



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



OSASUN ETA KONTSUMO
SAILA
DEPARTAMENTO DE SANIDAD
Y CONSUMO

Principio activo
Nombre comercial y presentaciones

DRONEDARONA
▲ MULTAQ® (Sanofi-Aventis)
400 mg 60 comprimidos (104,90 €)

Excipientes de declaración obligatoria
Condiciones de dispensación
Fecha de evaluación
Fecha de comercialización
Procedimiento de autorización:
Grupo terapéutico

Lactosa
Receta médica - Aportación reducida
Enero 2011
Septiembre 2010
Centralizado
CO1BD07 - Antiarrítmicos

INDICACIONES¹

La dronedarona (hidrocloruro de dronedarona) está indicada para prevenir recurrencias de fibrilación auricular (FA) o reducir la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de, o que padecen, FA no permanente.

CONTRAINDICACIONES¹

- 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 (lpm).
- Pacientes con inestabilidad hemodinámica incluyendo pacientes con síntomas de insuficiencia cardiaca (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.
- Medicamentos 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 ≥ 500 ms.
- Insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina $[Cl_{Cr}] < 30$ ml/min)
- Pacientes con intolerancia a la galactosa.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

La dronedarona es un antiarrítmico, derivado del benzofurano, estructuralmente similar a la amiodarona. Es un bloqueante multicanal que inhibe las corrientes de potasio (incluyendo IK (Ach), I_{Kr}, I_{Kr}, I_{Ks}) y que, por tanto, prolonga el potencial de acción cardiaco y los periodos 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).

FARMACOCINÉTICA¹

La absorción de la dronedarona administrada con alimentos es del 70%. Debido al efecto de primer paso metabólico, la biodisponibilidad de la dronedarona junto con la comida es de un 15%. Tras administración oral junto con la comida, el pico de concentraciones plasmáticas de dronedarona y del principal metabolito circulante (metabolito N-debutilo) se alcanza a las 3-6 h. Tras administraciones repetidas de 400 mg dos veces al día, se alcanza el estado estacionario en 4-8 días de tratamiento.

La unión plasmática a proteínas *in vitro* y de su metabolito N-debutilo es de 99,7% y 98,5%, respectivamente, y no es saturable. Ambos compuestos se unen principalmente a la albúmina.

La dronedarona se metaboliza ampliamente, principalmente por el CYP3A4. La principal vía metabólica incluye la N-debutilación para formar el principal metabolito activo. La dronedarona se excreta en heces (84%) y orina (6%) principalmente forma de metabolitos. El tiempo de semivida de eliminación es de aproximadamente 25-30 h.

En mujeres, los niveles de dronedarona y de su metabolito N-debutilo son, por término medio, 1,3-1,9 veces más altas que en hombres.

En pacientes de 65 años o mayores, los niveles de dronedarona son un 23% más altos que en pacientes de menos de 65 años.

En sujetos con insuficiencia hepática moderada, los niveles de dronedarona no ligada a proteínas plasmáticas aumentan 2 veces, y los del metabolito activo disminuyen alrededor de un 47%. No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia hepática grave en la farmacocinética de dronedarona.

No se ha evaluado el efecto de la insuficiencia renal en la farmacocinética de dronedarona aunque no se espera que se modifique.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Vía oral. La dosis recomendada es de 400 mg, dos veces al día en adultos. Se debe tomar un comprimido con el desayuno y un comprimido con la cena.

Si se olvida una dosis, los pacientes deben tomar la siguiente dosis en su horario habitual y no deben doblar la dosis.

Debe interrumpirse el tratamiento con antiarrítmicos de Clase I o III (flecainida, propafenona, quinidina, disopiramida, dofetilida, sotalol, amiodarona...) antes de iniciar tratamiento con dronedarona.

