

# INFORME TÉCNICO PARA LA EVALUACIÓN DE LOS MEDICAMENTOS

## 1. SOLICITUD DEL FÁRMACO

Nombre: **EPLERENONA**

Persona que lo solicita: Enrique Asin Cardiel

Servicio: Cardiología

Categoría profesional: Jefe de Servicio de Cardiología.

### Forma farmacéutica solicitada

Comprimidos recubiertos para administración por vía oral. Existen comercializados en España comprimidos recubiertos de 25 y de 50 mg de eplerenona.

Los comprimidos tienen como excipiente lactosa.

### Identificación del fármaco

Nombre comercial: Elecor®

Fabricante: **ALMIRALL PRODESFARMA**

Nombre comercial: Inspra®

Fabricante: **PFIZER, S.A.**

### Presentaciones:<sup>(1)</sup>

Presentaciones	Vía	CN.
ELECOR (25 MG 200 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULA) <sup>EC</sup>	Oral	6002001
ELECOR (25 MG 30 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULA)	Oral	6512319
ELECOR (50 MG 200 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULA) <sup>EC</sup>	Oral	6002018
ELECOR (50 MG 30 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULA)	Oral	6512357
INSPIRA (25 MG 200 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULA) <sup>EC</sup>	Oral	6000113
INSPIRA (25 MG 30 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULA)	Oral	6501818
INSPIRA (50 MG 200 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULA) <sup>EC</sup>	Oral	6000106
INSPIRA (50 MG 30 COMPRIMIDOS CUBIERTA PELICULA)	Oral	6501795

<sup>EC</sup> Envase clínico

### Indicación para la que se solicita

Para las aprobadas oficialmente en España (ver apartado “indicaciones”) y recogidas en las fichas técnicas de la eplerenona.

### Fecha de elaboración del informe

Abril 2006.

## 2. INTRODUCCIÓN FARMACOLÓGICA Y CLÍNICA

### – Breve descripción sobre el grupo farmacológico, mecanismo de acción, dosis y farmacocinética

Grupo terapéutico: C03DA. ANTAGONISTAS DE LA ALDOSTERONA.

#### Descripción farmacológica: <sup>(2-4)</sup>

La eplerenona, al igual que la espironolactona, se une a los receptores mineralocorticoides, impidiendo la unión de la aldosterona y antagonizando su acción. La aldosterona es una hormona clave en el sistema renina-angiotensina, está involucrada en la regulación de la tensión arterial y en la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.

#### Posología: <sup>(2,4)</sup>

La dosis de mantenimiento recomendada de eplerenona es de 50 mg una vez al día.

El tratamiento debe iniciarse con 25 mg una vez al día e incrementarse hasta la dosis óptima de 50 mg una vez al día, preferiblemente en 4 semanas, teniendo presente el nivel de potasio sérico (ver tabla 1). En general la terapia con eplerenona debe iniciarse en los 3-14 días posteriores a un infarto agudo de miocardio.

No debe iniciarse el tratamiento con eplerenona en aquellos pacientes con niveles séricos de potasio >5,0 mmol/L.

Se debe medir el potasio sérico antes de iniciar la terapia con eplerenona, en la primera semana y al mes del inicio de tratamiento o tras un ajuste de dosis. Posteriormente el potasio sérico se debe valorar periódicamente según la necesidad.

Potasio sérico (mmol/L)	Acción	Ajuste de dosis
< 5,0	Aumentar	De 25 mg cada dos días a 25 mg al día De 25 mg al día a 50 mg al día
5,0-5,4	Mantener	No ajustar
5,5-5,9	Disminuir	De 50 mg al día a 25 mg al día De 25 mg al día a 25 mg cada dos días De 25 mg cada dos días a suspender el tratamiento
≥ 6,0	Suspender*	Suspender

Tabla 1. Tabla de ajuste de dosis tras el inicio.

\*Después de suspender el tratamiento con eplerenona debido a un potasio sérico  $\geq 6,0$  mmol/L, se puede reiniciar el tratamiento con una dosis de 25 mg cada dos días siempre que los niveles de potasio hayan descendido por debajo de 5,0 mmol/L.

#### *Niños y adolescentes:*

No se ha establecido la seguridad y eficacia en la población pediátrica, por lo que no se recomienda su uso en este tipo de pacientes.

