

boletín de avaliación FARMACOTERAPÉUTICA de novos Medicamentos

Nº. 4 - ano 2005

Eplerenona

Principio activo	Eplerenona
Nome comercial	Inspra®
Presentación/PVP	
25 mg 30 comprimidos recubertos	89,88 €
50 mg 30 comprimidos recubertos	89,88 €
Grupo terapéutico ATC	C03DA04 Diuréticos: Axentes aforradores de potasio
Laboratorio fabricante	Pfizer
Data comercialización	Setembro 2005
Condicions dispensación	Receta médica. Achega reducida

Avaliación	Experiencia Clínica Insuficiente A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.
Data avaliación	Setembro 2005

1 DESCRICIÓN

Eplerenona é un novo antagonista do receptor da aldosterona, principal hormona mineralocorticoide endóxena, que difire da espironolactona por exercer un bloqueio máis selectivo sobre o receptor dos mineralocorticoides con menor afinidade sobre os receptores dos glicocorticoides, andróxenos e progestáxenos. A súa acción antagonista impide a unión da aldosterona ao seu receptor, hormona clave no sistema renina-anxiotensina-aldosterona (SRAA), involucrada na regulación da

tensión arterial e na fisiopatoloxía da enfermidade cardiovascular.

Eplerenona administrase por vía oral en dose única diaria. Descoñécese a súa biodispoñibilidade absoluta, e presenta unha unión do 50% a proteínas plasmáticas. Metabolízase no fígado, principalmente a través do citocromo P450 (isoenzima CY3A4) dando lugar a metabolitos inactivos que se excretan por urina e feces.

Durante a utilización de eplerenona pode aparecer **alteración da función renal e hiperpotasemia**, polo que é necesario levar controis periódicos dos niveis séricos de potasio co fin de diminuir o risco de hiperpotasemias.

Outras reaccións adversas frecuentes son os desordes gastrointestinais, mareos e hipotensión. Nos ensaios clínicos eplerenona presentou similar incidencia de xinecomastia, mastodinia, sangrado vaxinal anormal e impotencia que o placebo.

2 INDICACIÓNS AUTORIZADAS

- Reducción do risco de mortalidade e morbilidade cardiovascular, engadido a terapia estándar, incluíndo os beta bloqueantes, en pacientes estables con disfunción ventricular esquerda (FEVI \leq 40%) e signos clínicos de insuficiencia cardíaca despois dun infarto de miocardio recente.

3 POSOLOXÍA E FORMA DE ADMINISTRACIÓN

O tratamento debe iniciarse, de xeito xeral, nos 3-14 días posteriores ao infarto agudo de miocardio, con doses de 25 mg unha vez ao día e incrementarse ata unha dose óptima de 50 mg unha vez ao día, preferiblemente en 4 semanas, tendo presente os niveis de potasio sérico.

- A dose de mantemento recomendada de eplerenona é de 50 mg unha vez ao día
- Eplerenona pódese administrar con o sen alimentos.
- Tras o inicio débese axustar a dose en función do nivel sérico de potasio, tal como mostra a seguinte táboa

POTASIO SÉRICO (MMOL/L)	ACCIÓN	AXUSTE DE DOSE
< 5,0	Aumentar	25 mg cada 2 días a 25 mg ao día 25 mg ao día a 50 mg ao día
5,0- 5,4	Manter	Ningún axuste da dose
5,5- 5,9	Diminuír	50 mg ao día a 25 mg ao día 25 mg ao día a 25 mg cada dous días 25 mg cada dous días a suspender o tratamento
> 6,0	Suspender	

No caso de **suspender** o tratamento con eplerenona debido a un potasio sérico > 6,0 mmol/L pódese **reiniciar** o tratamento cunha dose de 25 mg cada dous días sempre que os niveis de potasio descendan por debaixo de 5,0 mmol/L.

Débense medir os niveis do potasio sérico antes de iniciar o tratamento con eplerenona, na primeira semana, ao mes do inicio do tratamento ou cando sexa necesario realizar axustes da dose, así como de xeito periódico ao longo do tratamento.

