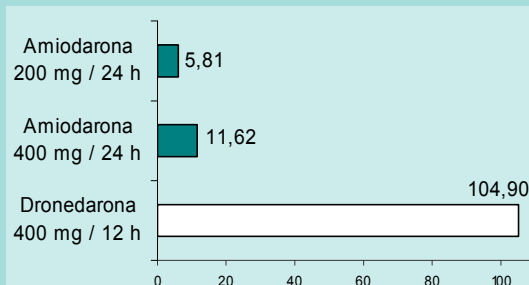


# DRONEDARONA

- Dronedarona es un antiarrítmico similar a amiodarona, indicado para prevención de recurrencias de fibrilación auricular (FA) o reducción de la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de, o que padecen FA no permanente.
- En un estudio de siete meses de duración, dronedarona fue menos eficaz que amiodarona en la reducción de la variable combinada de recurrencias de FA.
- Dronedarona presenta menor incidencia de alteraciones tiroideas y neurológicas que amiodarona, pero mayor incidencia de efectos gastrointestinales.
- La FDA y la EMA han alertado sobre la aparición de alteraciones hepáticas graves, por lo que se han de realizar pruebas periódicas de la función hepática.

Coste mensual del tratamiento (€)

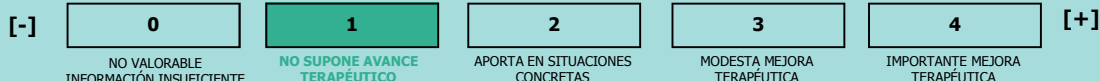


## Presentación

▲**Multaq®** (Sanofi Aventis)  
400 mg 60 comp (104,90 €)

Excipiente de declaración obligatoria: Lactosa

Dispensación: Receta médica - aportación reducida  
Comercializado en Septiembre 2010  
Evaluado en Enero 2011



Dronedarona es menos eficaz que amiodarona en la prevención de recurrencias de FA y no se dispone de datos de eficacia ni seguridad a largo plazo, por lo que se ha de seguir utilizando los tratamientos considerados de primera línea.

## INDICACIONES<sup>1</sup>

Indicada para prevenir recurrencias de fibrilación auricular o reducir la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de, o que padecen FA no permanente.

## MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>

Antiarrítmico, estructuralmente similar a amiodarona. Actúa como bloqueante multicanal que inhibe las corrientes de potasio, por tanto, prolonga el potencial de acción cardiaco y los períodos refractarios (Clase III). También 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).

## POSOLOGÍA<sup>1</sup>

Dosis recomendada: 400 mg/12 h con el desayuno y la cena. Si se olvida una dosis, se ha de tomar la siguiente en su horario habitual.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-8</sup>

Se dispone de datos de siete ensayos clínicos con dronedarona: uno de búsqueda de dosis en pacientes con FA<sup>3</sup>, cinco frente a placebo (cuatro en pacientes con FA o flúter auricular (FLA)<sup>4-6</sup> y uno en pacientes con IC<sup>7</sup>) y uno frente a amiodarona<sup>8</sup>.

### Ensayos frente a placebo

En los estudios EURIDIS y ADONIS<sup>4</sup> el tiempo (mediana) desde la aleatorización hasta la primera recurrencia de FA/FLA fue entre 2,3 y 2,7 veces mayor

en el grupo de dronedarona que en el placebo.

En el estudio ERATO<sup>5</sup> dronedarona redujo la frecuencia ventricular en 11,7 latidos por minuto (lpm) en comparación con placebo a los 14 días y se mantuvo durante los 6 meses de duración del mismo. Destacar que dronedarona no tiene aprobada la indicación en FA permanente.

En el estudio ATHENA<sup>6</sup>, de 30 meses de duración, la variable principal fue el tiempo hasta la primera hospitalización por razones cardiovasculares o muerte por cualquier causa. Dronedarona presentó 734 eventos (31,9%) frente a 917 (39,4%) con placebo (HR=0,76, IC95% 0,69-0,84).