#### *Ancianos:*

No se requiere ningún ajuste de dosis inicial en pacientes ancianos. El riesgo de hipercalemia está aumentado en los ancianos debido al deterioro de la función renal relacionado con la edad,

especialmente en pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Se recomienda monitorización periódica del potasio sérico.

*Insuficiencia renal y/o hepática:*

- No se requiere ningún ajuste de dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal o hepática de leve a moderada. Se recomienda la monitorización periódica del potasio sérico en estos pacientes, especialmente en ancianos.
- Eplerenona no es dializable.

*Tratamiento concomitante:*

En caso de tratamiento concomitante con inhibidores leves a moderados del CYP3A4 (amiodarona, diltiazem y verapamilo) se debe empezar con una dosis de 25 mg al día. Las dosis no deben superar los 25 mg al día.

Farmacocinética: <sup>(2,5)</sup>

- *Absorción:* Se desconoce su biodisponibilidad absoluta. Las concentraciones máximas en plasma se alcanzan después de aproximadamente 2 horas. Tanto las concentraciones plasmáticas máximas (C<sub>máx</sub>) como el área bajo curva (AVC) son proporcionales a la dosis, para un rango de dosis de 10 a 100 mg. El estado estacionario alcanza en dos días.

La absorción no se ve afectada por los alimentos.

- *Distribución:* La unión de la eplerenona a proteínas plasmáticas es de un 50%. El volumen aparente de distribución en el estado estacionario está estimado en 50 ( $\pm 7$ )L.

- *Metabolismo:* El metabolismo de la eplerenona está mediado en su mayor parte por el CYP3A4 (ver apartado de interacciones). No se han identificado metabolitos activos en el plasma humano.

- *Eliminación:* La vida media de eliminación de la eplerenona es aproximadamente de 3 a 5 horas. El aclaramiento plasmático aparente es de aproximadamente 10L/hr.

Farmacocinética en situaciones especiales:

- *Insuficiencia renal:*

- Se evaluó la farmacocinética de eplerenona en pacientes con Insuficiencia Renal y en pacientes en hemodiálisis. Comparando con los sujetos control, el AUC y la C<sub>máx</sub> en el estado estacionario se incrementaron en un 38% y un 24% respectivamente en los pacientes con insuficiencia renal grave y se disminuyeron en un 26% y un 3%, en los pacientes en hemodiálisis.
- No se ha observado ninguna correlación entre el aclaramiento de creatinina y los niveles plasmáticos de eplerenona.
- La eplerenona no se elimina por hemodiálisis.

- *Insuficiencia hepática:*

- Insuficiencia hepática moderada → . La C<sub>máx</sub> y el AUC están aumentadas en aproximadamente un 3,6% y un 42% respectivamente en pacientes con insuficiencia renal moderada.
- Insuficiencia hepática grave → No se ha investigado la administración de eplerenona en este grupo de pacientes por lo que su uso está contraindicado (ver contraindicaciones).

- *Ancianos*: En comparación con los adultos jóvenes, en los sujetos de más de 65 años la  $C_{\max}$  y el AUC están aumentadas en aproximadamente un 22% y un 45% respectivamente. Aunque no es necesario un ajuste inicial de la dosis se recomienda monitorizar periódicamente los niveles de potasio sérico fundamentalmente en pacientes con insuficiencia hepática o renal avanzada.

- *Sexo*: No hay diferencias clínicamente relevantes entre hombres y mujeres.

- *Raza*: En el estado estacionario, la  $C_{\max}$  y el AUC fueron un 19% y un 26% más bajo en los sujetos de raza negra.

### **– Definición de los objetivos de tratamiento y variables de evaluación de respuesta empleadas en la investigación clínica**

#### Aspectos clínicos: <sup>(2-4,6)</sup>

Eplerenona presenta una selectividad relativa para unirse a los receptores mineralocorticoides humanos recombinantes frente a los receptores glucocorticoides, androgénicos y de progesterona.

La eplerenona se une a los receptores mineralocorticoides, impidiendo la unión de la aldosterona, la cual está involucrada en la regulación de la tensión arterial y de la fisiopatología de la enfermedad cardiovascular.

Eplerenona ha demostrado producir aumentos sostenidos en la renina plasmática y la aldosterona sérica, debido a la inhibición de la regulación mediante retroalimentación negativa de la aldosterona sobre la secreción de renina. Los consiguientes aumentos en la actividad de la renina plasmática y los niveles circulantes de aldosterona no superan los efectos de la eplerenona.

