

Dronedarona

Principio activo	Dronedarona
Nome comercial	Multaq®
Presentación/ PVP	400 mg, 60 comprimidos recubertos / 104,90 €
Grupo terapéutico ATC	C01BD. Clase III. ANTIARRÍTMICOS
Laboratorio fabricante	Sanofi-Aventis
Data de comercialización	Decembro de 2009
Condición de dispensación	Receta médica. Diagnóstico hospitalario Acheга reducida. CPD (visado de inspección)

Avaliación

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

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

Data de avaliación

Marzo de 2012

1. Descrición¹

A dronedarona (DRO) é un axente antiarrítmico indicado para evitar recorrencias en pacientes con fibrilacións auriculares.

Polas súas propiedades electrofisiolóxicas, ten características das catro clases de Vaughan-Williams: bloqueo de sodio (Ib), de calcio (IV), antagonismo non competitivo das actividades adrenérxicas (clase II) e bloqueo multicanle de potasio (clase III), clase esta última onde se atopa clasificado xunto coa amiodarona.

A dose recomendada é de 400 mg dúas veces ao día. Con alimentos, a absorción é dun 70%, xa que incrementan a súa biodisponibilidade dúas ou catro veces. A pesar da alta absorción con alimentos, o efecto metabólico presistémico fai que teña baixa biodisponibilidade

(15% do total). A concentración plasmática máxima (Cp. Max.) acádase en 3-6 horas, e o estado estacionario despois de doses repetidas aparece aos 4-8 días. Ten alta unión a proteínas plasmáticas (99,7%) de maneira non saturable, especialmente á albumina. O metabolismo é amplo, principalmente polo CYP3A4. A eliminación é, principalmente, por feces, en forma de metabolitos inactivos. A semivida de eliminación terminal é de aproximadamente 24 horas e a eliminación completa despois de interromper o tratamento é de dúas semanas.

As reaccións adversas máis frecuentes foron de tipo gastrointestinal: diarrea, náusea e vómito.

2. Indicación autorizada¹

A dronedarona está indicada para o mantemento do ritmo sinusal despois de cardioversión efectiva en pacientes adultos e clinicamente estables con fibrilación auricular (FA) paroxística ou persistente.

Polo seu perfil de seguridade, a dronedarona débese prescribir soamente cando as outras opcións alternativas de tratamento fosen consideradas.

A dronedarona non se lles debe prescribir a pacientes con disfunción sistólica ventricular esquerda nin a pacientes con episodios actuais ou anteriores de insuficiencia cardíaca.

>>>DRO non se deberá prescribir en pacientes con FA permanente, pacientes con ICC, disfunción ventricular ou aqueles en que outra alternativa non fose considerada

3. Posoloxía e forma de administración¹

Dose recomendada: 400 mg dúas veces ao día. Debese tomar un comprimido coa primeira comida do día (almorzo) e outro coa cea. Non tomar zume de pomelo xunto con dronedarona.

En caso de esquecer unha dose, o paciente tomará a seguinte no seu horario habitual, e non dobrará a dose.

O tratamento con antiarrítmico de clase I ou III (tales como flecainida, propafenona, sotalol, amiodarona) deberase interromper antes de iniciar o tratamento con dronedarona.

Debido á longa vida media da amiodarona, o seu cambio por dronedarona farase con precaución e baixo a supervisión dun especialista. A información do cambio é escasa.

> Pacientes de idade avanzada

A eficacia e a seguridade en pacientes de idade avanzada sen outras enfermidades cardiovasculares foron comparables ás dun paciente novo. Terase precaución en pacientes con idade ≥ 75 anos que presenten outras comorbilidades.

> Poboación pediátrica

Non está establecida eficacia e seguridade en < 18 anos.