El estudio ANDROMEDA<sup>7</sup>, que comparó dronedarona frente a placebo en

pacientes con IC, se interrumpió antes de tiempo ya que los resultados preliminares mostraron un mayor riesgo de muerte por empeoramiento de IC en el grupo de dronedarona.

### **Ensayo frente a comparador activo**

El estudio DIONYSIOS<sup>8</sup>, de 7 meses de duración, comparó la eficacia y seguridad de dronedarona frente a amiodarona en pacientes con FA en los que la cardioversión y el tratamiento antiarrítmico estaban indicados. Dronedarona fue menos eficaz en la reducción de la variable combinada de recurrencias de FA o discontinuación del medicamento por efecto adverso o falta de eficacia. La recurrencia de FA tras la cardioversión eléctrica se produjo en el 36,5% de los pacientes del grupo de dronedarona frente a 24,3% de los pacientes en el grupo de amiodarona.

No hay datos de eficacia de dronedarona a largo plazo.

## **SEGURIDAD<sup>1</sup>**

### **Reacciones adversas:**

Muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ): diarrea, astenia, cambios en los parámetros renales y cambios en el ECG. Frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ): náuseas, vómitos, trastornos del ritmo y la frecuencia cardíaca. Poco frecuentes ( $\geq 1/1000$  a  $< 1/100$ ): trastornos cutáneos.

En el ensayo DIONYSIOS<sup>8</sup>, no hubo diferencias significativas entre dronedarona y amiodarona en la variable combinada de seguridad (primer episodio de evento tiroideo, pulmonar, neurológico, dermatológico, ocular, gastrointestinal o discontinuación prematura por efecto adverso). La incidencia de acontecimientos adversos en tiroideos o neurológicos fue significativamente menor para dronedarona y la de los efectos gastrointestinales fue superior.

No se han descrito efectos adversos pulmonares con dronedarona, aunque los datos disponibles son a corto plazo.

No se dispone de datos de seguridad a largo plazo, y la EMA ha solicitado un plan de riesgos de dronedarona.

Recientemente, la FDA<sup>9</sup> y la EMA han alertado sobre el uso de dronedarona y alteraciones hepáticas graves, incluyendo dos casos de insuficiencia hepática fulminante que requirieron trasplante hepático. La AEMPS ha establecido que deben realizarse pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento, mensualmente durante los primeros 6 meses, a los 9 y 12 meses, y posteriormente de forma periódica, y en caso de detectarse un incremento de ALT  $\geq 3$  veces el límite normal superior, debe interrumpirse el tratamiento<sup>10</sup>.

### **Contraindicaciones<sup>1</sup>**

-Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado o enfermedad del nódulo sinusal (excepto cuando se utiliza con un marcapasos).

-Bradicardia  $< 50$  latidos por minuto.

-Inestabilidad hemodinámica incluyendo pacientes con síntomas de IC en reposo o al mínimo esfuerzo (clase funcional IV y clase funcional III inestables de la NYHA).

-Administración conjunta con inhibidores potentes del citocromo P450 (CYP3A4) como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir.

-Fármacos que pueden inducir torsades de pointes como fenotiazinas, bepridil, antidepresivos tricíclicos, terfenadina y ciertos macrólidos orales, antiarrítmicos de clases I y III.

-Intervalo QTc de Bazett  $\geq 500$  ms.

-Insuficiencia hepática o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina ClCr  $< 30$  ml/min).

-Intolerancia a la galactosa.

### **Advertencias y precauciones<sup>1</sup>**

-IC estable de clase III de la NYHA o FEVI  $< 35\%$ .

-Monitorizar la creatinina plasmática a los 7 días de iniciar el tratamiento.

-Corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos antes del inicio del tratamiento.

-Monitorización con ECG y si el intervalo QTc  $\geq 500$  ms interrumpir el tratamiento.

### **Interacciones<sup>1</sup>**

#### **Efectos de otros fármacos sobre dronedarona y/o alimentos**

-Inhibidores moderados/leves del CYP3A4 (antagonistas del calcio, diltiazem y verapamilo y eritromicina) pueden incrementar los niveles de dronedarona, así como dosis repetidas de zumo de pomelo. Además los antagonistas del calcio pueden potenciar la disminución de la frecuencia cardíaca.