Su mecanismo de acción y su estructura son similares a la espironolactona. Aunque la eplerenona es 20 veces menos potente que la espironolactona respecto a los receptores mineralocorticoides su especificidad es 100 veces mayor frente a los receptores de la aldosterona.

#### Indicaciones:

##### ➤ ESPAÑA

Eplerenona está indicada en España, 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 de insuficiencia cardiaca después de un infarto de miocardio reciente. <sup>(2)</sup>

##### ➤ FDA:

- Mejorar la supervivencia en pacientes estables con disfunción sistólica ventricular izquierda ( $FEVI \leq 40\%$ ) y evidencia clínica de insuficiencia cardiaca congestiva después de infarto agudo de miocardio <sup>(5)</sup>.

- Tratamiento de la hipertensión, empleado solo o asociado a otros agentes antihipertensivos. <sup>(7)</sup>

Contraindicaciones: <sup>(2)</sup>

- Hipersensibilidad a eplerenona o a cualquiera de sus excipientes.
- Potasio sérico >5,0 mmol/L al inicio del tratamiento.
- Insuficiencia hepática grave.
- Insuficiencia renal moderada a grave (aclaramiento de creatinina < 50 mL/min).
- Tratamiento con diuréticos ahorradores de potasio, suplementos de potasio o con inhibidores potentes del citocromo CYP3A4 (por ejemplo itraconazol, ketoconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina y nefazodona).

Advertencias y precauciones especiales de empleo: <sup>(2,3)</sup>

*Hiperpotasemia:* Eplerenona puede producir hiperpotasemia, por lo que se recomienda monitorizar los niveles de potasio sérico tanto al inicio del tratamiento como ante cualquier cambio de dosis.

Muchos de los fármacos que se emplean en IC pueden alterar el potasio plasmático: <sup>(8)</sup>

- Pueden producir **hipopotasemia:** diuréticos como diuréticos del asa y tiazidas.
- Pueden producir **hiperpotasemia:** Betabloqueantes, IECA, ARA-II, digoxina, heparina, antagonistas de la aldosterona.

Se recomienda la monitorización periódica en pacientes con riesgo de desarrollar hiperpotasemia, tales como pacientes con insuficiencia renal y pacientes diabéticos.

*Deterioro de la función renal:* Se deben medir regularmente los niveles de potasio en los pacientes con la función renal deteriorada, incluyendo la microalbuminuria diabética, ya que el riesgo de hipercalemia aumenta con la disminución de la función renal.

*Deterioro de la función hepática:* Se deben monitorizar los niveles de electrolitos en los pacientes con insuficiencia hepática de leve a moderada. Esta contraindicado el uso de eplerenona en pacientes con insuficiencia hepática grave.

*Inductores del enzima CYP3A4:* No se recomienda la administración conjunta de eplerenona con inductores potentes del CYP3A4. Durante el tratamiento con eplerenona, se debe evitar la administración de litio, tacrólimus y ciclosporina.

*Embarazo y lactancia:*

- No se dispone de datos clínicos de eplerenona en mujeres embarazadas. Aunque los estudios en animales no indican que se produzcan efectos embriotóxicos o teratógenos, se debe prescribir con precaución.
- Se desconoce si se excreta por leche materna después de su administración oral. Los datos preclínicos muestran que eplerenona y/o sus metabolitos están presentes en la leche materna de las ratas. Debido al desconocimiento de los efectos adversos potenciales en el lactante esta contraindicada su administración durante la lactancia.

*Lactosa:* Los comprimidos contienen lactosa por lo que no se deben administrar a pacientes con problemas hereditarios de intolerancia a la galactosa, deficiencias de lactasa de Lapp o mala absorción de glucosa-galactosa.

### Tratamiento estándar actual

En pacientes con infarto agudo de miocardio reciente y manifestaciones de insuficiencia cardiaca o disfunción ventricular izquierda, el tratamiento con ciertos IECAs asociados a diuréticos del asa o tiazídicos, en caso de disnea o edemas periféricos, reduce la mortalidad. En caso de intolerancia a los IECAs, otra de las alternativas posibles es el uso de los ARA-II.

Una vez que se ha estabilizado la insuficiencia cardiaca con el IECA y el diurético, se pueden asociar ciertos betabloqueantes (bisoprolol, carvedilol, metoprolol) que disminuyen la mortalidad y el riesgo de agravamiento.

En ocasiones aparece una disnea invalidante que requiere la adición de espironolactona, un antagonista de la aldosterona<sup>(9)</sup>.