> Poboacións especiais

- Insuficiencia hepática (IH): contraindicada en IH grave, por ausencia de datos. Non se precisa axuste de dose en IH leve ou moderada.
- Insuficiencia renal (IR): contraindicada en IR grave, aclaración de creatinina (CrCl) < 30 ml/min. Non é necesario axuste de dose noutros pacientes con IR.
- Nenos e adolescentes: non está recomendada en menores de 18 anos por ausencia de datos de eficacia/seguridade.
- Embarazo e lactación: non se recomenda dronedarona durante o embarazo ou en mulleres con posibilidade de quedaren embarazadas que non estean utilizando un método anticonceptivo. Sobre a lactación non hai datos de se a dronedarona se excreta no leite materno, polo que non se poden excluír riscos para o lactante.

>>>O tratamento deberá ser iniciado e monitorizado baixo a supervisión dun especialista

4. Datos de eficacia nos ensaios clínicos realizados

4.1. Introducción²

A FA é a arritmia máis frecuente, e vén motivada por diferentes patoloxías de base. Na FA prodúcese unha activación desorganizada auricular, co cal fracasa a coordinación na sístole; isto fai que a enchedura ventricular sexa ineficiente. O ritmo auricular pode chegar a ter unha frecuencia de 160 a 180 latexos por minuto (lpm). No ECG de superficie amósanse intervalos R-R "absolutamente" irregulares.

A súa prevalencia aumenta coa idade.

Atendendo á presentación clínica, a FA clasifícase en: aguda ou diagnóstico recente, paroxística, persistente e permanente. Na FA permanente a cardioversión xa non é eficaz; nas outras pode haber remisión espontánea ou por cardioversión.

A maioría das veces a FA é asintomática, detectándose con frecuencia polas súas complicacións, como son o ictus ou a insuficiencia cardíaca.

Para o seu tratamento, poderanse controlar o ritmo ou a frecuencia.

En caso de control de ritmo, será necesario facer primeiro unha cardioversión (se esta non ocorre espontaneamente) por medio de antiarrítmicos ou mediante cardioversión (choque eléctrico) para volver ao ritmo sinusal.

Unha vez resolta a FA, para manter o ritmo sinusal poderase utilizar un antiarrítmico para atrasar as recaídas, algo que sucede con frecuencia tras a cardioversión. A elección do antiarrítmico para a prevención de recurrencias virá dada "pola patoloxía de base" da FA.

Paciente "con cardiopatía mínima ou ausente": o tratamento antiarrítmico inicial será con flecainida, propafenona ou sotalol, deixando a amiodarona como último recurso.

Paciente "con cardiopatía subxacente":

- Se hai HTA sen hipertrofia ventrículo esquerdo (HVI): flecainida, propafenona ou sotalol, deixando a amiodarona como último recurso.
- Se hai HTA con HVI: amiodarona.
- Se hai enfermidade arterial coronaria (EAC): sotalol ou amiodarona.

- Se hai ICC sistólica ou diastólica: amiodarona.

Nota: omitimos DRO da guía de tratamento, xa que é o medicamento que estamos a avaliar.

4.2. Estudo ATHENA^{3,4}

Estudo prospectivo, aleatorizado (1:1), dobre cego, paralelo, controlado con placebo, grupos paralelos, multinacional e multicéntrico.

Compáranse 400 mg de DRO dúas veces ao día fronte a placebo durante un mínimo de 12 meses en pacientes con FA paroxística, persistente ou flúter auricular (AFL).

4.2.1 Pacientes

Inclusión

Pacientes de alto risco. Foron seleccionados se cumprían algún dos seguintes criterios:

1. 75 anos, con ou sen factores de risco adicionais.
2. ≥ 70 anos, se presentaban un ou máis dos seguintes factores de risco: HTA (tratados polo menos con dous fármacos antihipertensivos de clase diferente), DM, ACV, AIT, embolia sistémica, diámetro da aurícula esquerda maior ou igual a 50 mm por ecocardiograma en modo M, fracción de exección de ventrículo esquerdo inferior a 0,40 por D-electrocardiograma. Ademais, un ECG realizado nos últimos 12 meses tiña que amosar que o paciente estivo ou está en FA/AFL e un segundo ECG nos últimos seis meses que amosa que o paciente estivo ou está en ritmo sinusal (RS).

