

Boletín de

evaluación farmacoterapéutica
de nuevos medicamentos

Nº 1 | Año 2012

Centro de Información Farmacoterapéutica

Dronedarona

Principio activo	Dronedarona
Nombre comercial	Multaq®
Presentación/ PVP	400 mg, 60 comprimidos recubiertos / 104,90 €
Grupo terapéutico ATC	C01BD. Clase III. ANTIARRÍTMICOS
Laboratorio fabricante	Sanofi-Aventis
Fecha de autorización	Diciembre de 2009
Condición de dispensación	Receta médica. Diagnóstico hospitalario Aportación reducida. CPD (visado de inspección)
Evaluación	POCA O NULA MEJORA TERAPÉUTICA El nuevo medicamento no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otras alternativas para la enfermedad en que está indicado.
Fecha de evaluación	Marzo de 2012

1. Descripción¹

La dronedarona (DRO) es un agente antiarrítmico indicado para evitar recurrencias en pacientes con fibrilaciones auriculares.

Por sus propiedades electrofisiológicas, tiene características de las cuatro clases de Vaughan-Williams: bloqueo de sodio (Ib), de calcio (IV), antagonismo no competitivo de las actividades adrenérgicas (clase II) y bloqueo multicanal de potasio (clase III), clase esta última donde se encuentra clasificado junto con la amiodarona.

La dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día. Con alimentos, la absorción es de un 70%, ya que incrementan su biodisponibilidad dos o cuatro veces. A pesar de la alta absorción con alimentos, el efecto metabólico presistémico hace que tenga baja

biodisponibilidad (15% del total). La concentración plasmática máxima se consigue en 3-6 horas, y el estado estacionario después de dosis repetidas aparece a los 4-8 días. Tiene alta unión a proteínas plasmáticas (99,7%) de manera no saturable, especialmente a la albúmina. El metabolismo es amplio, principalmente por el CYP3A4. La eliminación es, principalmente, por heces, en forma de metabolitos inactivos. La semivida de eliminación terminal es de aproximadamente 24 horas y la eliminación completa después de discontinuar el tratamiento es de dos semanas.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron de tipo gastrointestinal: diarrea, náusea y vómito.

2. Indicación autorizada¹

La dronedarona está indicada para el mantenimiento del ritmo sinusal después de cardioversión efectiva en pacientes adultos y clínicamente estables con fibrilación auricular (FA) paroxística o persistente.

Por su perfil de seguridad, la dronedarona debe prescribirse solamente cuando las otras opciones alternativas de tratamiento hayan sido consideradas.

La dronedarona no debe prescribirse a pacientes con disfunción sistólica ventricular izquierda ni a pacientes con episodios actuales o anteriores de insuficiencia cardíaca.

>>>DRO no deberá prescribirse a pacientes con FA permanente, pacientes con ICC, disfunción ventricular o a aquellos en que otra alternativa no haya sido considerada

3. Posología y forma de administración¹

Dosis recomendada: 400 mg dos veces al día. Debe tomarse un comprimido con la primera comida del día (desayuno) y otro con la cena. No tomar zumo de pomelo junto con dronedarona.

En caso de olvidar una dosis, el paciente tomará la siguiente en su horario habitual, y no doblará la dosis.

El tratamiento con antiarrítmico de clase I o III (tales como flecainida, propafenona, sotalol, amiodarona) deberá discontinuarse antes de iniciar el tratamiento con dronedarona.

Debido a la larga vida media de la amiodarona, su cambio por dronedarona se hará con precaución y bajo la supervisión de un especialista. La información del cambio es escasa.

> Pacientes de edad avanzada

La eficacia y la seguridad en pacientes de edad avanzada sin otras enfermedades cardiovasculares fueron comparables a las de un paciente adulto. Se tendrá precaución en pacientes con edad $\geq$ 75 años que presenten otras comorbilidades.

> Población pediátrica

No está establecida eficacia y seguridad en $<$ 18 años.

> Poblaciones especiales

- Insuficiencia hepática (IH): contraindicado en IH grave, por ausencia de datos. No se precisa ajuste de dosis en IH leve o moderada.
- Insuficiencia renal (IR): contraindicada en IR grave, aclaración de creatinina (CrCl) $<$ 30 ml/min. No es necesario ajuste de dosis en otros pacientes con IR.
- Niños y adolescentes: no está recomendada en menores de 18 años por ausencia de datos de eficacia/seguridad.
- Embarazo y lactancia: no se recomienda dronedarona durante el embarazo o en mujeres con posibilidad de quedar embarazadas que no estén utilizando un método anticonceptivo. Sobre la lactancia no hay datos de si la dronedarona se excreta en la leche materna, por lo que no se pueden excluir riesgos para el lactante.

>>>El tratamiento deberá ser iniciado y monitorizado bajo la supervisión de un especialista

4. Datos de eficacia en los ensayos clínicos realizados

4.1. Introducción²

La FA es la arritmia más frecuente, y viene motivada por diferentes patologías de base. En la FA se produce una activación desorganizada auricular, con lo cual fracasa la coordinación en la sístole; esto hace que el llenado ventricular sea ineficiente. El ritmo auricular puede llegar a tener una frecuencia de 160 a 180 latidos por minuto (lpm). En el ECG de superficie se muestran intervalos R-R "absolutamente" irregulares.

Su prevalencia aumenta con la edad.

Atendiendo a la presentación clínica, la FA se clasifica en: aguda o diagnóstico reciente, paroxística, persistente y permanente. En la FA permanente la cardioversión ya no es eficaz; en las otras puede haber remisión espontánea o por cardioversión.

La mayoría de las veces, la FA es asintomática, detectándose con frecuencia por sus complicaciones, como son el ictus o la insuficiencia cardíaca.

Para su tratamiento, se podrán controlar el ritmo o la frecuencia.

En caso de control de ritmo, será necesario hacer primero una cardioversión (si ésta no ocurre espontáneamente) por medio de antiarrítmicos o mediante cardioversión (choque eléctrico) para volver al ritmo sinusal.

Una vez resuelta la FA, para mantener el ritmo sinusal podrá utilizarse un antiarrítmico para retrasar las recaídas, algo que sucede con frecuencia tras la cardioversión. La elección del antiarrítmico para la prevención de recurrencias vendrá dada "por la patología de base" de la FA.

Paciente "con cardiopatía mínima o ausente": el tratamiento antiarrítmico inicial será con flecainida, propafenona o sotalol, dejando la amiodarona como último recurso.

Paciente "con cardiopatía subyacente":

- Si hay HTA sin hipertrofia ventrículo izquierdo (HVI): flecainida, propafenona o sotalol, dejando la amiodarona como último recurso.
- Si hay HTA con HVI: amiodarona.
- Si hay enfermedad arterial coronaria (EAC): sotalol o amiodarona.

- Si hay ICC sistólica o diastólica: amiodarona.

Nota: omitimos DRO de la guía de tratamiento, ya que es el medicamento que estamos evaluando.

4.2. Estudio ATHENA^{3,4}

Estudio prospectivo, aleatorizado (1:1), doble ciego, paralelo, controlado con placebo, grupos paralelos, multinacional y multicéntrico.

Se comparan 400 mg de DRO dos veces al día frente a placebo durante un mínimo de 12 meses en pacientes con FA paroxística, persistente o flúter auricular (AFL).

4.2.1 Pacientes

Inclusión

Pacientes de alto riesgo. Fueron seleccionados si cumplían alguno de los siguientes criterios:

1. 75 años, con o sin factores de riesgo adicionales.
2. $\geq$ 70 años, si presentaban uno o más de los siguientes factores de riesgo: HTA (tratados al menos con dos fármacos antihipertensivos de clase diferente), DM, ACV, AIT, embolia sistémica, diámetro de la aurícula izquierda mayor o igual a 50 mm por ecocardiograma en modo M, fracción de eyección de ventrículo izquierdo inferior a 0,40 por D-electrocardiograma. Además, un ECG realizado en los últimos 12 meses tenía que mostrar que el paciente estuvo o está en FA/AFL y un segundo ECG en los últimos seis meses que muestre que el paciente estuvo o está en ritmo sinusal (RS).

Exclusión

Fueron excluidos para participar en el estudio ATHENA aquellos que tenían una de las siguientes afecciones: FA permanente, situación hemodinámica inestable (ej.: hasta hace poco, una IC descompensada), insuficiencia cardíaca congestiva NYHA clase IV, cirugía mayor no cardíaca planeada o cardíaca, miocarditis aguda,

bradicardia < 50 latidos por minuto y/o intervalo PR > 0,28 segundos, pacientes que necesitan medicación concomitante que está prohibida dentro del ATHENA (es decir, otros fármacos antiarrítmicos de Vaughan-Williams de clases I y III).

Los pacientes podían ser incluidos en el estudio siempre que la conversión a “ritmo sinusal” fuese espontánea o después de una cardioversión electrónica o farmacológica. Los pacientes también podían ser incluidos mientras se encontraban en una AF/AFL si eran sometidos a una cardioversión exitosa después de anticoagulación adecuada.

4.2.2 Estratificación y seguimiento

Se estratificó por centro y por presencia o ausencia de FA/FLA en el momento de la aleatorización. Desde la aleatorización, los pacientes fueron seguidos un mínimo de 12 meses (rango 12-30 meses).

4.2.3 Variable principal

La variable primaria del estudio fue compuesta; combinación de primera hospitalización por causas cardiovasculares o muerte por cualquier causa durante el período de estudio, el primero que ocurriese.

Cualquier hospitalización se clasificó en función de la causa, dividiéndose en cardiovasculares y no cardiovasculares.

Las muertes se clasificaron en cuatro categorías: muerte cardíaca (arritmia), muerte cardíaca (no arrítmica), muerte vascular (no cardíaca) y muerte no cardiovascular.

4.2.4 Tamaño de la muestra y análisis estadístico

Se supuso una disminución global de riesgo en la variable principal de un 15% en un año. Se prevé un seguimiento mínimo de un año y máximo de 2,5 años (media de 1,7 años), con una inscripción de 2.150 pacientes por grupo (4.300 en total), para mostrar la superioridad de DRO frente a placebo.

El análisis de eficacia se hará por intención de tratar (ITT).

4.2.5 Resultados

Los datos demográficos, cardiológicos/vasculares y farmacológicos de los participantes fueron semejantes entre brazos, excepto en el sexo, donde fue mayor el porcentaje de mujeres en el grupo de DRO (49% vs. 44%).

Un 25% de los pacientes presentaban FA en el momento de la aleatorización.

El mayor problema subyacente cardiovascular fue la HTA (86%).

Un 60% estaban tomando AVK y un 40%, Aspirina.

En la distribución de pacientes por grupos (1:1), observamos que el número de abandonos prematuros fue alto en los dos brazos (30%), siendo la causa principal los efectos adversos (12% DRO vs. 8% en grupo placebo), abandono voluntario por parte del paciente (7,5% en los dos grupos) y por otros motivos (9% DRO vs. 9% en placebo), destacando “por otros motivos” la iniciación de tratamiento con nuevo antiarrítmico por parte del investigador o recurrencia de FA, siendo por recurrencia mayor en el placebo.

4.2.5.1 Variable principal

En el grupo DRO: 734 (32%) de los pacientes alcanzan la variable principal. De éstos, 675 (29%) son hospitalizados por problemas cardiovasculares y 59 (2,6%) mueren antes de hospitalizarlos.

En el grupo placebo: 917 (39,4%) de los pacientes alcanzan la variable principal. De éstos, 859 (36%) sufren hospitalización por problemas cardiovasculares y 58 (2,5%) mueren antes de la hospitalización.

La diferencia en la variable principal a favor de DRO, esencialmente, viene motivada por la disminución de hospitalizaciones por recurrencias de la FA (14,6% DRO vs. 21,9% placebo).

Cuando valoramos muertes por cualquier causa (antes, mientras o después de ser hospitalizados): 5% DRO vs. 6% placebo, no hay diferencias significativas, pero cuando nos remitimos a muertes de origen cardiovascular la diferencia sí es significativa (2,7% vs. 3,9%; HR 0,71 [0,51-0,98] $p = 0,03$) a favor de DRO, siendo entre ellas las motivadas por arritmias cardíacas (26 muertes –1,1%– vs. 48 –2,2%–) las causantes de la diferencia estadística.

La primera hospitalización motivada por problemas cardiovasculares fue de 675 pacientes (29%) en el grupo DRO y 859 (37%) en placebo (HR 0,74; IC 95%, 0,67-0,82; $p < 0,001$), motivadas especialmente por un mayor número de nuevas FA en el grupo placebo.

La variable principal es favorable para DRO de manera consistente cuando estratificamos en diferentes subgrupos como la edad (mayor o menor de 75 años), el sexo, la presencia o no de FA en la fase de aleatorización, el hecho de tener o no enfermedad estructural del corazón y tener o no ICC.

4.2.5.2 Seguridad

Los efectos adversos (EA) más frecuentes en el grupo a tratamiento con DRO fueron de tipo cardiovascular (prolongación de intervalo QT y bradicardia), gastrointestinales (diarrea, náuseas), rash cutáneo e incremento de la creatinina en suero (algo que ya se observó en otros estudios), comprobando que pequeños aumentos de nivel de creatinina son de esperar con este medicamento sin que signifique empeoramiento de la función renal.

En este EC no se observaron incrementos de enfermedades de la tiroides ni pulmonares, pero el seguimiento de los pacientes no superó los 21 meses y en muchos pacientes tratados con amiodarona estos EA, especialmente los pulmonares, surgen después de dos años.

Otra limitación viene dada por el alto número de abandonos en los dos brazos (30%), que, por un lado, pudo hacer que se subestimase el efecto de DRO frente a placebo, pero, por otro, pudo limitar la observación de efectos adversos en este grupo.

4.3 Estudio DIONYSOS⁵

4.3.1 Método

Estudio comparativo, aleatorizado, doble ciego, grupos paralelos, multinacional, multicéntrico, llevado a cabo entre los años 2007 y 2008, donde se evalúa la eficacia y seguridad de DRO (400mg dos veces al día) frente a la amiodarona (600 mg/día durante 28 días seguido de 200mg/día) durante, por lo menos, seis meses para el mantenimiento del ritmo sinusal en pacientes con FA.

El estudio tenía como finalidad comparar el beneficio/riesgo de DRO frente a la amiodarona.”

4.3.2 Variable principal

Combinación de las variables medición de eficacia y medición de seguridad/tolerabilidad:

- Recurrencia de FA o abandono prematuro de tratamiento del estudio por falta de eficacia
- Medición de seguridad/tolerabilidad: abandono prematuro de tratamiento por intolerancia.

Como el estudio fue iniciado con pacientes que estaban en FA, con el fin de permitir realizar un análisis por ITT (sin exclusión de pacientes) en aquellos casos en que hubo fracaso de cardioversión

eléctrica o falta de conversión espontánea, fueron definidos como fracaso al tratamiento y, por lo tanto, contabilizados en el análisis como pacientes con recurrencia de la FA.

No hubo variables secundarias de eficacia.

La variable principal de seguridad fue la aparición de efectos adversos principales (EAP) en tiroides, hígado, pulmón, ojo, piel y aparato digestivo o abandono del estudio después de la aparición del efecto adverso. También se evaluó el análisis de los EA eliminando los gastrointestinales (menos severos).

4.3.3 Pacientes

≥ 21 años con FA documentada de ≥ 72 horas de duración, en que la cardioversión y el tratamiento antiarrítmico fueron indicados por un especialista. Los pacientes se encuentran con terapia anticoagulante. Se excluyeron pacientes tratados previamente con amiodarona, que lo tuviesen contraindicado, pacientes con hipotiroidismo o hipertiroidismo, con intervalo QT ≥ 500 o insuficiencia cardíaca severa NYHA III/IV, con FA paroxística, o que se encontrasen en la necesidad de tomar medicamentos que estuviesen contraindicados con los del estudio.

4.3.4 Tratamiento

Los pacientes fueron aleatorizados 1:1 para recibir DRO (400 mg/12 h) o amiodarona (600 mg/día durante 28 días para seguir con 200 mg/día) durante, al menos, seis meses. La cardioversión eléctrica se realizó entre los días 10 y 28 en caso de que el paciente no lo hiciera de manera espontánea.

4.3.5 Controles (evaluaciones) de los pacientes

La duración del seguimiento fue de hasta seis meses desde la inclusión del último paciente; éstos se realizaron de forma programada (1er día, 5º día, entre los días 10 y 28, día 40, meses 3, 6, 9 y 12), la última visita se realizó 10-15 días después de finalizar el tratamiento.

En caso de abandono prematuro, la última visita se realiza después de estar el paciente 10-15 días sin tratamiento.

4.3.6 Estadística

472 pacientes (236 por brazo) son necesarios para mostrar una reducción relativa de riesgo de un 30% en la variable principal de DRO frente a la amiodarona después de seis meses de tratamiento. El tamaño de la muestra se basa en la consideración de que los pacientes con amiodarona tendrán la probabilidad de una primera recurrencia a los seis meses de un 34% (estudio SAFE-T).

Todo paciente aleatorizado y que recibió, al menos, una dosis de tratamiento se incluyó en el análisis de eficacia y seguridad (ITT).

La variable principal fue el tiempo de recurrencia de la FA o abandono de tratamiento prematuro (por intolerancia o falta de eficacia), de acuerdo con el juicio médico.

Muestra. 504 pacientes aleatorizados y tratados; 249 con DRO y 255 con amiodarona. No hubo pérdidas en el seguimiento.

4.3.7 Resultados

Se aleatorizaron (1:1) 504 pacientes, y las características demográficas (edad media 64 ± 10 años, 20% con edad ≥ 75 años, caucásico 84%) y la historia cardiovascular (77% con HTA; 18% enfermedad coronaria, 63% historia de FA persistente, 21% primer

episodio de FA, 4% FA paroxística) se encuentran bien equilibradas en el estudio.

El 95% de los pacientes están anticoagulados, un 62% están con β-bloqueantes, un 52% con IECA/ARA y un 20% con digitálicos. Los tratamientos también están equilibrados entre brazos.

La duración media de tratamiento fue similar (siete meses), con un máximo de 14 meses en los dos grupos.

4.3.7.1 Eficacia

La diferencia en la variable compuesta (74% DRO vs. 55% amiodarona) (HR: 1.59; IC 95% 1,28-1,98; $p < 0,00001$) se debió especialmente a recurrencias de la FA (incluida a ausencia de conversión), que fue más frecuente en el grupo DRO frente a la amiodarona: (63% vs. 42%); en caso de abandono de tratamiento, fue menos frecuente en el brazo de DRO (10% vs. 14%).

La recurrencia después de la conversión a ritmo sinusal fue del 36% para DRO y del 24% para amiodarona. El número de fracasos de cardioversión en el grupo de DRO se explica por el alto número que se realizó en este brazo frente amiodarona (200 vs. 153), ya que en el grupo de DRO hubo un menor número de conversiones espontáneas (29 vs. 83). Pero la proporción de éxitos en la cardioversión eléctrica fue igual en los dos brazos (84%).

4.3.7.2 Seguridad: efectos adversos principales (EAP)

La incidencia de AEP (aparición de un primer evento) o el abandono de la terapia por un efecto adverso fue de un 39% y 44% en brazo DRO y amiodarona, respectivamente, a los 12 meses de tratamiento (HR 0,80; IC 95% 0,60-1,07; $p = 0,129$). La menor incidencia de EAP en grupo DRO fue debida, sobre todo, a un menor número de efectos adversos en tiroides, piel, ojos y a nivel neurológico.

El grupo DRO tuvo mayor número de EAP relacionados con el aparato digestivo, especialmente episodios de diarreas.

Al excluir los EAP gastrointestinales, hubo una reducción de riesgo relativo (RRR) del 39% de la DRO frente a la amiodarona; esta variable final también estaba preespecificada en el estudio, y en ella se evalúan los EAP más severos (HR 0,61; IC 95% 0,44-0,84; $p = 0,002$).

EAP por órganos más relevantes

Tiroides: RRR de DRO frente a la amiodarona de un 84% ($p = 0,0006$), siendo la mayoría de los casos hipotiroidismos.

Neurológicos: RRR de DRO frente a la amiodarona de un 87% ($p < 0,0001$), destacando los efectos adversos de sueño y temblor.

No hubo ningún efecto adverso pulmonar en el estudio.