Las sociedades norteamericanas de cardiólogos (AHA/ACC) recomiendan para los pacientes post-STEMI (pacientes que han sufrido un ataque al corazón con daño del músculo cardiaco manifestado electrocardiográficamente por un aumento del segmento ST) un antagonista de la aldosterona, sin especificar cual<sup>(10)</sup>.

### 3. EFICACIA CLÍNICA

#### Evaluación de la eficacia:

La eficacia de la eplerenona se evaluó en el ensayo clínico EPHEBUS<sup>(11,12)</sup>, ensayo clínico multicéntrico aleatorizado y doble ciego, en el que participaron 6.642 pacientes con infarto de miocardio reciente (3-14 días) acompañado de insuficiencia cardiaca y disfunción ventricular izquierda (fracción de eyección menor del 40%). El estudio contaba con dos ramas de tratamiento.

- a) 3.313 pacientes tratados con una dosis inicial de 25 mg de eplerenona que en aquellos casos en que fue necesario se aumento, a las cuatro semanas, hasta una dosis máxima de 50 mg/día, junto con la terapia estándar.
- b) Grupo tratado con placebo (3.319 pacientes) junto con la terapia estándar.

Los tratamientos de ambos grupos del estudio (eplerenona y placebo) fueron acompañados de un adecuado y óptimo tratamiento médico, el cual incluía IECAs, ARA-II, diuréticos y betabloqueantes, así como de una adecuada terapia de reperfusión.

Los criterios más importantes de exclusión fueron el uso de diuréticos ahorradores de potasio, una concentración de creatinina en suero > 2,5 mg/dl o potasemia > 5 mmol/L.

Los resultados del estudio tras un periodo de seguimiento a los 30 días y a los 16 meses fueron:

<b>RESULTADOS A LOS 16 MESES</b>					
<i>Referencia: EPHEBUS (Pitt B 2003)</i>					
<i>Variable evaluada en el estudio ( a los 16 meses)</i>	<b>Eplerenona N =3319</b>	<b>Placebo N =3313</b>	<b>RAR(IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT</b>
<b>Resultados principales:</b>					
-Muerte por cualquier causa	478 (14,4%)	554(16,7%)	2,3%(0,6 a 4,1)	0,008	44 (25-167)
-Muerte por causas cardiovasculares u hospitaliz. por eventos cardiovasculares	885 (26,7%)	993(30,0%)	3,3% (1,1 a 5,5)	0,002	31 (19-91)
<b>Resultados secundarios de interés:</b>					
-Muerte por cualquier causa u hospitalización	1730(52,1%)	1829(55,2%)	3,1% (0,7 a -5,5)	0,02	33 (19-143)
-Muerte por causas cardiovasculares	407(12,3%)	483(14,6%)	2,3% (0,7 a 4,0)	0,005	44 (26-143)
-Hospitalización por eventos cardiovasculares	606(18,3%)	649(19,6%)	1,3 % (-0,6 a +3,2)	ns	No aplicable
<b>Resultados por subgrupos</b> ( <i>Resultados extraídos de informe CEDER de FDA y Rev Prescrire Dic 2005</i> )					
Mortalidad todas la causas					
EDAD					
-Edad menor de 75 años	277/2390(11,6%)	315/2236(14,1%)	3,5% (0,6-4,6)	s	41 (3-167)
-Edad igual o >75 años	121/451(26,8%)	137/523(26,3%)	0,4% (-6,0 a +5,1)	ns	No aplicable
OTROS					
-Pacientes no hipertensos	14%	14%	0 %	ns	No aplicable
-Pac. diabéticos sin IC (28 d)	16%	15%	-1%	ns?	No aplicable
-Pac con I renal (CICr <030)	42%	42%	0%	ns	No aplicable
(*) IC 95 % y el NNT se exponen en la tabla sólo si p<0,05					

<b>RESULTADOS A LOS 30 días</b>					
<i>Referencia: EPHEBUS (Pitt B 2005)</i>					
<i>Variable evaluada en el estudio ( a los 30 días)</i>	<b>Eplerenona N =3319</b>	<b>Placebo N =3313</b>	<b>RAR (IC 95%)</b>	<b>p</b>	<b>NNT</b>
<b>Resultados principales:</b>					
-Muerte por cualquier causa	107 (3,2%)	153 (4,6%)	1,4% (0,5 a 2,3)	0,004	72 (44-201)
-Muerte por causas cardiovasculares u hospitaliz. por eventos cardiovasculares	287(8,0%)	329 (9,9%)	1,9% (0,5 a 3,3)	0,002	54 (31-201)