Exclusión

Foron excluídos para participaren no estudo ATHENA aqueles que tiñan unha das seguintes afeccións: FA permanente, situación hemodinámica inestable (ex.: ata hai pouco, unha IC descompensada), insuficiencia cardíaca conxestiva NYHA clase IV, cirurxía maior non cardíaca planeada ou cardíaca, miocardite aguda, bradi-

cardia < 50 latexos por minuto e/ou intervalo PR > 0,28 segundos, pacientes que necesitan medicación concomitante que está prohibida dentro do ATHENA (é dicir, outros fármacos antiarrítmicos de Vaughan-Williams de clases I e III).

Os pacientes podían ser incluídos no estudo sempre que a conversión a "ritmo sinusal" fose espontánea ou despois dunha cardioversión electrónica ou farmacolóxica. Os pacientes tamén podían ser incluídos mentres se atopaban nunha AF/AFL se eran sometidos a unha cardioversión exitosa despois de anticoagulación adecuada.

4.2.2 Estratificación e seguimento

Estratificouse por centro e por presenza ou ausencia de FA/FLA no momento da aleatorización. Desde a aleatorización, os pacientes foron seguidos un mínimo de 12 meses (rango 12-30 meses).

4.2.3 Variable principal

A variable primaria do estudo foi composta; combinación de primeira hospitalización por causas cardiovasculares ou morte por calquera causa durante o período de estudo, o primeiro que ocorre.

Calquera hospitalización clasificouse en función da causa, dividíndose en cardiovasculares e non cardiovasculares.

As mortes clasificáronse en catro categorías: morte cardíaca (arritmia), morte cardíaca (non arrítmica), morte vascular (non cardíaca) e morte non cardiovascular.

4.2.4 Tamaño da mostra e análise estatística

Supúxose unha diminución global de risco na variable principal dun 15% nun ano. Prevese un seguimento mínimo dun ano e máximo de 2,5 anos (media de 1,7 anos), cunha inscrición de 2.150 pacientes por grupo (4.300 en total), para amosar a superioridade de DRO fronte a placebo.

A análise de eficacia farase por intención de tratar (ITT).

4.2.5 Resultados

Os datos demográficos, cardiolóxicos/vasculares e farmacolóxicos dos participantes foron semellantes entre brazos, excepto no sexo, en que foi maior a porcentaxe de mulleres no grupo de DRO (49% vs. 44%).

Un 25% dos pacientes presentaban FA no momento da aleatorización.

O maior problema subxacente cardiovascular foi a HTA (86%).

Un 60% estaban a tomar AVK e un 40%, Aspirina.

Na distribución de pacientes por grupos (1:1), observamos que o número de abandonos prematuros foi alto nos dous brazos (30%), sendo a causa principal os efectos adversos (12% DRO vs. 8% en grupo placebo), abandono voluntario por parte do paciente (7,5% nos dous grupos) e por outros motivos (9% DRO vs. 9% en placebo) destacando "por outros motivos" a iniciación de tratamento con novo antiarrítmico por parte do investigador ou recorrencia de FA, sendo por recorrencia maior no placebo.

4.2.5.1 Variable principal

No grupo DRO: 734 (32%) dos pacientes acadan a variable principal. Deles, 675 (29%) son hospitalizados por problemas cardiovasculares e 59 (2,6%) morren antes de hospitalizalos.

No grupo placebo: 917 (39,4%) dos pacientes acadan a variable principal. Deles, 859 (36%) sofren hospitalización por problemas cardiovasculares e 58 (2,5%) morren antes da hospitalización.

