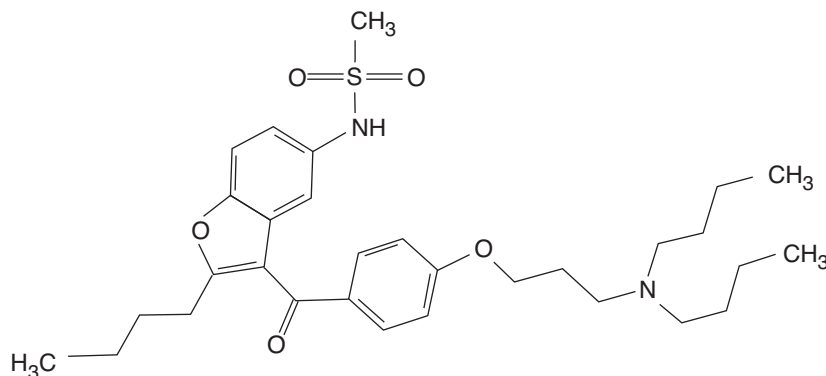
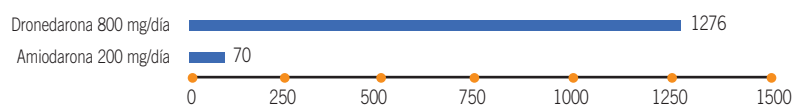


# DRONEDARONA



<b>Medicamento</b>	Multaq®
<b>Presentación</b>	400 mg, 60 comprimidos recubiertos
<b>Grupo terapéutico C01BD</b>	Antiarrítmico de clase III
<b>Condiciones de dispensación</b>	Con receta médica

## Coste de tratamiento/año (PVP €)



Fuente Remedios mayo 2011

## Resumen

- Dronedarona (DRO) es un nuevo antiarrítmico, de estructura similar a amiodarona, autorizado para prevenir recurrencias de fibrilación auricular (FA) o para reducir la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de, o que padecen FA no permanente.
- DRO ha demostrado ser superior a placebo tanto en reducir el tiempo de recurrencia de FA como la frecuencia ventricular. Sin embargo, frente a amiodarona (estudio DIONYSOS) ha resultado menos eficaz en reducir el tiempo hasta la primera recurrencia de FA o en la discontinuación prematura por intolerancia o falta de eficacia.
- No hay ningún ensayo comparativo con otros fármacos que analice variables de morbimortalidad. El único estudio de este tipo fue realizado frente a placebo; DRO se mostró superior en la variable principal combinada de incidencia de hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa.
- La eficacia de DRO en pacientes con insuficiencia cardíaca (IC) ha sido evaluada en un ensayo clínico que fue interrumpido prematuramente al observarse más muertes y empeoramiento de la insuficiencia cardíaca en el grupo de DRO. De ahí, que este fármaco esté contraindicado en pacientes con síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo o al mínimo esfuerzo con clase funcional III y IV de la NYHA (New York Heart Association).
- En comparación con amiodarona, DRO presentó menor frecuencia de efectos adversos principalmente debidos a menor incidencia de alteraciones tiroideas y neurológicas. No se dispone de datos comparativos de seguridad a largo plazo que valoren aspectos como la toxicidad pulmonar.
- El mejor perfil de seguridad que se le suponía a este fármaco ha quedado cuestionado tras aparecer una alerta que relaciona DRO con alteraciones hepáticas. Se han notificado dos casos raros, pero graves, de **lesiones hepáticas agudas** que han finalizado en trasplante. Las agencias reguladoras recomiendan la monitorización de la función hepática en los pacientes antes y durante el tratamiento con DRO.
- El tratamiento con DRO tiene un coste 18 veces superior al de amiodarona.

**DRO ha mostrado ser menos eficaz que amiodarona en la prevención de recurrencias de FA. Aunque presenta menor incidencia de alteraciones tiroideas y neurológicas su asociación con reacciones adversas hepáticas graves plantea dudas sobre su seguridad. Se desconoce su seguridad a largo plazo y por lo tanto debería reservarse únicamente para aquellos pacientes que no toleren amiodarona y no dispongan de mejores opciones terapéuticas.**

INDICACIONES Y POSOLOGÍA<sup>1,2</sup>

DRO es un antiarrítmico bloqueante multicanal que pertenece a las cuatro clases de Vaughan-Williams. Inhibe las corrientes de potasio y por tanto, prolonga el potencial de acción cardíaca y los periodos refractarios (Clase III); inhibe las corrientes de sodio (Clase Ib) y las corrientes de calcio (Clase IV) y antagoniza de forma no competitiva las actividades adrenérgicas (Clase II). DRO está indicada para prevenir recurrencias de FA o reducir la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de, o que padecen FA no permanente.