Aunque el ensayo clínico EPHEBUS pone de manifiesto una reducción de la mortalidad y de la hospitalización en el grupo tratado con eplerenona frente al tratado con placebo, el comparador adecuado en el ensayo clínico, en lugar de placebo, debería haber sido la espironolactona cuya eficacia había sido ya puesta de manifiesto en el ensayo RALES<sup>(13)</sup>. Los pacientes incluidos en el ensayo RALES presentaban fallo cardiaco severo (NYHA III y IV) y el 55% de las IC eran de causa isquémica. La tasa de mortalidad por cualquier causa en el grupo tratado con espironolactona fue del 35% frente al 46% en el grupo tratado con placebo; aunque las tasas de mortalidad son muy superiores a las encontradas con eplerenona en el estudio EPHEBUS (14,4% con eplerenona y 16,7% con placebo) esto se podría explicar por los distintos tipos de criterios de inclusión y características del estudio (tabla 2).

Características de la población	RALES (Espironolactona)	EPHESUS (Eplerenona)
Criterios de Inclusión	Fallo cardíaco clase IV NYHA en los 6 meses anteriores al ensayo ó <b>clase III ó IV</b> en el momento del ensayo. Para el 55% del grupo espironolactona la causa del fallo cardíaco se definió como isquemia	Disfunción Ventrículo izdo 3-14 días después de IAM. <b>Sin clasificación NYHA</b> establecida. 45% de pacientes presentaban terapia revascularización. Necesaria evidencia de fallo cardíaco excepto diabéticos.
% de pacientes con diabetes	-	32%
Edad	64 ± 12 años	64 ± 11 años
% Pacientes en tto. con Beta-bloqueantes	Aprox. 11 %	Aprox. 75 %
% Pacientes con IECAs	Aprox. 95 %	Aprox. 86 %
% Pacientes en hot. con aspirina	Aprox. 36 %	Aprox. 88 %
% Pacientes en hot. con estatinas	-	47 %
% Pacientes en hot. con diuréticos	100 %	Aprox. 60 %
Nivel medio de FEVI	25,6 ± 6,7	33,0 ± 6,0
Mortalidad anual en pacientes en hot. con placebo	25 %	13,6 %

**Tabla 2. Diferencias entre el estudio EPHESUS y el estudio RALES.**

En el estudio RALES se incluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca (IC) severa por Infarto de miocardio y más del 50% de los pacientes tenían IC por causas isquémicas. Entre los criterios de inclusión está la angina inestable, pero no la angina estable ni el infarto.

Debido a las diferentes características del ensayo RALES y el estudio EPHESUS no resulta conveniente realizar una comparación directa entre ambos trabajos; pese a ello es necesario mencionar que los resultados de la espironolactona frente a placebo (NNT=9) fueron superiores a los obtenidos con la eplerenona en el estudio EPHESUS (NNT = 44).

#### 4. SEGURIDAD

##### Evaluación de la seguridad:

La incidencia global de efectos adversos durante el estudio EPHESUS fue muy alta, siendo del 79,5% en el grupo tratado con placebo y del 78,9% en el tratado con eplerenona.

Entre los efectos adversos hay que destacar:

- Hiperpotasemia → el 5,5% de los pacientes en tratamiento con eplerenona presentaron hiperpotasemia (> 6,0 mmol/L) frente a un 3,9% en el grupo placebo (p=0,002), siendo motivo de hospitalización en 15 de estos pacientes (12 con eplerenona y 3 con placebo). La incidencia de hiperpotasemia estaba directamente relacionada con el aclaramiento de creatinina.  
En los datos de un estudio publicado por Juurlink y col. se refleja el incremento en las tasas de hospitalización y mortalidad debidos a hiperpotasemia asociada a un incremento del uso de espironolactona y a su utilización en pacientes con factores de riesgo, acompañado de un insuficiente seguimiento y de una mala utilización del fármaco, tras la publicación del ensayo RALES<sup>(14,15)</sup>.
- La incidencia de ginecomastia, impotencia o mastalgia fue similar al placebo. A pesar de ello hay que destacar que la mediana de seguimiento de los pacientes fue de 495 días, cuando la mediana de aparición de ginecomastia con espironolactona (estudio RALES) fue de 677 días.
- Molestias gastrointestinales (19,9% con eplerenona y 17,7% con placebo, p=0,02).