A diferenza na variable principal a favor de DRO, esencialmente, vén motivada pola diminución de hospitalizacións por recorrencias da FA (14,6% DRO vs. 21,9% placebo).

Cando valoramos mortes por calquera causa (antes, mentres ou despois de seren hospitalizados): 5% DRO vs. 6% placebo, non hai diferenzas significativas, pero cando nos remitimos a mortes de orixe cardiovascular a diferenza si é significativa (2,7% vs. 3,9%; HR 0,71 [0,51-0,98] p = 0,03) a favor de DRO, sendo entre elas as motivadas por arritmias cardíacas (26 mortes -1,1%- vs. 48 -2,2%-) as causantes da diferenza estatística.

A primeira hospitalización motivada por problemas cardiovasculares foi de 675 pacientes (29%) no grupo DRO e 859 (37%) en placebo (HR 0,74; IC 95%, 0,67-0,82; p < 0,001), motivadas especialmente por un maior número de novas FA no grupo placebo.

A variable principal é favorable para DRO de maneira consistente cando estratificamos en diferentes subgrupos como a idade (maior ou menor de 75 anos), o sexo, a presenza ou non de FA na fase de aleatorización, o feito de ter ou non enfermidade estrutural do corazón e ter ou non ICC.

4.2.5.2 Seguridade

Os efectos adversos (EA) máis frecuentes no grupo a tratamento con DRO foron de tipo cardiovascular (prolongación de intervalo QT e bradicardia), gastrointestinais (diarrea, náuseas), rash cutáneo e incremento da creatinina en soro (algo que xa se observou noutros estudos), comprobando que pequenos aumentos de nivel de creatinina son de esperar con este medicamento sen que signifique empeoramento da función renal.

Neste EC non se observaron incrementos de enfermidades da tiroide nin pulmonares, pero o seguimento dos pacientes non superou os 21 meses e en moitos pacientes tratados con amiodarona estes EA, especialmente os pulmonares, xorden despois de dous anos.

Outra limitación vén dada polo alto número de abandonos nos dous brazos (30%), que, por un lado, puido facer que se subestimase o efecto de DRO fronte a placebo pero, por outro, puido limitar a observación de efectos adversos neste grupo.

4.3 Estudo DIONYSOS⁵

4.3.1 Método

Estudo comparativo, aleatorizado, dobre cego, grupos paralelos, multinacional, multicéntrico, levado a cabo entre os anos 2007 e 2008, onde se avalía a eficacia e seguridade de DRO (400mg dúas veces ao día) fronte á amiodarona (600 mg/día durante 28 días seguido de 200mg/día) durante, polo menos, seis meses para o mantemento do ritmo sinusal en pacientes con FA.

O estudo tiña como finalidade comparar o beneficio/risco de DRO fronte á amiodarona

4.3.2 Variable principal

Combinación das variables medición de eficacia e medición de seguridade/tolerabilidade:

- Medición de eficacia: recorrencia de FA ou abandono prematuro de tratamento do estudo por falta de eficacia.
- Medición de seguridade/tolerabilidade: abandono prematuro de tratamento por intolerancia.

Como o estudo foi iniciado con pacientes que estaban en FA, co fin de permitir realizar unha análise por ITT (sen exclusión de pacientes) naqueles casos en que houbo fracaso de cardioversión eléctrica

ou falta de conversión espontánea, foron definidos como fracaso ao tratamento e, polo tanto, contabilizados na análise como pacientes con recorrencia da FA.

Non houbo variables secundarias de eficacia.

A variable principal de seguridade foi a aparición de efectos adversos principais (EAP) en tiroide, figado, pulmón, ollo, pel e aparato dixestivo ou abandono do estudo despois da aparición do efecto adverso. Tamén se avaliou a análise dos EA eliminando os gastrointestinais (menos severos).

4.3.3 Pacientes

≥ 21 anos con FA documentada de ≥ 72 horas de duración, onde a cardioversión e o tratamento antiarrítmico foron indicados por un especialista. Os pacientes atópanse con terapia anticoagulante. Excluíronse pacientes tratados previamente con amiodarona, que o tivesen contraindicado, pacientes con hipotiroidismo ou hipertiroidismo, con intervalo QT ≥ 500 ou insuficiencia cardíaca severa NYHA III/IV, con FA paroxística, ou que se atopasen na necesidade de tomar medicamentos que estivesen contraindicados cos do estudo.

4.3.4 Tratamento

Os pacientes foron aleatorizados 1:1 para recibir DRO (400 mg/12 h) ou amiodarona (600 mg/día durante 28 días para seguir con 200 mg/día) durante, polo menos, seis meses. A cardioversión eléctrica realizouse entre os días 10 e 28 en caso de que o paciente non o fixese de maneira espontánea.

4.3.5 Controis (avaliacións) dos pacientes

A duración do seguimento foi de ata seis meses desde a inclusión do último paciente; estes realizáronse de forma programada (1º día, 5º día, entre os días 10 e 28, día 40, meses 3, 6, 9 e 12), a última visita realizouse 10-15 días despois de finalizar o tratamento.

En caso de abandono prematuro, a última visita realízase despois de estar o paciente 10-15 días sen tratamento.

4.3.6 Estatística

472 pacientes (236 por brazo) son necesarios para amosar unha redución relativa de risco dun 30% na variable principal de DRO fronte á amiodarona despois de seis meses de tratamento. O tamaño de mostra baséase na consideración de que os pacientes con amiodarona terán a probabilidade dunha primeira recorrencia aos seis meses dun 34% (estudo SAFE-T).

Todo paciente aleatorizado e que recibiu, polo menos, unha dose de tratamento incluíuse na análise de eficacia e seguridade (ITT).

A variable principal foi o tempo de recorrencia da FA ou abandono de tratamento prematuro (por intolerancia ou falta de eficacia), de acordo co xuízo médico.

Mostra. 504 pacientes aleatorizados e tratados; 249 con DRO e 255 con amiodarona. Non houbo perdas no seguimento.

4.3.7 Resultados

Aleatorizáronse (1:1) 504 pacientes, e as características demográficas (idade media 64 ± 10 anos, 20% con idade ≥75 anos, caucásico 84%) e a historia cardiovascular (77% con HTA; 18% enfermidade coronaria, 63% historia de FA persistente, 21% primeiro episodio de FA, 4% FA paroxística) atópanse ben equilibradas no estudo.

O 95% dos pacientes están anticoagulados, un 62% están con β bloqueantes, un 52% con IECA/ARA e un 20% con dixitálicos. Os tratamentos tamén están equilibrados entre brazos.

A duración media de tratamento foi similar (sete meses), cun máximo de 14 meses nos dous grupos.

4.3.7.1 Eficacia

A diferenza na variable composta (74% DRO vs. 55% amiodarona) (HR: 1.59; IC 95% 1,28-1,98; p < 0,00001) debeuse especialmente a recorrencias da FA (incluída a ausencia de conversión), que foi máis frecuente no grupo DRO fronte á amiodarona: (63% vs. 42%); en caso de abandono de tratamento, foi menos frecuente no brazo de DRO (10% vs. 14%).

A recorrencia despois da conversión a ritmo sinusal foi de 36% para DRO e 24% para amiodarona. O número de fracasos de cardioversión no grupo de DRO explicase polo alto número que se realizou neste brazo fronte amiodarona (200 vs. 153), xa que no grupo de DRO houbo un menor número de conversións espontáneas (29 vs. 83). Pero a proporción de éxitos na cardioversión eléctrica foi igual nos dous brazos (84%).