4 DATOS DE EFICACIA NOS ENSAIOS CLÍNICOS REALIZADOS

Eficacia e supervivencia en pacientes con insuficiencia cardíaca post-infarto agudo de miocardio.

Eplerenona fronte placebo

Estudio EPHEUS (Eplerenona Post-Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study). Ensaio clínico, multicéntrico, internacional, aleatorizado, dobre cego e controlado con placebo no que se incluíron 6632 pacientes, cunha distribución 1:1. A aleatorización realizouse entre os días 3-14 (media 7 días) post-IAM, en pacientes cunha fracción de exceción ventricular esquerda \leq 40%, e síntomas clínicos de insuficiencia cardíaca. Foron criterios de exclusión o tratamento con diuréticos aforradores de potasio, concentracións séricas de creatinina > 2,5 mg/dl ou potasio sérico > 5Meq/L. O brazo da eplerenona iniciouse con 25 mg/día nas primeiras catro

semanas e posteriormente aumentouse ata un máximo de 50 mg/día, engadíndose eplerenona á terapia estándar da insuficiencia cardíaca (incluíndo IECA ou ARA II, beta bloqueantes, diuréticos, aspirina e estatinas). A variable principal de eficacia foi a mortalidade total e a morte por causa cardiovascular ou hospitalización por insuficiencia cardíaca, infarto agudo de miocardio, accidente cerebrovascular ou arritmia ventricular.

Tras un seguimento medio de 16 meses reduciuse a **mortalidade total nun 15 %** no brazo con eplerenona [478 (14,4%) mortes no grupo da eplerenona fronte a 554 (16,7%) no grupo placebo, RR 0,85; 95% IC 0,75-0,96]. A mortalidade por causas cardiovasculares reduciuse un 13% [407 mortes (12,3%) no grupo da eplerenona fronte 483 (14,6%).RR 0,83 95% IC 0,72-0,94]. Son necesarios tratar 50 pacientes

para salvar unha vida nun ano (NNT=50) e 33 para previr unha morte por causas cardiovascular ou unha hospitalización por eventos cardiovasculares no mesmo período (NNT=33).

Non hai ensaios clínicos que comparen a eficacia e seguridade da eplerenona fronte espirolactona, antagonista do receptor da aldosterona de ampla experiencia clínica no tratamento da insuficiencia cardíaca e que xa a amosara a súa eficacia na redución da mortalidade desta patoloxía, combinada coa terapia estándar, no ensaio RALES (Randomized Aldactone Evaluation Study).

Non se poden obter conclusións da comparación dos ensaios EPHEUS (eplerenona) e RALES (espirolactona) debido as substanciais diferencias existentes entre eles (criterios de inclusión, subgrupos e tratamentos concomitantes).

5 DATOS DE SEGURIDADE

REACCIÓNS ADVERSAS EN ENSAIOS CLÍNICOS:

As reaccións adversas máis frecuentes durante o tratamento con eplerenona recollidas no estudo EPHEUS foron:

Táboa 1: Reaccións adversas

	FRECUENTES (1-10%)	INFRECUENTES (0,1- 1%)
Trastornos xerais		Astenia, malestar, aumento de BUN, aumento de creatinina
Sistema cardiovascular	Hipotensión	Fibrilación auricular, infarto de miocardio, insuficiencia cardíaca esquerda, hipotensión postural, trombose arterial de membros inferiores.
Sistema dixestivo	Diarreas, náuseas	Flatulencia, vómitos
Sistema hemático e linfático		Eosinofilia
Sistema metabólico e nutricional	Hiperpotasemia	Deshidratación, hipercolesterolemia, hipertrigliceridemia, hiponatremia
Sistema musculoesquelético		Dor de costas, cambras nos membros inferiores
Sistema nervioso	Mareos	Insomnio, cefaleas.
Sistema respiratorio		Farinxite
Pel e anexos		Prurito, aumento da sudoración
Sistema uroxenal	Función renal anormal	Pielonefrite

Neste ensaio observáronse mais casos de ictus nos pacientes > 75 anos, sen que existan diferencias estatisticamente significativas entre o grupo de pacientes tratados con eplerenona fronte a placebo (30 fronte 22).