- d) Incrementos en la concentración sérica de creatinina de 0,02 mg/dL en el grupo placebo y de 0,06 mg/dL en el grupo de la eplerenona ( $p < 0,001$ ).

Interacciones: <sup>(2)</sup>

Eplerenona presenta importantes interacciones de relevancia clínica

a. Interacciones farmacodinámicas:

- ❖ *Diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio:* No se recomienda la administración simultánea de eplerenona con diuréticos ahorradores de potasio y suplementos de potasio debido al riesgo de hipercalcemia.
- ❖ *Ciclosporina y tacrólimus:* la ciclosporina y el tacrólimus pueden dar lugar a una insuficiencia renal y a un aumento del riesgo de hipercalcemia.
- ❖ *Litio:* Se ha descrito toxicidad por litio en pacientes que tomaban litio de forma concomitante con diuréticos y IECA.
- ❖ *Trimetoprim, IECAs y antagonistas de los receptores de angiotensina II (ARA II):* la administración conjunta de eplerenona con estos fármacos puede incrementar el riesgo de hipercalcemia.
- ❖ *Bloqueantes  $\alpha$ -1, antidepresivos tricíclicos, neurolépticos, amifostina y baclofeno:* La administración conjunta de estos medicamentos con eplerenona puede aumentar potencialmente el efecto antihipertensivo y el riesgo de hipotensión postural.
- ❖ *Glucocorticoides, tetracosáctida:* la administración conjunta de estos medicamentos con eplerenona puede disminuir potencialmente el efecto antihipertensivo.

b. Interacciones farmacocinéticas:

❖ *Inhibidores del CYP3A4*

La administración conjunta de eplerenona con inhibidores **potentes** del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, ritonavir, nelfinavir, claritromicina, telitromicina...) de fármacos puede dar lugar a interacciones farmacocinéticas significativas por lo que esta contraindicado su uso concomitante.

En el caso de la coadministración con inhibidores **leves o moderados** del CYP3A4 (eritromicina, saquinavir, amiodarona, diltiazem, verapamilo, fluconazol, etc.) no se recomienda superar la dosis de eplerenona de 25 mg/día.

- ❖ *Inductores metabólicos del CYP3A4 (rifampicina, carbamacepina, fenitoína, fenobarbital, hierba de San Juan):* no se recomienda su uso concomitante debido al riesgo de descenso de eficacia de eplerenona.
- ❖ *Digoxina:* eplerenona aumenta la biodisponibilidad de la digoxina en un 16%. Se debe tener precaución cuando se dosifica la digoxina cerca del límite superior del rango terapéutico..

## 5. COSTE

### Evaluación económica:

Se ha calculado el coste por tratamiento considerando el número de comprimidos necesarios para la totalidad de los días de tratamiento y se ha comparado con el coste de los tratamiento de referencia. Para determinar el precio de cada comprimido se ha tenido en cuenta el PVL de los envases clínicos.

COMPARACION DE COSTES DE EPLERENONA FRENTE A ESIPIRONOLACTONA		
	EPLERENONA	ESPIRONOLACTONA
PVL (unidad)	2,08 €	0,06-0,19 €
Pauta habitual	50 mg/día	25-100 mg/día
Coste tratamiento/día	2,08 €	0,06-0,19 €
Coste tratamiento/año	<b>759,2 €</b>	<b>21,9-69,3 €</b>
Coste incremental por año respecto a la terapia de referencia	<b>737,3 – 689,9 €</b>	Tratamiento de referencia

Todos los precios están calculados respecto al PVL.

COSTE EFICACIA INCREMENTAL (CEI)						
Variables binarias						
REFERENCIA	Tipo de resultado	Variable evaluada	Medicamento con el que se compara	NNT (IC 95%)	Coste incremental (16 meses)	CEI (IC95%)
Pitt B, Remmen W, Zannad F, et al. <b>Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infraction.</b> N Engl J Med 2003; 348:1309-21.	Principal	Muerte por cualquier causa en seguimiento de 16 meses	Placebo	44 (25 – 167)	(A-B): (737,3-0)*16/12= 983,06  (A-B): (689,9-0)*16/12= 919,86	(A-B)*NNT  43.254 € (24.576 - 164.171€)  <b>30.355 €</b> (17.247 - 15.213€)

Basándose en los datos publicados en el estudio EPHESES, por cada paciente adicional vivo a los 16 meses, se estima un coste adicional de 43.254 - 30.355 € (aumento respecto al tratamiento de base, no respecto a espironolactona).