EFICACIA CLÍNICA²⁻⁸

Se dispone de datos de siete ensayos clínicos publicados con la dronedarona: un ensayo de búsqueda de dosis en pacientes con FA (DAFNE)³, que no se ha considerado en esta evaluación, cinco ensayos publicados frente a placebo, de los cuales cuatro fueron realizados en pacientes con FA o flúter auricular (FLA) (EURIDIS⁴, ADONIS⁴, ERATO⁵, ATHENA⁶) y uno en pacientes con insuficiencia cardíaca (ANDROMEDA)⁷, y un ensayo frente a comparador activo, amiodarona (DIONYSOS⁸).

Ensayos frente a placebo

En los **estudios EURIDIS y ADONIS** (publicación conjunta⁴), un total de 1.237 pacientes con un episodio previo de FA o FLA fueron aleatorizados a recibir tratamiento con dronedarona 400 mg dos veces al día (n=828) o placebo (n=409) durante 12 meses de forma ambulatoria. Los pacientes recibían además tratamiento convencional: anticoagulantes orales (69%), betabloqueantes (54,7%), IECA (39,5%), antiagregantes a largo plazo (39,4%), estatinas (31,8%), digitálicos (17,5%) o antagonistas del calcio (16,8%). El intervalo de edad de los pacientes fue de 20 a 88 años, siendo la mayoría pacientes caucásicos (97%) y hombres (69%). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (56,8%) y cardiopatía estructural (41,5%), incluyendo enfermedad cardiocoronaria (21,8%). La variable principal fue el tiempo hasta la primera recurrencia de FA o FLA.

En el ensayo EURIDIS, el tiempo (mediana) desde la aleatorización hasta la primera recurrencia de FA/FLA fue 2,3 veces mayor en el grupo de dronedarona que en el grupo placebo (96 vs 41 días, HR=0,78; IC95% de 0,64 a 0,96; p=0,01).

En el ensayo ADONIS, el tiempo (mediana) desde la aleatorización hasta la primera recurrencia de FA/FLA fue 2,7 veces mayor en el grupo de dronedarona que en el grupo placebo (158 vs 59 días, HR=0,73; IC95% de 0,59 a 0,89; p=0,002).

En el **estudio ERATO⁵**, ensayo clínico aleatorizado, doble ciego controlado con placebo de 6 meses de duración en pacientes con FA permanente, sintomáticos en reposo en los que no se consideraba la cardioversión (n=174), se comparó dronedarona 400 mg dos veces al día (n=85) frente a placebo (n=89). Los pacientes recibían tratamiento convencional para la FA permanente: anticoagulantes orales (87,3%), beta-bloqueantes adrenérgicos (48%), IECA o ARA II (47,1%), diuréticos (47,1%), digitálicos (37,3%). El intervalo de edad de los pacientes fue de 31 a 86 años, siendo la mayoría caucásicos (99%) y hombres (70%). Las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión (49%) y cardiopatía estructural (39%). La variable principal fue la frecuencia ventricular, monitorizada mediante Holter de 24 horas.

A los 14 días, la dronedarona redujo la frecuencia ventricular en 11,7 lpm en comparación con placebo (p <0,0001), disminución que se mantuvo durante toda la duración del estudio. Destacar que la dronedarona no tiene aprobada la indicación en FA permanente.

El **estudio ATHENA⁶** es un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego, de 30 meses de duración, para evaluar la eficacia de dronedarona 400 mg dos veces al día frente a placebo en pacientes con FA o con antecedentes de FA y factores de riesgo adicionales. Se incluyeron 4.628 pacientes: grupo dronedarona (n=2.301) y grupo placebo (n=2.327); con FA/FLA y ritmo sinusal, ambos documentados en los últimos 6 meses y al menos un factor de riesgo (edad ≥ 70 años, hipertensión en tratamiento con 2 o más fármacos, diabetes *mellitus*, accidente cerebrovascular previo, diámetro de la aurícula izquierda ≥ 50 mm o FEVI < 0,40). Los pacientes estaban en tratamiento con beta-bloqueantes (70,6%), IECA o ARAII (69,5%), digitálicos (13,6%), antagonistas del calcio (13,8%),

estatinas (38,7%), anticoagulantes orales (60,2%) y aspirina (44%). La edad media de los pacientes fue de 71,6 años y el 46,9% de los pacientes fueron mujeres. Las comorbilidades más frecuentes fueron: hipertensión (86,3%), enfermedad estructural del corazón (59,3%), enfermedad arterial coronaria (30,4%), insuficiencia cardíaca (IC) congestiva Clase II-III de la NYHA (21,2%) y fibrilación auricular o flúter (25%).