Otros análisis de seguridad

- La incidencia de EA graves relacionados con el tratamiento fue similar en los dos grupos: 13,7% (DRO) vs. 14,5% (amiodarona). Desórdenes cardíacos (MedDRA system class, versión 11.0) fueron descritos en un 4,4% de pacientes tratados con DRO y 6,3% en los tratados con amiodarona.
- Los EA que llevaron al abandono de tratamiento fueron de un 12,9% en DRO vs. 17,6% en amiodarona. El mayor número de abandonos en el grupo tratado con amiodarona fue causado por las anomalías encontradas en el ECG (en su mayoría, prolongaciones del intervalo QT, bradicardia y desórdenes en la conducción), hipotiroidismo e hipertiroidismo.

Discusión

El resultado de la variable compuesta principal fue favorable a la amiodarona (184 eventos en grupo DRO vs. 141 en brazo amiodarona, $p < 0,001$), especialmente por su mayor eficacia a la hora de evitar recurrencias; así, después de la cardioversión se produjeron recurrencias en el 36,5% pacientes con DRO frente a un 24,3% con amiodarona.

Análisis de los EAP indican que la DRO puede tener un mejor perfil de seguridad debido, especialmente, a menores alteraciones de la tiroides (2 vs.15) y neurológicas (3 vs.17).

4.4 Estudio ANDROMEDA⁶

El estudio ANDROMEDA se llevó a cabo en 627 pacientes con disfunción ventricular izquierda, hospitalizados por insuficiencia cardíaca de nueva aparición o empeoramiento de ésta y que presentaron, al menos, un episodio de dificultad respiratoria en situación de mínimo esfuerzo o en reposo (clase funcional III o IV de NYHA) o disnea paroxística nocturna durante el mes previo a la admisión.

El estudio se interrumpió prematuramente, puesto que se observó un balance desfavorable de muertes en el grupo de dronedarona [$n = 25$ frente a 12 (placebo), $p = 0,027$].

4.5 Estudio PALLAS⁷

Hipótesis: la dronedarona reduciría eventos vasculares mayores en pacientes con fibrilación auricular permanente de alto riesgo

Se aleatorizaron pacientes que tenían ≥ 65 años de edad con una historia de ≥ 6 meses de fibrilación auricular permanente y factores de riesgo para sufrir eventos vasculares mayores para recibir dronedarona o placebo. Los resultados coprimarios fueron la combinación de: accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, embolia sistémica, o muerte por causas cardiovasculares.

Resultados: después de la inscripción de 3.236 pacientes, el estudio se interrumpió por razones de seguridad. El resultado coprimario ocurrió en 43 pacientes que recibían dronedarona y 19 con placebo (razón de riesgo 2,29, IC del 95% intervalo de confianza [IC]: 1,34 a 3,94, $p = 0,002$). Hubo 21 muertes por causas cardiovasculares en el grupo de dronedarona y 10 en el placebo (razón de riesgo 2,11, IC 95%, 1,00 a 4,49, $p = 0,046$).

Conclusiones: la dronedarona aumentó las tasas de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular y muerte por causas cardiovasculares en pacientes con fibrilación auricular permanente que estaban en riesgo de eventos vasculares mayores. Los datos muestran que este fármaco no debe utilizarse en estos pacientes.

5 Datos de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes con DRO son digestivas (diarrea, náusea y vómito), que además son el motivo más frecuente para retirar el medicamento (3% de los pacientes). Otros efectos adversos relevantes frecuentes o muy frecuentes son de tipo cardiovascular: ICC, prolongación del QTc Bazett y bradicardia. Además, está el aumento de creatinina en sangre, pruebas de la función hepática anómalas, rash, fatiga y astenia.

Debido a los efectos adversos de índole cardíaca, renal, pulmonar o hepática que pudiese causar la DRO, la agencia emitió una nota de seguridad referente a su uso. Véase la nota en la URL abajo indicada.

http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/docs/NI-MUH_16-2011.pdf

6 Advertencias especiales y precauciones en el uso¹

Monitorización estrecha y periódica de función hepática, cardíaca y pulmonar. Si reaparece FA, se considerará la retirada. Retirar el medicamento cuando se dé alguna situación de contraindicación indicada en su ficha técnica.