Aunque existen estudios <sup>(16)</sup> que demuestran el coste / beneficio de eplerenona frente a placebo, no se ha publicado ningún estudio en que se compare el fármaco a estudio con espironolactona.

## 6. VALORACIÓN

### -Eficacia ( ) :

- En el estudio EPHESES (eplerenona frente a placebo) ha quedado demostrada la eficacia de la eplerenona en la reducción de la mortalidad total, frecuencia de muerte por causa cardiovascular u hospitalización por causa cardiovascular reducir la mortalidad en pacientes con disfunción del ventrículo izquierdo post-infarto de miocardio con

Insuficiencia cardiaca, con una reducción absoluta del riesgo del 2,3 % en la comparación de eplerenona frente a placebo.

- El principal problema que nos encontramos a la hora de valorar la eficacia terapéutica de la eplerenona es que no existen ningún estudio comparativo con espironolactona; aunque se ha publicado un estudio similar al de la eplerenona con placebo, de espironolactona con placebo, los resultados de ambos trabajos no son comparables al tratarse de grupos de población muy distintos.
- A pesar de las diferencias entre los dos estudios comparativos de eplerenona y espironolactona frente a placebo, que impiden una comparación directa entre ambos fármacos, la espironolactona (NNT=9) demostró ser más eficaz que la eplerenona (NNT=44).

Desconocemos el motivo de que en el ensayo clínico EPHEUS el fármaco control sea placebo y no espironolactona, cuya eficacia ya había sido demostrada en el estudio RALES.

#### **-Seguridad:**

- Los principales efectos adversos de la eplerenona están directamente relacionados con su mecanismo de acción, siendo el más frecuente la hiperpotasemia (5,5%) que aparece en mayor medida que con espironolactona (1%) en el estudio RALES. Es necesario un control estricto de la función renal y de los niveles séricos de potasio.
- El alto índice de aparición de hiperpotasemia hace necesario vigilar estrechamente la función renal y los niveles de potasio.
- Se metaboliza a nivel del CYP3A4 lo que la hace susceptible de interaccionar con una amplia gama de medicamentos.
- La incidencia de ginecomastia, impotencia o mastalgia fue similar al placebo. A pesar de ello hay que destacar que la mediana de seguimiento de los pacientes fue de 495 días, cuando la mediana de aparición de ginecomastia con espironolactona en el estudio RALES fue de 677 días.

#### **-Coste:**

- El tratamiento con eplerenona supone un coste incremental por año frente al tratamiento de referencia (espironolactona) de entre 737 – 690 €.

#### **CONCLUSIONES:**

- A pesar de que su eficacia ha sido comparada frente a placebo y no frente a espironolactona, la eplerenona ha demostrado su eficacia en la disminución de la mortalidad en pacientes postinfartados con disfunción ventricular izquierda e insuficiencia cardiaca.
- Es un fármaco de margen terapéutico estrecho con un gran número de interacciones potenciales y de efectos adversos,.
- Eplerenona presenta una mayor especificidad que espironolactona sobre los receptores mineralocorticoides. En el estudio EPHEUS no se observaron diferencias significativas, en la aparición de ginecomastia impotencia o mastalgia, entre placebo y eplerenona. La aparición de mastalgia, ginecomastia y amenorrea en pacientes tratados con espironolactona es frecuente, presentándose en entre el 10 y el 25% <sup>(18)</sup> de los pacientes.
- La espironolactona tiene un mayor número de indicaciones aprobadas <sup>(18)</sup>.

Al carecer de comparación directa entre eplerenona y espironolactona, parece razonable limitar el uso de eplerenona a las indicaciones y posología estudiados en el estudio EPHEUS. Queda por aclarar si la superioridad demostrada por espironolactona en el estudio RALES respecto a eplerenona en EPHEUS se mantendría en un estudio comparativo directo de ambos fármacos.

En términos de seguridad, eplerenona produce menos ginecomastia por ser más específico, pero también parece que causa más hiperpotasemia. Sustituir espironolactona por eplerenona para disminuir la incidencia de ginecomastia supondría un elevado coste que, junto con el hecho de que espironolactona tenga más indicaciones de uso aprobadas, no justificaría dicha sustitución.