La variable principal del estudio fue el tiempo hasta la primera hospitalización por razones cardiovasculares o muerte por cualquier causa.

La dronedarona presentó 734 eventos (31,9%) frente a 917 eventos (39,4%) en el grupo de placebo (HR=0,76, IC95%: de 0,69 a 0,84, $p<0,001$). Este resultado fue consistente en todos los subgrupos (edad, sexo, presencia de FA, enfermedad estructural cardíaca, IC, FEVI), con independencia de las características o medicaciones concomitantes.

Las interrupciones de tratamiento durante el estudio fueron elevadas: 696 (30,2%) en el grupo de dronedarona y 716 (30,8%) en el grupo de placebo. Estas se debieron a: acontecimientos adversos (12,7% grupo dronedarona vs 8,1% grupo placebo), petición por parte de los pacientes (7,5% en cada grupo) y otras razones (9,4% grupo dronedarona vs 14,4% grupo placebo).

El **estudio ANDROMEDA**⁷, ensayo clínico, doble ciego, que comparaba dronedarona 400 mg dos veces al día frente a placebo en pacientes con IC, en el que la variable principal era la combinación de muerte por cualquier causa u hospitalización por IC, se interrumpió antes de tiempo debido a que los resultados preliminares mostraron un mayor riesgo de muerte por empeoramiento de IC en el grupo de dronedarona (25 muertes en 310 pacientes frente a 12 muertes en 317 pacientes del grupo placebo).

Tras los resultados de este estudio, el uso de dronedarona en pacientes con IC inestables con clase funcional III y IV de la New York Heart Association (NYHA) está contraindicado. Debido a la limitada experiencia en pacientes estables (1 a 3 meses) con clase funcional III o fracción de eyección ventricular izquierda (FEVI) <35%, no se recomienda el uso de dronedarona en estos grupos de pacientes.

Estudios frente a comparador activo

El **estudio DIONYSOS**⁸ comparó la eficacia y seguridad de dronedarona (400 mg dos veces al día) frente a amiodarona (600 mg al día durante 28 días y luego 200 mg al día durante, al menos, 6 meses) en pacientes con FA en los que la cardioversión y el tratamiento antiarrítmico estaban indicados. Se aleatorizaron un total de 504 pacientes con FA documentada, 249 recibieron dronedarona y 255 recibieron amiodarona; los pacientes estaban en tratamiento con anticoagulantes orales.

La variable principal de eficacia fue una variable combinada: tiempo hasta la primera recurrencia de FA o discontinuación prematura del medicamento en estudio por intolerancia o falta de eficacia a los 12 meses.

La variable principal, analizada al finalizar el estudio, se presentó en el 75% en el grupo dronedarona y en el 59% en el grupo amiodarona (HR=1,59; IC95%: de 1,28 a 1,98). La recurrencia de FA fue de 63,5% frente al 42%, respectivamente. La recurrencia de FA tras la cardioversión eléctrica se produjo en el 36,5% de los pacientes del grupo dronedarona frente a 24,3% de los pacientes en el grupo de amiodarona. La mediana de duración del ensayo fue de 7 meses. No se dispone, por tanto, de datos a largo plazo.

En resumen, de los cuatro ensayos frente a placebo en pacientes con FA o flutter auricular (FLA) solo en el ensayo ATHENA (en pacientes con FA paroxística o persistente y con uno o más factores de riesgo cardiovascular), la variable principal evaluada era de morbimortalidad. La dronedarona redujo el tiempo hasta la primera hospitalización por razones cardiovasculares o muerte por cualquier causa frente a placebo.