- Hacer ECG cada seis meses. Si el paciente desarrolla FA permanente, retirarlo.
- Vigilar la aparición de IC. En caso de que aparezca, retirarlo.
- Prolongación de QT: moderados incrementos (~ 10 milisegundos) están relacionados con el efecto terapéutico (repolarización prolongada) y no refleja toxicidad. Pero es necesaria monitorización y, si el intervalo QTc de Bazett es ≥ 500 milisegundos, deberá discontinuarse el tratamiento.

- Lesión hepática: deben realizarse controles hepáticos regulares, más frecuentes al inicio del tratamiento debido a la notificación de lesiones hepáticas, alguna de ellas potencialmente mortal. Si ALT ≥ 3 LNS en dos controles consecutivos, retirarlo.
- Incremento de creatinina: normalmente se eleva en los primeros siete días de tratamiento hasta un nivel meseta. Si se producen futuros incrementos sobre ese nivel, se estudiará su causa y la posible retirada del medicamento.
- Trastornos respiratorios: la aparición de tos no productiva o disnea puede estar relacionada con toxicidad pulmonar; los pacientes deberán ser evaluados clínicamente. Si se confirma toxicidad, interrumpir el tratamiento.

7 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción¹

Digoxina: cuando se incorpora DRO a un paciente tratado con digoxina, podría dar lugar a un incremento de los niveles de digoxina (hasta 2,5 veces) y precipitar síntomas asociados a toxicidad digital. Cuando se asocia, deberá reducirse la dosis de digoxina a la mitad y monitorizar.

Dabigatran: cuando se asocia a dronedarona, se incrementan los niveles plasmáticos de ambos hasta un 100%. No debe hacerse administración conjunta.

Antagonistas de calcio y betabloqueantes: por su efecto depresor del nodo sinusal y aurículo-ventricular, su administración conjunta con DRO se realizará con precaución.

Está contraindicado el uso de inhibidores potentes de CYP3A4 (ej.: ketoconazol, ritonavir, claritromicina) con DRO, puesto que aumentan hasta 17 veces el nivel de DRO en sangre.

No se aconseja la administración conjunta de inductores potentes del CYP3A4 (ej.: rifampicina, fenobarbital, carbamazepina,

fenitoina, hierba de San Juan), por disminuir los niveles de DRO hasta un 80%.

Medicamentos inductores de torsades de pointes (ej.: fenotiazinas, cisaprida, antidepresivos tricíclicos, beripril, algunos macrólidos (eritromicina), terfinadina y antiarrítmicos clase I y III) están contraindicados en su uso con DRO por su potencial riesgo proarrítmico.

Otras interacciones: véase la ficha técnica.

8 Contraindicaciones¹

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- IH grave.
- IR grave (CrCl) < 30 ml/min.
- Intervalo QTc de Bazett $\geq$ 500 milisegundos.
- Medicamentos que puedan inducir torsades de pointes.
- Inhibidores potentes del citocromo P4503A4.
- Pacientes con toxicidad hepática o pulmonar relacionada con amiodarona.
- Pacientes con IC o disfunción ventricular izquierda.
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica.
- FA permanente (FA $\geq$ 6 meses), duración desconocida en la que el médico no considera necesario realizar más intentos de restaurar el ritmo sinusal.
- Bradicardia < 50 latidos por minuto.
- Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado, o bloqueo completo de rama, bloqueo distal, disfunción de nodo sinusal, defecto de la conducción auricular, o enfermedad de nódulo sinusal (excepto cuando hay marcapasos).

9 Coste del tratamiento

En primera línea de tratamiento frente a la amiodarona en prevención de recurrencia FA.

	Amiodarona	Dronedarona
Precio del envase (PVP)	5,81 €	104,9 €
Coste por día	0,19 €	3,5 €
Coste anual	70,6 €	1.276 €
Diferencia de coste anual	1.206,6 €	

10 Evaluación terapéutica

Balance beneficio/riesgo: atendiendo a los datos de los estudios de precomercialización, la dronedarona parece un fármaco más seguro que la amiodarona (RAR 8% para la variable principal de toxicidad), pero con una eficacia inferior (RAR 12% para recurrencia de FA).