CONTRAINDICACIÓN:

- Hipersensibilidade a eplerenona ou a calquera dos seus excipientes.
- Pacientes con niveis de potasio sérico > 5,0 mEq/L ao inicio do tratamento
- Pacientes con insuficiencia renal moderada a grave (aclaramento de creatinina < 50 mL/minuto)
- Pacientes con insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C)
- Pacientes que están recibindo tratamentos con diuréticos aforradores, suplementos de potasio ou con inhibidores potentes da isoenzima CYP3A4: Itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona.

ADVERTENCIAS E PRECAUCIÓN ESPECIAIS DE EMPREGO:

- **Hiperpotasemia:** débense medir os niveis do potasio sérico antes de iniciar o tratamento con eplerenona, na primeira semana, ao mes do inicio do tratamento ou cando sexa necesario realizar axustes da dose, así como de xeito periódico ao longo do tratamento.
- **Pacientes con deterioro da función renal:** o risco de hiperpotasemia aumenta coa diminución da función renal polo que se recomenda monitorizar regularmente os niveis séricos de potasio
- **Pacientes con deterioro da función hepática:** se recomiendan monitorizar os niveis de electrólitos en pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada
- **Pacientes anciáns:** aínda que non se require ningún axuste na dose inicial, presentan un maior risco de hiperpotasemia, polo que deben monitorizarse periodicamente os niveis de potasio nestes pacientes

- Non se recomenda o uso concomitante de eplerenona con inductores potentes do isoenzima CYP3A4 (rifampicina, carbamacepina, fenitoina, fenobarbital, herba de San Xoán) debido ao risco de descenso da eficacia da eplerenona.
- Non está establecida a súa eficacia e seguridade en **nenos e adolescentes**, polo que **non se recomenda** seu uso nesta poboación
- Non se dispoñen de datos clínicos sobre o emprego de eplerenona **no embarazo e na lactación**, polo que **non se recomenda** o seu uso nas situacións anteriores
- A especialidade farmacéutica comercializada co principio activo eplerenona contén **lactosa** coma excipiente, o que debe terse en conta nos casos de intolerancia á lactosa, galactosemia ou problemas de absorción de glicosa e/ou galactosa.
- Debido a posible aparición de mareos a capacidade para conducir e o manexo de maquinaria pode verse afectada negativamente.

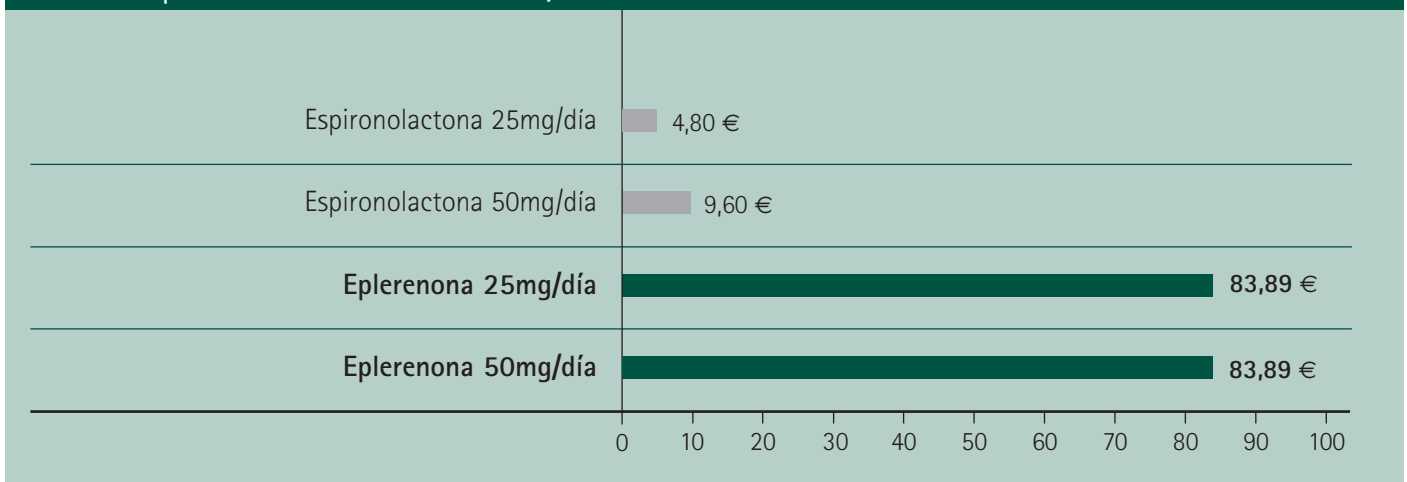
INTERACCIÓN FARMACOLÓXICAS:

- **IECA e ARA-II:** polo incremento do risco de hiperpotasemia recomendase facer un seguimento continuo dos niveis de potasio sérico e da función renal.
- **Digoxina:** os seus niveis plasmáticos poden verse aumentados cando se administra conxuntamente coa eplerenona.
- **Diuréticos aforradores de potasio e suplementos de potasio:** evitar a súa administración conxuntamente coa eplerenona polo aumento do risco de hiperpotasemia
- **Litio:** débese evitar a súa asociación coa eplerenona. No caso de administrarse de maneira combinada coa eplerenona recomendase a monitorización dos niveis do litio sérico.

- **Ciclosporina e tacrolimus:** débese evitar a asociación de algún dos medicamentos anteriores coa eplerenona pola a súa posibilidade de producir insuficiencia renal e hiperpotasemia. Se é necesario, recomendase a monitorización do potasio sérico e da función renal.
- **AINE:** os AINES poden provocar fallo renal agudo, especialmente en anciáns e pacientes deshidratados, polo que deberase monitorizar a función renal e hidratar axeitadamente no caso da administración combinada de AINE e eplerenona
- **Alfa-bloqueantes, antidepressivos tricíclicos, neurolepticos, amifostina, baclofeno:** a súa administración conxunta coa eplerenona pode incrementar o seu efecto antihipertensivo e o risco da hipotensión postural.
- **Glicocorticoides, tetracosactida:** a asociación con eplerenona pode diminuír o seu efecto antihipertensivo
- **Warfarina e antiácidos:** non se observaron interaccións farmacocinéticas cando se asocian os devanditos medicamentos con eplerenona.
- **Inhibidores potentes do CYP3A4:** ketoconazol, itraconazol, ritonavir, claritromicina. debido ao gran aumento das concentracións séricas de eplerenona cando se administra conxuntamente cos medicamentos anteriores, está **contraindicado** o seu uso concomitante.
- **Inhibidores leves a moderados:** eritromicina, amiodarona, saquinavir, verapamilo, diltiazem. **A dose de eplerenona non debe exceder de 25 mg/día nestes casos.**
- **Indutores CYP3A4:** rifampicina, carbamacepina, fenitoina, fenobarbital, herba de San Xoán. Debido o descenso da eficacia da eplerenona, **non se recomenda** o seu uso cos ditos medicamentos anteriores.

6 CUSTO TRATAMENTO COMPARATIVO

Análise comparativa custo tratamento oral mto/mes



mes: 28 días.

>Eplerenona<

7 AVALIACIÓN TERAPÉUTICA

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

■ A pesar de que eplerenona se amosou máis eficaz que o placebo na redución da mortalidade no tratamento da insuficiencia cardíaca postinfarto non existen ensaios clínicos fronte ao antagonista do receptor da aldosterona con maior experiencia clínica na insuficiencia cardíaca, a espironolactona.

■ Non se poden obter conclusións da comparación dos ensaios EPHEUS (eplerenona) e RALES (espironolactona) debido as sustanciais diferencias existentes entre eles (criterios de inclusión, subgrupos e tratamentos concomitantes)

■ O aumento da incidencia de hiperpotasemia nos pacientes tratados

con eplerenona, especialmente cando o aclaramento de creatinina basal é inferior a 50 ml/min, fai necesario o control dos niveis séricos de potasio ao inicio do tratamento, ao mes do inicio, nos axustes de doses e de xeito periódico a longo prazo.