El ensayo ANDRÓMEDA en pacientes con IC se paró prematuramente por registrarse una mayor incidencia de muerte por empeoramiento de IC en el grupo de dronedarona frente a placebo.

Frente a comparador activo, estudio DIONYSOS, la dronedarona fue menos eficaz que la amiodarona en la reducción de la variable combinada de primera recurrencia de FA o discontinuación del medicamento por intolerancia o falta de eficacia.

No disponemos de datos de eficacia de dronedarona en FA en el tratamiento a largo plazo.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

En los ECA, la interrupción del tratamiento por efectos adversos fue del 11,8% en los pacientes en tratamiento con dronedarona frente a un 7,7% en los pacientes a tratamiento con placebo. Los efectos adversos que motivaron con mayor frecuencia la discontinuación de tratamiento con dronedarona fueron los trastornos gastrointestinales.

Los efectos adversos más frecuentes descritos para dronedarona frente a placebo en los ensayos clínicos fueron: diarrea (9% dronedarona vs 5,9% placebo), astenia (6,7% dronedarona vs 5% placebo), náuseas y vómitos (6% dronedarona vs 3,8% placebo), trastornos del ritmo y la frecuencia cardíaca (3,8% dronedarona vs 1,9% placebo),

cambios en los parámetros renales (4,8% dronedarona vs 1,6% placebo), trastornos cutáneos (*rash*, erupciones o exantemas) (2,7% dronedarona vs 1,6% placebo) y cambios en el ECG (1,5% dronedarona vs 0,6 placebo).

De los parámetros renales, el incremento de la creatinina se registró en un 2,4% de los pacientes a tratamiento con dronedarona frente a 0,2% en el grupo placebo. Este incremento se produce rápidamente, alcanzando el nivel máximo a los 7 días de tratamiento, siendo reversible tras la interrupción del tratamiento. Este incremento de la creatinina no se acompañaba de un incremento de los niveles de urea. Si existe un incremento de la creatinina, este valor se utilizará como el nuevo valor basal de creatinina del paciente.

El trastorno del ritmo y frecuencia cardiaca más frecuentemente descrito fue la bradicardia (3,3% en el grupo dronedarona frente a 1,3% en el grupo placebo). La incidencia de arritmias ventriculares fue similar en el grupo de dronedarona y placebo (0,8% y 0,7%, respectivamente).

Los cambios en el ECG descritos con mayor frecuencia fueron: prolongación del intervalo QT (1,3% dronedarona vs 0,5% placebo), baja frecuencia cardiaca definida como ≤ 50 lpm o una reducción de ≥ 15 lpm (10,6% dronedarona vs 4,5% placebo), incremento del QTc (27,6% dronedarona vs 18,7% placebo).

En el ensayo ANDRÓMEDA⁷, aunque no hubo diferencias significativas para la variable principal combinada, se observó un exceso de mortalidad por empeoramiento de la IC a los dos meses en el grupo dronedarona (25 muertes en 310 pacientes) en comparación con el grupo placebo (12 muertes en 317 pacientes).

En el ensayo DIONYSOS⁸, no hubo diferencias significativas en la variable principal combinada de seguridad (primer episodio de evento tiroideo, pulmonar, neurológico, dermatológico, ocular, gastrointestinal o discontinuación prematura del tratamiento por efecto adverso; HR=0,80; IC95%: de 0,60 a 1,07, p=0,129) entre dronedarona y amiodarona. Las interrupciones prematuras del tratamiento por intolerancia fueron más frecuentes en el grupo amiodarona que en el grupo dronedarona (17,6% y 12,9%, respectivamente). La incidencia de acontecimientos adversos específicos en tiroides o neurológicos fue menor para la dronedarona (efectos en tiroides: 0,8% dronedarona vs 5,9% amiodarona, p=0,0006; efectos neurológicos: 1,2% vs 6,7%, p<0,0001); sin embargo, la incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue superior con dronedarona (12,9% frente a 5,1%). No obstante, no se encontraron diferencias significativas en la variable combinada de seguridad (HR=0,89; IC95% de 0,60 a 1,07).