La dosis recomendada es de 400 mg/12 h. Los comprimidos deben ingerirse enteros con el desayuno y la cena. La ingesta concomitante con alimentos incrementa su biodisponibilidad de 2 a 4 veces de media.

DRO fue autorizada por la FDA en julio de 2009 y por la EMA en noviembre de ese mismo año. Se encuentra comercializada en 16 países de la UE, en España se comercializó en septiembre de 2010.

## EFICACIA

La amiodarona es considerada como el fármaco con mayor eficacia para mantener el ritmo sinusal. Sin embargo, debido a sus efectos adversos y a su efecto bradicardizante se reserva para pacientes con cardiopatía isquémica, disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o alguna alteración estructural cardíaca<sup>3</sup>.

DRO es un nuevo antiarrítmico de estructura similar a amiodarona que inicialmente fue desarrollado con el objetivo de mantener la eficacia antiarrítmica de amiodarona pero con menor toxicidad. Su eficacia y seguridad han sido evaluadas en varios estudios: uno de búsqueda de dosis, cinco frente a placebo y uno comparativo con amiodarona.

## Estudios controlados con placebo

En los estudios EURIDIS y ADONIS<sup>4</sup> (n=1237), cuyos datos se han publicado de forma conjunta debido a las similitudes en el diseño, se evaluó si DRO era eficaz en **mantener el ritmo sinusal** durante un periodo. En ambos estudios la incidencia de recurrencia de fibrilación auricular/flúter auricular (FA/FLA) fue significativamente menor en el brazo de DRO; en el análisis combinado de los dos estudios el tratamiento con DRO disminuyó el riesgo de la primera recurrencia de FA/FLA en un 25% (HR=0,75; IC95%: 0,65-0,87). Aunque el objetivo no era evaluar variables de morbimortalidad, se incluyó un análisis que consideraba la hospitalización o muerte dentro de los 12 meses de estudio; se observaron diferencias significativas a favor de DRO en el EURIDIS (HR=0,66; IC95%: 0,47-0,93) pero no en el ADONIS (HR=0,80; IC95%: 0,56-1,14).

Un pequeño estudio llamado ERATO<sup>5</sup> (n=174) fue llevado a cabo para comprobar la eficacia de DRO en el **control de la frecuencia ventricular** en pacientes con FA permanente (indicación no aprobada). Los pacientes además de DRO o placebo recibieron su tratamiento convencional. Se observó que a los 14 días de tratamiento con DRO la diferencia en la frecuencia ventricular en comparación con placebo fue de -11,7 lpm (p<0,0001), disminución que se mantuvo a lo largo del todo el estudio.

Otro de los ensayos realizados, el ANDROMEDA<sup>6</sup> (n=627) que seleccionó pacientes con **insuficiencia cardíaca**, fue **interrumpido** prematuramente (a los 7 meses) debido a que los resultados preliminares mostraron un balance desfavorable de muertes en el grupo de DRO (25 vs 12) por empeoramiento de la IC. De ahí, que esté fármaco esté contraindicado en pacientes con síntomas de IC en reposo o al mínimo esfuerzo con clase funcional III y IV de la NYHA y que solo deba usarse en pacientes clínicamente estables.

El estudio más importante frente a placebo es el ATHE-NA<sup>7</sup>, de mayor muestra poblacional y duración (n=4628, duración media 21±5 meses) que los anteriores, y el único cuya variable principal analiza datos de morbimortalidad. Se realizó en pacientes con FA paroxística o persistente y con uno o más factores de riesgo cardiovascular excluyendo pacientes con IC clase IV NYHA. DRO redujo significativamente la incidencia de hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa comparado con placebo (31,9% vs 39,4%) (HR=0,76; IC95%: 0,69-0,84), resultado que fue consistente en todos los subgrupos con independencia de las características o tratamientos adicionales.

## Estudio frente a comparador activo

El único ensayo que evalúa la eficacia y seguridad de DRO frente a otro antiarrítmico es el ensayo DIONYSOS<sup>8</sup>, en el que se realizó seguimiento de los pacientes al menos durante 6 meses. En este estudio DRO (400 mg dos veces al día) fue comparada frente a amiodarona (600 mg/día durante 28 días y luego 200 mg/día) en pacientes con FA documentada en los que la cardioversión y el tratamiento antiarrítmico estaban indicados. Todos los pacientes incluidos (249 en el grupo de DRO y 255 en el grupo de amiodarona) estaban en tratamiento con anticoagulantes orales. La incidencia de la variable principal de eficacia, recurrencia de FA o discontinuación prematura por intolerancia o falta de eficacia a los 12 meses, fue significativamente mayor con DRO (73,9%) que con amiodarona (55,3%) (HR=1,59; IC95%: 1,28-1,98). La mayor contribución a esta variable fue debida a las recurrencias de FA más frecuentes en el grupo de DRO (63% vs 42%) mientras que las interrupciones de tratamiento fueron más altas en el grupo de amiodarona (13% vs 10%) y se dieron principalmente por intolerancia. Asimismo, se observó que la recurrencia de FA tras cardioversión eléctrica fue más elevada en los pacientes tratados con DRO (37% vs 24%).