Polas evidencias científicas dispoñibles referentes a súa eficacia e seguridade, e pola súa experiencia clínica, debería utilizarse eplerenona baixo os mesmos criterios do estudo de referencia (ensaio EPHEUS), coma son: insuficiencia cardíaca posinfarto e disfunción sistólica con fracción de execución $\leq 40\%$, monitorización periódica dos niveis séricos de potasio e inicio de tratamento dentro dos 14 días posteriores ao IAM.

CLASIFICACIÓN

NOVIDADE TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL

O novo medicamento supón un tratamento eficaz para unha enfermidade que non podía ser tratada ou controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MELLORA TERAPÉUTICA

A novidade supón unha mellora evidente na eficacia ou seguridade do tratamento ou control dunha enfermidade que xa dispoñía de tratamento.

MODESTA MELLORA TERAPÉUTICA

O medicamento constitúe un avance modesto, pero real, sobre outros medicamentos dispoñibles.

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

O novo medicamento non achega ningunha vantaxe significativa respecto a outras alternativas para a enfermidade na que esta indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE

A bibliografía dispoñible sobre a novidade terapéutica é insuficiente, ou pouco concluínte, ou mostra unha experiencia insuficiente, que non permite establecer conclusións significativas.

BIBLIOGRAFÍA

- Barnes BJ, Howard PA. Eplerenone: A Selective Aldosterone receptor antagonist for patients with Heart Failure. *Ann Pharmacother* 2005; 39: 68-76
- Drugdex® editorial staff. Eplerenone. *Micromedex® Healthcare Series Vol. 125.*
- "Eplerenone", Mosby's Drug Consult – Drug Information – Drug Updates: searched 31/05/2005.
<http://www.mosbysdrugconsult.com/DrugConsult/003570.html>
- Guías de la Sociedad Europea de Cardiología: insuficiencia cardíaca crónica. *Rev Esp Cardiol.* 2005;58(9):1062-92
- Keating Gm, Plosker GL. Eplerenone: a review of its use in left ventricular systolic dysfunction and heart failure after acute myocardial infarction. *Drugs* 2004; 64 (23) 2689-707.
- Kuczynska J. "Eplerenone" UKMi/ NHS New Medicines Profile 04/14 (on line) 2004. URL dispoñible en:
<http://www.ukmi.nhs.uk/NewMaterial/html/docs/eplerenone.pdf>
- Laboratorios Pzifer .Eplerenona (Inspira,). Ficha técnica. Septiembre 2004

- National PBM Drug Monograph. Eplerenone (Inspira,) .VHA Pharmacy Benefits Management Strategic Healthcare Group AND Medical Advisory Panel. (on line) 2004 Feb(fecha acceso: 2005 jun).Disponible en:
<http://www.vapbm.org/>.
- Nuevos principios activos comercializados en España. *Panorama Actual Med* 2005; 29 (284) 524-553.
- Pitt B, Zannad F, Remme Wj et al. The effect of spironolactone on morbidity and mortality in patients with severe heart failure. *Randomized Aldactone Evaluation Study Investigators.* *N Engl J Med.* 1999; 341 (10) 709-17.
- Pitt B, Remme W, Zannad F, Neatoon J, Martinez F, Roniker B, et al. Eplerenone Post- Acute Myocardial Infarction Heart Failure Efficacy and Survival Study Investigators. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med.* 2003; 348(14): 1309-21
- Zillich A J, Carter B. Eplerenone- a novel selective aldosterone blocker. *Ann Pharmacother* 2002; 36: 1567-76

A información contida neste boletín é froito da revisión da evidencia científica dispoñible ata o momento, polo tanto é susceptible de modificacións en función dos avances científicos futuros que se produzan.

Portela Romero M., Represa Veiga S., García Ramos R.

CENTRO DE INFORMACIÓN FARMACOTERAPÉUTICA – SUBDIRECCIÓN XERAL DE FARMACIA E PRODUTOS SANITARIOS
CONSELLERÍA DE SANIDADE

Ed. Administrativo San Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703 (A Coruña)

Tfs: 981 543 693 / 981 540 115 Fax: 981 541 804 e-mail: infomega@sergas.es