Si consideramos la premisa de que la elección del antiarrítmico debe estar guiada fundamentalmente por criterios de seguridad más que de eficacia, la DRO es una buena opción para la profilaxis de FA, pero la farmacovigilancia poscomercialización obligó a hacer cambios en la ficha técnica de DRO motivados por problemas de seguridad, especialmente hepáticos, siendo necesario realizar controles rigurosos del tratamiento tanto en su inicio como en el seguimiento; esto hace que la potencial ventaja sobre la amiodarona en seguridad sea, cuando menos, dudosa a día de hoy.

Además, resultados de EC (ANDROMEDA y PALLAS) hacen que sean mayores las restricciones de uso de la DRO, contraindicándose en pacientes con FA permanente, ICC o disfunción sistólica por incremento de la mortalidad frente a placebo, siendo estos los pacientes que más se podrían ver beneficiados con este nuevo antiarrítmico.

>>> No debería ser DRO tratamiento de primera línea en FA no permanente

Por lo tanto, DRO debería quedar restringida para la prevención de la recurrencia de la FA en pacientes en que los betabloqueantes, fármacos de la clase Ic o amiodarona están contraindicados, son ineficaces o no se toleran.

POCA O NULA MEJORA TERAPÉUTICA

Clasificación

Debe prescribirse de manera muy rigurosa a pacientes que cumplan con la indicación autorizada.

NOVEDAD TERAPÉUTICA EXCEPCIONAL. El nuevo medicamento supone un tratamiento eficaz para una enfermedad que no podía ser tratada o controlada con algún medicamento existente.

IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA. La novedad supone una mejora evidente en la eficacia o seguridad del tratamiento o control de una enfermedad que ya disponía de tratamiento.

MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA. El medicamento constituye un avance modesto, pero real, sobre otros medicamentos disponibles.

POCA O NULA MEJORA TERAPÉUTICA El nuevo medicamento no aporta ninguna ventaja significativa respecto a otras alternativas para la enfermedad en que está indicado.

EXPERIENCIA CLÍNICA INSUFICIENTE. La bibliografía disponible sobre la novedad terapéutica es insuficiente, o poco concluyente, o muestra una experiencia insuficiente que no permite establecer conclusiones significativas.

Bibliografía

1. Ficha técnica Dronedaron (Multaq®).
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf
2. Guías de práctica clínica para el manejo de la fibrilación auricular. Segunda edición corregida, 8 de abril de 2011. Grupo de Trabajo para el Manejo de la Fibrilación Auricular de la Sociedad Europea de Cardiología (ESC).
<http://www.revespcardiol.org/es>
3. Stefan H. Hohnloser, M. D. y col. "Rationale and design of ATHENA: a placebo-controlled double-blind, parallel arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg Bid for the prevention of cardiovascular hospitalisation or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter". Journal of Cardiovascular Electrophysiology. Vol. 19, n.º 1, January 2008.
4. Stefan H. Hohnloser y col. "Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation". The New England Journal of Medicine. 360; 7 NEJM February 12, 2009; 668-678.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa0803778>.
5. Jean-Yves Le Heuzey; M. D. y col. "A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS Study". Journal of Cardiovascular Electrophysiology. Vol 21, n.º 5, June 2010; 597-603.
6. DRONEDARONA en fibrilación auricular. Informe para la Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Octubre de 2010.
http://gruposdetrabajo.sefh.es/genesis/genesis/Documents/Dronedaron%20_FA_GFTHA_def_03_2011.doc
7. Connolly, S. J. e col. "Dronedaron in high-risk permanent atrial fibrillation". N. Engl. J. Med. 2011. 2011 Nov 14.
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1109867>

La información contenida en este boletín es fruto de la revisión de la evidencia científica disponible hasta el momento; por lo tanto, es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos futuros que se produzcan.

José Santaló-Ríos; Carmen Casal-Llorente; Silvia Reboredo-García; Inés Pardo-Ponte; Carolina Gonzalez-Criado.
Centro de Información Farmacoterapéutica, Subdirección Xeral de Farmacia, SERGAS. Ed. Administrativo San
Lázaro s/n. Santiago de Compostela 15703. A Coruña. España.
Tfs. 881 540 288 / 881 540 286 / 881 540 289. Fax: 981 541 804. E-mail: infomega@sergas.es

Los autores firmantes cumplen los requisitos de autoría así como declaran ausencia de conflictos de intereses en la elaboración del presente documento.