4.3.7.2 Seguridade: efectos adversos principais (EAP)

A incidencia de AEP (aparición dun primeiro evento) ou o abandono da terapia por un efecto adverso foi dun 39% e 44% en brazo DRO e amiodarona, respectivamente, aos 12 meses de tratamento (HR 0,80; IC 95% 0,60-1,07; p = 0,129). A menor incidencia de EAP en grupo DRO foi debida, sobre todo, a un menor número de efectos adversos en tiroide, pel, ollos e a nivel neurolóxico.

O grupo DRO tivo maior número de EAP relacionados co aparato dixestivo, especialmente episodios de diarreas.

Ao excluír os EAP gastrointestinais, houbo unha redución de risco relativo (RRR) do 39% da DRO fronte á amiodarona; esta variable final tamén estaba preespecificada no estudo, e nela avalíanse os EAP máis severos (HR 0,61; IC 95% 0,44-0,84; p = 0,002).

EAP por órganos máis relevantes

Tiroide: RRR de DRO fronte á amiodarona dun 84% (p = 0,0006), sendo a maioría dos casos hipotiroidismos.

Neurolóxicos: RRR de DRO fronte á amiodarona dun 87% (p < 0,0001), destacando os efectos adversos de sono e tremor.

Non houbo ningún efecto adverso pulmonar no estudo.

Outras análises de seguridade

- A incidencia de EA graves relacionados co tratamento foi similar nos dous grupos: 13,7% (DRO) vs. 14,5% (amiodarona). Desordes cardíacas (MedDRA system class, versión 11.0) foron descritas nun 4,4% de pacientes tratados con DRO e 6,3% nos tratados con amiodarona.
- Os EA que levaron ao abandono de tratamento foron dun 12,9% en DRO vs. 17,6% en amiodarona. O maior número de abandonos no grupo tratado con amiodarona veu dado polas anormalidades atopadas no ECG (na súa maioría, prolongacións do intervalo QT, bradicardia e desordes na condución), hipotiroidismo e hipertiroidismo.

Discusión

O resultado da variable composta principal foi favorable á amiodarona (184 eventos en grupo DRO vs. 141 en brazo amiodarona, p < 0,001), especialmente pola súa maior eficacia á hora de evitar recorrencias; así, despois da cardioversión producíronse recorrencias no 36,5% pacientes con DRO fronte a un 24,3% con amiodarona.

Análise dos EAP indican que a DRO pode ter un mellor perfil de seguridade debido, especialmente, a menores alteracións da tiroide (2 vs. 15) e neurolóxicas (3 vs. 17).

4.4 Estudo ANDROMEDA⁶

O estudo ANDROMEDA levouse a cabo en 627 pacientes con disfunción ventricular esquerda, hospitalizados por insuficiencia cardíaca de nova aparición ou empeoramento desta e que presentaron, polo menos, un episodio de dificultade respiratoria en situación de mínimo esforzo ou en repouso (clase funcional III ou IV de NYHA) ou dispnea paroxística nocturna durante o mes previo á admisión.

O estudo interrompeuse prematuramente, xa que se observou un balance desfavorable de mortes no grupo de dronedarona [n = 25 fronte a 12 (placebo), p = 0,027].

4.5 Estudo PALLAS⁷

Hipótese: a dronedarona reduciría eventos vasculares maiores en pacientes con fibrilación auricular permanente de alto risco.

Aleatorizáronse pacientes que tiñan ≥ 65 anos de idade cunha historia de ≥ 6 meses de fibrilación auricular permanente e factores

de risco para sufrir eventos vasculares maiores para recibir dronedarona ou placebo.

Os resultados coprimarios foron a combinación de: accidente cerebrovascular, infarto de miocardio, embolia sistémica, ou morte por causas cardiovasculares.

Resultados: despois da inscrición de 3.236 pacientes, o estudo interrompeuse por razóns de seguridade. O resultado coprimario ocorreu en 43 pacientes que recibían dronedarona e 19 con placebo (razón de risco 2,29, IC do 95% intervalo de confianza [IC]: 1,34 a 3,94, p = 0,002). Houbo 21 mortes por causas cardiovasculares no grupo de dronedarona e 10 no placebo (razón de risco 2,11, IC 95%, 1,00 a 4,49, p = 0,046).