Aunque, según el solicitante, eplerenona estaría disponible a coste cero para el hospital, el impacto económico en el área sería importante.

Eplerenona podría ser una alternativa útil en aquellos pacientes que no toleren espironolactona.

## 7. BIBLIOGRAFÍA

1. Eplerenona. Portal de farmacia. Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos. [www.portalfarma.com](http://www.portalfarma.com) (Abril 2006)
2. Ficha técnica Eplerenona: Elecor®, Inspra®. AEMPS. Ministerio de Sanidad y Consumo. [www.sinaem.agemed.es](http://www.sinaem.agemed.es). Fecha de acceso 30/03/2006.
3. Struthers AD, MacDonald TM. Review of aldosterone- and angiotensin II-induced target organ damage and prevention. *Cardiovasc Res.* 2004;61:663-670.
4. McMahon E.G. Eplerenone, a new selective aldosterone blocker. *Current Pharmaceutical Design*, 2003, 9, 1065-1075.
5. Informe de la FDA sobre INSPRA. Disponible en [ <http://www.fda.gov> ]
6. Eplerenone. UK Medicines Information Service NHS. New medicines profiles, Dic 2004. Disponible en [ [http://www.ukmi.nhs.uk/Med\\_info/profile.asp](http://www.ukmi.nhs.uk/Med_info/profile.asp) ]
7. Informe de la FDA sobre INSPRA. Modificación de las Indicaciones. Disponible en [ [http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21437se1-002\\_inspra\\_lbl.pdf](http://www.fda.gov/cder/foi/label/2003/21437se1-002_inspra_lbl.pdf) ].
8. Informe de evaluación de Eplerenona. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Galdakao. Disponible en [ <http://www.genesis-sefh.net/informeselaborados/informeshospitales/index.html> ]. Fecha de acceso 02/04/2006.
9. Ficha de Novedad terapéutica: Eplerenona. Consejería de Salud. Disponible en [ [www.easp.es](http://www.easp.es) ]
10. Antman et al., ACC/AHA Guidelines for the Management of Patients With ST-Elevation Myocardial Infarction—Executive Summary *J Am Coll Cardiol* 2004;44:671-719
11. Pitt B, Remmen W, Zannad F, et al. Eplerenone, a selective aldosterone blocker, in patients with left ventricular dysfunction after myocardial infarction. *N Engl J Med* 2003; 348:1309-21.
12. Pitt B, White H, Nicolau J et al. Eplerenone, mortality 30 days after randomization following acute myocardial infarction in patients with left ventricular systolic dysfunction and heart failure. *JACC* 2005; 46 (3):425-31.
13. Pitt B, Zannad F, Remme WJ, et al. The effect of spirinolactone on morbidity and mortality in patient with severe heart failure. *N Engl J Med* 1999 Sep 2; 341 (10): 709-17.
14. Informe de Evaluación de la eplerenona. Hospital Universitario Reina Sofía. Disponible en [http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs/MEDI\\_WEB/farmacia\\_comisi](http://www.juntadeandalucia.es/servicioandaluzdesalud/hrs/MEDI_WEB/farmacia_comisi)

- [on/informes/eplerenona.pdf](#) . Fecha de acceso: 15-04-06.
15. 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.
  16. Informe de evaluación de Eplerenona. Comité de evaluación de nuevos medicamentos de Euskadi. Disponible en [http://www.osanet.euskadi.net/r85-6733/es/contenidos/informacion/innovaciones\\_terap/es\\_1221/adjuntos/informe\\_ficha\\_107\\_b.pdf](http://www.osanet.euskadi.net/r85-6733/es/contenidos/informacion/innovaciones_terap/es_1221/adjuntos/informe_ficha_107_b.pdf) Fecha de acceso 02/04/2006.
  17. Weintraub W.S, Zhang Z., Mahoney E.M, Kolm P., Spertus J.A, Caro J., Ishak J., Goldberg, Tooley J., Willke R. and Pitt B. Cost-effectiveness of eplerenone compared with placebo in patients with myocardial infarction complicated by left ventricular dysfunction and heart failure. Circulation. 2005 Mar 8;111:1106-13
  18. Ficha técnica Espironolactona. AEMPS. Ministerio de Sanidad y Consumo. [www.sinaem.agemed.es](http://www.sinaem.agemed.es). Fecha de acceso 20/04/2006.

**Realizado por:**  
Servicio de Farmacia  
Hospital Ramon y Cajal

**Fecha: Abril 2006**