A diferencia de la amiodarona, no se han descrito efectos adversos pulmonares para la dronedarona aunque hay que tener en cuenta que los efectos pulmonares descritos para la amiodarona se presentan con el tratamiento a largo plazo y no se dispone de datos de seguridad a largo plazo de la dronedarona.

Recientemente, la FDA⁹ y la EMA, que ha solicitado el desarrollo de un plan de riesgos de dronedarona², han alertado sobre el uso de dronedarona y la aparición de alteraciones hepáticas graves, incluyendo dos casos de insuficiencia hepática fulminante que requirieron trasplante hepático. A raíz de estos datos, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha establecido que deben realizarse pruebas de la función hepática antes de iniciar el tratamiento y durante el mismo y, en caso de detectarse un incremento de ALT ≥ 3 , debe interrumpirse el tratamiento¹⁰.

Precauciones especiales de uso¹

- Pacientes con IC estable de la clase III de la NYHA o FEVI <35%.
- Se ha descrito un incremento de la creatinina con dronedarona por lo que se recomienda monitorizar la creatinina plasmática a los 7 días de iniciar el tratamiento.
- Deben corregirse los desequilibrios hidroelectrolíticos (déficit de potasio o magnesio) antes de iniciar el tratamiento con dronedarona.
- La dronedarona puede incrementar el intervalo QT por lo que se recomienda monitorización con ECG. Si el intervalo QTc de Bazett es ≥ 500 ms, debe interrumpirse el tratamiento con dronedarona.

Utilización en situaciones especiales¹

- **Embarazo:** no existen datos suficientes sobre la utilización de dronedarona en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva a dosis de 100 mg/kg/día. A dosis inferiores (60 mg/Kg/día), no se han descrito efectos teratogénicos. La dronedarona no está recomendada durante el embarazo.
- **Lactancia:** se desconoce si la dronedarona se excreta en leche materna. Estudios en animales han demostrado excreción de dronedarona y sus metabolitos en leche materna.

- **Población pediátrica:** no hay experiencia en niños y adolescentes menores de 18 años. Por tanto, no se recomienda la dronedarona en esta población.
- **Pacientes de edad avanzada:** no se consideran necesarios ajustes de dosis.
- **Insuficiencia hepática:** la dronedarona está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática grave, por ausencia de datos. No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada.
- **Insuficiencia renal:** la dronedarona está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min). No se requieren ajustes de dosis en otros pacientes con insuficiencia renal.

Interacciones¹

Efectos de otros fármacos sobre la dronedarona y/o alimentos

- Los inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir) incrementan los niveles de dronedarona por lo que su uso conjunto está contraindicado.
- Los inhibidores moderados/leves del CYP3A4 (los antagonistas del calcio, diltiazem y verapamilo) pueden incrementar los niveles de dronedarona. Además, verapamilo y diltiazem pueden interactuar farmacodinámicamente potenciando la disminución de la frecuencia cardiaca por lo que la administración conjunta se ha de realizar con precaución.
- Otros inhibidores moderados del CYP3A4 (eritromicina) es probable que incrementen los niveles de dronedarona.
- Los inductores del CYP3A4 (rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o hierba de San Juan) disminuyen los niveles de dronedarona en un 80% por lo que no se recomienda la administración conjunta.
- Dosis repetidas de zumo de pomelo dieron lugar a un incremento de los niveles de dronedarona. Por tanto, se debe advertir a los pacientes que eviten las bebidas con zumo de pomelo.

Efectos de dronedarona sobre otros fármacos

- La dronedarona puede aumentar los niveles de simvastatina y es predecible también que pueda incrementar los niveles de lovastatina y atorvastatina. No ha sido estudiada la interacción de dronedarona con fluvastatina y rosuvastatina. El uso concomitante de estatinas debe realizarse con precaución. Deben considerarse dosis menores de estatina al inicio y monitorizar los signos clínicos de toxicidad muscular.
- La dronedarona podría aumentar las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y sirolimus. Se recomienda monitorizar las concentraciones plasmáticas y ajustar la dosis.
- No se observaron descensos de etinilestradiol y levonorgestrel en sujetos sanos que recibieron dronedarona conjuntamente con anticonceptivos orales.
- Debido a la interacción farmacocinética y la posible interacción farmacodinámica, los betabloqueantes deben utilizarse con precaución junto con dronedarona. Estos medicamentos deben iniciarse a dosis bajas y el ajuste de dosis sólo debe realizarse después de valorar el ECG.
- La dronedarona incrementa los niveles de digoxina, por lo que debe reducirse un 50% la dosis de digoxina y monitorizar estrechamente sus niveles plasmáticos y se recomienda monitorización clínica y del ECG.
- La dronedarona incrementó en 1,2 veces la S-warfarina y sin cambios en la R-warfarina e indujo un incremento de 1,07 en el *International Normalized Ratio* (INR).

RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: amiodarona.

Eficacia: en la reducción de la frecuencia ventricular, se dispone de un único ensayo clínico de corta duración de dronedarona frente a placebo en pacientes con FA permanente (indicación no autorizada), en que la dronedarona redujo la frecuencia ventricular frente a placebo.

En relación con datos de morbimortalidad, se dispone de un único ensayo publicado frente a placebo en pacientes con FA o antecedentes de FA, en el que dronedarona fue superior a placebo en la reducción de la variable combinada de hospitalización cardiovascular o muerte (ensayo ATHENA). En el único ensayo frente a comparador activo (DIONYSOS), la dronedarona fue menos eficaz que amiodarona en la reducción de la variable combinada de recurrencias de FA o discontinuación del medicamento por efecto adverso o falta de eficacia.

No se dispone de datos de eficacia de dronedarona a largo plazo.

Conclusión: INFERIOR.

Seguridad: No se dispone de datos de seguridad a largo plazo de dronedarona.

En el ensayo comparativo frente a amiodarona, no hubo diferencias significativas en la variable combinada de seguridad. Respecto a la amiodarona, la dronedarona presenta menor incidencia de alteraciones tiroideas y neurológicas pero mayor incidencia de efectos gastrointestinales.

Un ensayo de dronedarona frente placebo en pacientes con IC finalizó prematuramente por asociarse la dronedarona a un incremento de la mortalidad en relación al placebo. La dronedarona está contraindicada en pacientes con IC mientras que la amiodarona es el antiarrítmico recomendado en los mismos.

La EMA ha solicitado el desarrollo de un plan de riesgos de dronedarona.

Recientemente, la FDA⁹ 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 y durante el mismo, y en caso de detectarse un incremento de ALT ≥ 3 , debe interrumpirse el tratamiento.

Conclusión: INFERIOR.

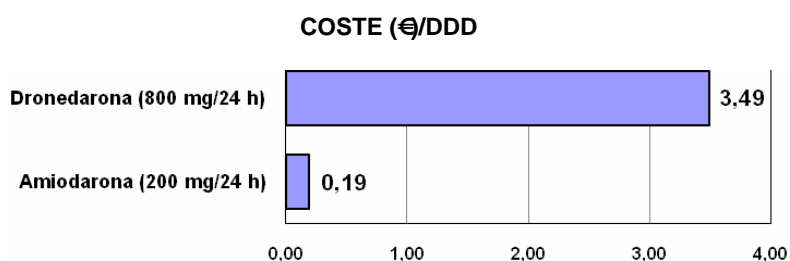
		DRONEDARONA	AMIODARONA
VALORACIÓN GLOBAL DE RAM	A partir de los criterios especificados (superior, semejante, inferior)	Inferior	
RAM MÁS RELEVANTES	Las RAM más relevantes por gravedad y/o por frecuencia Ensayo DIONYSOS	Variable combinada de seguridad a los 12 meses ^a : 83 (39,3%)	Variable combinada de seguridad a los 12 meses ^a : 107 (44,5%) (IC95%: 0,60-1,07, p=0,129)
		EA graves: 13,7%	EA graves: 14,5%
		EA de cualquier tipo: 60,6%	EA de cualquier tipo: 67,5%
		Intervalo QTcB < 500 ms: 10,9%	Intervalo QTcB <500 ms: 20,5%
		EA gastrointestinales: 9,2%	EA gastrointestinales: 3,1%
		EA tiroides: 3/249	EA tiroides: 20/255
		EA neurológicos: 3/249	EA neurológicos: 24/255
		EA piel: 3/249	EA cutáneos: 5/255
	EA hepatobiliares: 2/249	EA hepatobiliares: 2/249	
TASA DE ABANDONOS	Indicar % de abandonos por RAM de los principales ECAs Ensayo DIONYSOS	12,9%	17,6%
LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA	Niños	No datos	No datos
	Ancianos	Eficacia similar en edad avanzada	Eficacia similar en edad avanza
	Embarazo	No datos	Contraindicado
	Lactancia	No datos	Contraindicado
	Comorbilidad (describir): • Insuficiencia hepática (IH) • Insuficiencia renal (IR) • Otros	· IC IV o III inestables: contraindicada · IH moderada: no ajuste de dosis · IH grave: contraindicada · IR moderada: no ajuste de dosis · IR severa: contraindicada	· IH moderada-grave: reducir dosis
INTERACCIONES	Considerar relevancia clínica	· Digoxina, estatinas	· Digoxina, estatinas
		· No interacción con warfarina	· Interacción con warfarina/acenocumarol
		· Fármacos que puedan producir "torsades de pointes": contraindicado	· Fármacos que puedan producir "torsades de pointes": contraindicado
		· Beta-bloqueantes, verapamilo, diltiazem, antidepressivos: precaución	· Beta-bloqueantes, verapamilo, diltiazem, laxantes estimulantes, antidepressivos: no se recomienda tratamiento concomitante
		· Inductores del CYP3A4: no se recomienda tratamiento concomitante	· Fenitoína, flecainida, fármacos metabolizados por CYP3A4, anestesia general
		· Inhibidores del CYP3A4: precaución	· Corticoides sistémicos
		· Interacción con zumo de pomelo	
		· Pacientes con intolerancia a la galactosa: contraindicado	· Diuréticos hipokaliemiantes: precaución

		DRONEDARONA	AMIODARONA
EFEECTO DE CLASE	SI/NO (describir)	No efecto sobre función tiroidea, pulmonar o ocular	Efecto sobre función tiroidea, pulmonar o ocular
POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN	Relacionados con la posología y/o con la forma de administración (describir)	Control función renal y hepática	Control de la función tiroidea, y hepática cada 6 meses
PLAN DE RIESGOS	SI/NO (describir)	Si	No

Pauta: la pauta de administración de la dronedarona es dos veces al día frente a una vez al día de la de la amiodarona.

Conclusión: NO CONCLUYENTE.

Coste: MUCHO MÁS CARA QUE AMIODARONA.



LUGAR EN TERAPÉUTICA^{2,11-13}

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, el sotalol o la 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 betabloqueantes adrenérgicos, los calcio antagonistas limitantes de la frecuencia cardiaca, como verapamilo o diltiazem, o digoxina; no obstante, la digoxina no es efectiva en el control de la frecuencia cardiaca 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 necesaria la combinación de fármacos para el control de la frecuencia cardiaca siendo la opción más evaluada un beta-bloqueante o calcio antagonista limitante de la frecuencia cardiaca junto con la digoxina.

La 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 dispone de datos de eficacia ni seguridad a largo plazo por lo que se deberían seguir utilizando los tratamientos considerados de primera línea en los pacientes con FA.

CONCLUSIONES

La dronedarona, antiarrítmico estructuralmente similar a la amiodarona, se ha autorizado 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.

Eficacia. En relación a datos de morbimortalidad, se dispone de un único ensayo frente a placebo en pacientes con fibrilación auricular, o con antecedentes de fibrilación auricular, en el que la dronedarona fue superior a placebo en la reducción de la variable combinada de hospitalización cardiovascular o muerte. En el único ensayo frente a comparador activo, de 7 meses de duración, la dronedarona fue menos eficaz que amiodarona en la reducción de la variable combinada de recurrencias de FA o discontinuación del medicamento por efecto adverso o falta de eficacia. No se dispone de datos de eficacia a largo plazo.