Conclusións: a dronedarona aumentou as taxas de insuficiencia cardíaca, accidente cerebrovascular e morte por causas cardiovasculares en pacientes con fibrilación auricular permanente que estaban en risco de eventos vasculares maiores. Os datos amosan que este fármaco non se debe utilizar nestes pacientes.

5 Datos de seguridade

As reaccións adversas máis frecuentes con DRO son dixestivas (diarrea, náusea e vómito), que ademais son o motivo máis frecuente para retirar o medicamento (3% dos pacientes). Outros efectos adversos relevantes frecuentes ou moi frecuentes son de tipo cardiovascular: ICC, prolongación do QTc Bazett e bradicardia. Ademais, está o aumento de creatinina en sangue, probas da función hepática anómalas, rash, fatiga e astenia.

Debido aos efectos adversos de índole cardíaca, renal, pulmonar ou hepática que puidese causar a DRO, a axencia emitiu unha nota de seguridade referente ao seu uso. Véxase a nota na URL abaixo indicada.

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

6 Advertencias especiais e precaucións no uso¹

Monitorización estreita e periódica de función hepática, cardíaca e pulmonar. Se reaparece FA, considerarase a retirada. Retirar o medicamento cando se dea algunha situación de contraindicación indicada na súa ficha técnica.

- Facer ECG cada seis meses. Se o paciente desenvolve FA permanente, retiralo.
- Vixiar a aparición de IC. En caso de que apareza, retiralo.
- Prolongación de QT: moderados incrementos (~10 milisegundos) están relacionados co efecto terapéutico (repolarización prolongada) e non reflicte toxicidade. Pero é necesaria monitorización, e se o intervalo QTc de Bazett é ≥ 500 milisegundos, deberase interromper o tratamento.

- Lesión hepática: débense realizar controis hepáticos regulares, máis frecuentes ao inicio do tratamento debido á notificación de lesións hepáticas, algunha delas potencialmente mortal. Se ALT ≥ 3 LNS en dous controis consecutivos, retiralo.
- Incremento de creatinina: normalmente elévase nos primeiros sete días de tratamento ata un nivel meseta. De se produciren futuros incrementos sobre ese nivel, estudar a súa causa e a posible retirada do medicamento.
- Trastornos respiratorios: a aparición de tose non produtiva ou dispnea pode estar relacionada con toxicidade pulmonar; os pacientes deberán ser avaliados clinicamente. Se se confirma toxicidade, interromper o tratamento.

7 Interaccións con outros medicamentos e outras formas de interacción¹

Digoxina: cando se incorpora DRO a un paciente tratado con digoxina, podería dar lugar a un incremento dos niveis de digoxina (ata 2,5 veces) e precipitar síntomas asociados a toxicidade dixitálica. Cando se asocia, deberase reducir a dose de digoxina á metade e monitorizar.

Dabigatran: cando se asocia a dronedarona, incrementáanse os niveis plasmáticos de ambos ata un 100%. Non se debe facer administración conxunta.

Antagonistas de calcio e betabloqueantes: polo seu efecto depresor do nodo sinusal e aurículo-ventricular, a súa administración conxunta con DRO farase con precaución.

Está contraindicado o uso de inhibidores potentes de CYP3A4 (ex.: ketoconazol, ritonavir, claritromicina) con DRO, pois aumentan ata 17 veces o nivel de DRO en sangue.

Non se aconsella a administración conxunta de indutores potentes do CYP3A4 (ex.: rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoina, herba de San Xoán), por diminuíren os niveis de DRO ata un 80%.

Medicamentos indutores de torsades de pointes (ex.: fenotiazinas, cisaprida, antidepressivos tricíclicos, beripril, algúns macrólidos (eritromicina), terfinadina e antiarrítmicos clase I e III) están contraindicados no seu uso con DRO polo seu potencial risco proarrítmico.