-No se recomienda la administración conjunta con inductores del CYP3A4 (rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o hierba de San Juan) porque disminuyen los niveles de dronedarona en un 80%.

#### **Efectos de dronedarona sobre otros fármacos**

-Precaución en uso concomitante con estatinas. Considerar dosis menores de estatina al inicio y monitorizar los signos clínicos de toxicidad muscular.

-Monitorizar concentraciones plasmáticas y ajustar dosis de tacrolimus y sirolimus.

-Precaución en uso concomitante con betabloqueantes, debido a interacción farma-

cocinética y posible interacción farmacodinámica.

-Con digoxina, reducir la dosis un 50% de ésta y monitorizar los niveles plasmáticos, la clínica y el ECG.

-Dronedarona incremento 1,2 veces la S-warfarina e indujo un incremento de 1,07 en el INR.

### **Utilización en grupos especiales<sup>1</sup>**

-No se recomienda su uso en embarazo ni en niños. Se desconoce si se excreta en leche materna.

-No se precisan ajustes de dosis en insuficiencia hepática o renal, leve o moderada.

Nota: Para completar información sobre seguridad, consultar la ficha técnica.

## **LUGAR EN TERAPÉUTICA**

En los pacientes con FA hemodinámicamente comprometidos por isquemia miocárdica, o con síntomas graves secundarios a una FA con frecuencia ventricular rápida debe considerarse la cardioversión eléctrica.

En pacientes sintomáticos, sotalol o amiodarona se consideran el tratamiento recomendado para la prevención de la recurrencia de la FA.

En los pacientes con FA bien tolerada, el tratamiento considerado de primera línea, por haber mostrado reducción en las variables de morbilidad y hospitalización, son: los beta-bloqueantes adrenérgicos, los calcio antagonistas limitantes de la frecuencia cardíaca como verapamilo o diltiazem, o digoxina. No obstante, la digoxina no es efectiva en el control de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio, por lo que solo se debería utilizar en pacientes sedentarios o con IC avanzada. La selección del tratamiento se realizará en función de las características del paciente o las posibles contraindicaciones. En algunos pacientes es necesario la combinación de fármacos para el control de la frecuencia cardíaca, siendo la opción más evaluada la de añadir un beta-bloqueante o calcio antagonista limitante de la frecuencia cardíaca junto con digoxina.

Dronedarona, es menos eficaz que amiodarona en la prevención de recurrencias de FA, está contraindicada en pacientes con síntomas de IC en reposo o al mínimo esfuerzo, y no se dispone de datos de eficacia ni seguridad a largo plazo.

**BIBLIOGRAFÍA** Disponible, junto con más información, en el Informe de Evaluación en <http://portal.aragon.es/portal/page/portal/SAS/PROFESIONAL/MEDICAMENTO>.

**Comité de Redacción:** Cristina Alonso, Lourdes Asensio, Mercedes Aza, M<sup>a</sup> José Buisán, Cristina Carcas, Gonzalo Casañal, M<sup>a</sup> Concepción Celaya, Ana Clemente, Francisco José Domínguez, María Elfau, Begoña de Escalante, Miren Arantazu García, Florencio García, Julián Gómez, Carmen Labarta, M<sup>a</sup> Jesús Lallana, M<sup>a</sup> Belén Pina, Nadeia Saiz

Edita: Servicio Aragonés de Salud. Dirección de Coordinación Asistencial.  
D.L. TE-52-2000 - ISSN: 1578-6927



- Para consultas, sugerencias o aportaciones, dirigirse al farmacéutico de Atención Primaria o a la siguiente dirección de correo: [informedicamento@aragon.es](mailto:informedicamento@aragon.es).

- Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el PNT de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Instituto Catalán de la Salud, País Vasco, Aragón y Navarra.

- La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

- Es de gran importancia la comunicación de las sospechas de reacciones adversas a los nuevos medicamentos al Centro Autonómico de Farmacovigilancia.

- Los miembros del Comité han realizado una declaración individual de conflictos de interés

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales