farmacocinética¹

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 administración¹

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, ajustándolo 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 la eplerenona se evaluó en un único ensayo el EPHEsus² en pacientes con infarto de miocardio (IAM) reciente (3-14 días), disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección menor del 40%) e insuficiencia cardiaca (IC). 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%) RA = 2,3% a los 16 meses con un NNT de 50. 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 (IC95% 0,79-0,95) con un NNT de 33.

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/minuto³. 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 ensayo³.

La eficacia del bloqueo de la aldosterona se había visto ya en los resultados obtenidos por la espironolactona en el ensayo RALES⁴ en pacientes con insuficiencia cardiaca grave (NYHA clases III y IV). Se evidenció una disminución absoluta de la mortalidad en el grupo tratado con espironolactona del 11,4%. Aunque estos peores resultados obtenidos por la 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. Algunos autores se han preguntado por qué no se utilizó la espironolactona en el brazo comparador, cuando al inicio del ensayo ya se conocían los resultados del RALES⁵.

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

La existencia de un único ensayo con unos enfermos tan concretos hace que tan sólo se haya demostrado la eficacia de la eplerenona en pacientes con IC tras IAM reciente, por lo que no se debe utilizar en otros pacientes con IC. Si esta 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.⁴

SEGURIDAD

Efectos adversos¹

La incidencia global durante el ensayo EPHEsus 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 tratados con eplerenona 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 artículo⁶ 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^{3,7}.

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 FDA³ matiza que no se realizó un estudio especial hincapié en la detección de estos efectos adversos y que la mediana de seguimiento de los pacientes fueron 495 días, cuando la mediana de aparición de ginecomastia en el RALES (con espironolactona) fue de 677 días.

Contraindicaciones¹

- ?? Hipersensibilidad a eplerenona o a cualquiera de los excipientes, los comprimidos contienen lactosa por lo que no se deben administrar a pacientes con problemas intolerancia a la lactosa o a la galactosa.
- ?? Pacientes con: niveles de potasio sérico > 5,0 mmol/l al inicio del tratamiento
- ?? Pacientes con insuficiencia 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 empleo¹

- ?? 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.
- ?? Se debe monitorizarse el nivel de potasio sérico, al inicio del tratamiento y durante el mismo, debido a los riesgos de hipercalcemia.

Utilización en situaciones especiales¹

- **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).

Interacciones¹

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 hierba de San Juan).

LUGAR EN TERAPÉUTICA

La espironolactona ha demostrado la disminución de la mortalidad en pacientes con IAM reciente FEVI <40% e IC junto al tratamiento estándar, en un único ensayo de buena calidad metodológica. Por lo que este grupo de pacientes se podrían beneficiar del tratamiento.

A la hora decidir el tratamiento en un paciente concreto hay que tener en cuenta que al disponer de tan sólo un ensayo en el que se ha visto estos beneficios y no ser los beneficios iguales en todos los subgrupo de población, hay que sopesar el balance beneficio riesgo del tratamiento especialmente en pacientes muy mayores, sin antecedentes de hipertensión, con aclaramiento de creatinina basal > 30 mL/min ya que no se beneficiaron del tratamiento

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

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: Placebo

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 estandar.
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 la eplerenona.

CONCLUSIÓN

La 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 la 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.

La eplerenona no ha demostrado ser eficaz 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 la espironolactona.

FRASE RESUMEN: EPLERENONA HA DEMOSTRADO UNA DISMINUCIÓN DE LA MORTALIDAD EN POSTINFARTADOS CON DISFUNCIÓN VENTRICULAR IZQUIERDA E INSUFICIENCIA CARDIACA COMPARADA CON PLACEBO Y ES MUY IMPORTANTE LA MONITORIZACIÓN ESTRECHAMENTE LOS NIVELES DE POTASIO DE LOS PACIENTES.

CALIFICACIÓN: “UTILIDAD EVENTUAL”

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. N Engl J Med 2003; 349: 88-89

⁶ Juurlink DN, Mamdani MM, Lee DS, Kopp A, Austin PC, Laupacis A, Redelmeier DA. 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. N Engl J Med 2003;348: 1380-82

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio	Población (N, características)	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. Objetivo: 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. Dosis de eplerenona: 25 mg/día pudiendo aumentarse hasta 50 mg/día. Dosis media 43 mg/día. Duración: 16 meses 87% con IECAs o ARAII 75% con Beta-bloq 88% con AAS 60% con Diuréticos 47% con Estatinas 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 ruido , 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	Eficacia: 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) Seguridad: -Abandonos Abandonos por RA -Hipercalemia grave (?6mmol/L) -Ginecomastia	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 P (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) 0,5% Eplerenona 0,6% Placebo (p= 0,7)	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 Total: 4 puntos