Outras interaccións: véxase a ficha técnica.

8 Contraindicacións¹

- Hipersensibilidade ao principio activo ou a algún dos excipientes.
- IH grave.
- IR grave (CrCl) < 30 ml/min.
- Intervalo QTc de Bazett \geq 500 milisegundos.
- Medicamentos que poidan inducir torsades de points.
- Inhibidores potentes do citocromo P4503A4.
- Pacientes con toxicidade hepática ou pulmonar relacionada con amiodarona.
- Pacientes con IC ou disfunción ventricular esquerda.
- Pacientes con inestabilidade hemodinámica.
- FA permanente (FA \geq 6 meses), duración descoñecida na que o médico non considera necesario realizar máis intentos de restaurar ritmo sinusal.
- Bradicardia < 50 latexos por minuto.
- Bloqueo aurículo-ventricular de segundo ou terceiro grao, ou bloqueo completo de rama, bloqueo distal, disfunción de nodo sinusal, defecto da condución auricular, ou enfermidade de nódulo sinusal (excepto cando hai marcapasos).

9 Custo do tratamento

En primeira liña de tratamento fronte á amiodarona en prevención de recorrencia FA.

	Amiodarona	Dronedarona
Prezo do envase (PVP)	5,81 €	104,9 €
Custo por día	0,19 €	3,5 €
Custo anual	70,6 €	1.276 €
Diferenza de custo anual	1.206,6 €	

10 Avaliación terapéutica

Balance beneficio/risco: atendendo aos datos dos estudos de precomercialización, a dronedarona parece un fármaco máis seguro que a amiodarona (RAR 8% para a variable principal de toxicidade), pero cunha eficacia inferior (RAR 12% para recorrencia de FA).

Se consideramos a premisa de que a elección do antiarrítmico debe estar guiada fundamentalmente por criterios de seguridade máis que de eficacia, a DRO é unha boa opción para a profilaxe de FA, pero a farmacovixilancia poscomercialización obrigou a facer cambios na ficha técnica de DRO motivados por problemas de seguridade, especialmente hepáticos, sendo necesario realizar controis rigorosos do tratamento tanto no seu inicio como no seguimento; isto fai que a potencial vantaxe sobre a amiodarona en seguridade sexa, cando menos, dubidosa actualmente.

Ademais, resultados de EC (ANDROMEDA e PALLAS) fan que sexan maiores as restricións de uso da DRO, contraindicándose en pacientes con FA permanente, ICC ou disfunción sistólica por incremento da mortalidade fronte a placebo, sendo estes os pacientes que máis se poderían ver beneficiados con este novo antiarrítmico.

>>> Non debería ser DRO tratamento de primeira liña en FA non permanente

Polo tanto, DRO debería quedar restrinxida para a prevención da recorrencia da FA en pacientes en que os betabloqueantes, fármacos da clase Ic ou amiodarona están contraindicados, son ineficaces ou non se toleran.

POUCA OU NULA MELLORA TERAPÉUTICA

Clasificación

Débase prescribir de maneira moi rigorosa a pacientes que cumpran coa indicación autorizada.

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 en que está 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

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 o manexo da fibrilación auricular. Segunda edición corrixida, 8 de abril de 2011. Grupo de Traballo para o Manexo da Fibrilación Auricular da Sociedade Europea de Cardioloxía (ESC).
<http://www.revespcardiol.org/es>
3. Stefan H. Hohnloser, M. D. e 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 e 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. e 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 a Guía Farmacoterapéutica de Hospitales de Andalucía. Outubro de 2010.
http://grupodetrabajo.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>

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.

José Santaló-Rios; 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

Os autores asinantes cumpren os requisitos de autoría así como declaran ausencia de conflitos de intereses na elaboración do presente documento.