## SEGURIDAD

## Efectos Adversos

DRO se ha promocionado como molécula menos tóxica (no contiene yodo y es menos lipófila) que amiodarona, sin embargo su utilización en la práctica clínica se ha asociado con alteraciones hepáticas que no habían sido detectadas en los ensayos y que en dos casos han requerido trasplante. Recientemente (enero 2011) la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios ha emitido una alerta al respecto y recomienda monitorizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento con DRO, mensualmente durante los 6 primeros meses, a los 9 y 12 meses, y posteriormente de forma periódica; si los niveles de ALT  $\geq$  3 veces el límite superior normal se deberá suspender el tratamiento<sup>9</sup>.

En comparación con amiodarona (ensayo DIONYSOS)<sup>8</sup>, DRO mostró menor incidencia de acontecimientos adversos en tiroides (0,8% vs 5,9%) y neurológicos (1,2% vs 6,7%) mientras que los de tipo gastrointestinal (12,9% vs 5,1%) principalmente diarrea fueron superiores a los de amiodarona. No obstante, en la variable combinada de seguridad (eventos adversos o interrupción prematura del tratamiento por efectos adversos) no se encontraron diferencias significativas entre ambos fármacos. La discontinuación por efectos adversos fue más frecuente con amiodarona (11% vs 5%). La duración del estudio no fue suficiente para detectar la aparición de toxicidad pulmonar con ninguno de los fármacos.

Las reacciones adversas más frecuentes en los ensayos clínicos fueron: diarrea, náuseas, astenia, bradicardia, prolongación del intervalo QT e incremento de creatinina sérica.

## Precauciones, contraindicaciones e interacciones

Está contraindicada en IC estable de clase III de la NYHA o eyección ventricular izquierda < 35% y en insuficiencia renal grave (CrCl < 30 ml/min). Se deben corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos antes del inicio del tratamiento y monitorizar la creatinina plasmática y el intervalo QT (mediante ECG); si el intervalo QTc de Bazett  $\geq$  500 milisegundos se retirará la DRO.

Es un inhibidor moderado del CYP 3A4 (por el que además se metaboliza), leve del CYP 2D6 y un inhibidor potente de glicoproteínas-P. Por lo tanto, DRO podría aumentar la concentración de fármacos como estatinas, tacrolimus, digoxina, etc. Además, por ser metabolizado por el CYP 3A4 también tiene potencial para interaccionar con medicamentos que son inhibidores (diltiazem, verapamilo, etc.) o inductores del CYP 3A4 (carbamazepina, rifampicina, etc.). También puede esperarse una interacción potencial farmacodinámica con betabloqueantes, antagonistas del calcio y digitálicos.

## Bibliografía

- Multaq®. Ficha técnica. European Medicines Agency. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR\\_Product\\_Information/human/001043/WC500044534.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf)
- Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report for Multaq® (dronedronarone). European Medicines Agency; 2009. EMEA/H/C/001043. Disponible en: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_Public\\_assessment\\_report/human/001043/WC500044538.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_Public_assessment_report/human/001043/WC500044538.pdf)
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). Dronedronarone for the treatment of non-permanent atrial fibrillation. NICE technology appraisal guidance 197. 2010. Disponible en: <http://www.nice.org.uk/nicemedia/live/13115/50469/50469.pdf>. Accedido [28/2/2010]
- Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al. Dronedronarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med 2007;357:987-99.
- Davy JM, Herold M, Hoglund C, et al. Dronedronarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: The efficacy and safety of dronedronarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. Am Heart J 2008;156:527-9.
- Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al. Increased mortality after dronedronarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med 2008;358:2678-87.
- Hohnloser SH, Crijns HJ, Van Eickels M, et al. Effect of dronedronarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med 2009;360:668-78.
- Le Heuzey JY, De Ferrari G, Radzik D, et al. A short-term, randomized, double-blind, parallel-group study to evaluate the efficacy and safety of dronedronarone versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. J Cardiovasc Electrophysiol 2010;21:597-605.
- AEMPS. Dronedronarona (MULTAQ®): riesgo de alteraciones hepáticas. Disponible en: [http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/01-2011\\_NI\\_MUH.htm](http://www.aemps.es/actividad/alertas/usoHumano/seguridad/2011/01-2011_NI_MUH.htm)