Seguridad. La dronedarona presenta menor incidencia de alteraciones tiroideas y neurológicas que la amiodarona, pero mayor incidencia de efectos gastrointestinales. Está contraindicada en pacientes con IC. La EMA ha solicitado el desarrollo de un plan de riesgos para dronedarona, y recientemente, la FDA⁹ y la EMA han alertado sobre la aparición de alteraciones hepáticas graves, incluyendo dos casos de insuficiencia hepática fulminante que requirieron trasplante hepático. La AEMPS ha establecido que deben realizarse pruebas periódicas de la función hepática. No se dispone de datos de seguridad a largo plazo.

Pauta y coste. La dronedarona se administra dos veces al día, con alimentos, y su coste es casi veinte veces superior al de la amiodarona.

No parece que la utilización de dronedarona aporte ninguna ventaja sobre los tratamientos de elección para la FA no permanente, en eficacia, seguridad, pauta o coste. Su perfil de efectos adversos está por conocer, pero los datos que empiezan a aparecer son, cuando menos, preocupantes.

FRASE RESUMEN: “Menos eficaz que amiodarona, y perfil de seguridad con muchas dudas.”

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPEUTICO”.

Posibilidades de calificación:	Importante mejora terapéutica: ***	Modesta mejora terapéutica: **
Aporta en situaciones concretas: *	No supone un avance terapéutico: ●	No valorable: información insuficiente ¿?

BIBLIOGRAFIA

1. Ficha técnica de Multaq®. Laboratorio Sanofi-Aventis SA. Disponible en URL: <http://www.ema.europa.eu/humandocs/PDFs/EPAR/multaq/emea-combined-h1043es.pdf>. Consultado en mayo de 2010.
2. Multaq®. EMEA/H/C/001043. Disponible en URL: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf. Consultado en mayo de 2010.
3. Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedarone for prevention of atrial fibrillation: A dose-ranging study. Eur Heart J. 2003; 24: 1481-7.
4. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A, et al. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med. 2007; 357: 987-99.
5. Davy JM, Herold M, Hognlund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D, et al. Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the Efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. Am Heart J. 2008; 156 (3): 527.e1-9.
6. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C, et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009; 360 (7): 668-78.
7. Kober L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gotzsche O, Lévy S, Crijns H, et al. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N Engl J Med. 2008; 358: 2678-87.
8. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, Santini M, Zhu J, Davy JM. 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. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010;21(6):597-605.
9. FDA Drug Safety Communication: Severe liver injury associated with the use of dronedarone (marketed as Multaq). Safety Announcement. FDA U.S. Food and Drug Administration. U.S. Department of Health & Human Service 1-14-2011. Disponible en URL: http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.htm?sms_ss=email&at_xt=4d33ee8dbe4d836a%2C0#Safety_announcement. Consultado en enero de 2011.
10. Dronedarona (Multaq®): Riesgo de alteraciones hepáticas. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios AEMPS 2011; 24 de enero. Disponible en URL: <http://www.portaleami.org/redAlertas/documentos/260111143740.pdf>. Consultado en enero de 2011.
11. Anonimus. Dronedarone for atrial fibrillation? DTB 2010; 48; 126-8.
12. Dronedarone Hydrochloride. Common Drug Review. Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health May 27, 2010. Disponible en URL: http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Multaq_May-31-2010.pdf. Consultado en enero de 2011.
13. CC/AHA/ESC 2006 Guidelines for the Management of Patients With Atrial Fibrillation. Circulation. 2006;114;700-52.

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Elena Olloquiegui Biurrarena. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Isabel Porrás Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión)	Pauta de tratamiento	Variables de medida (end-point)	Resultados (tamaño del efecto/ valores p/ intervalos de confianza)	Calidad del estudio (escala Jadad)
<p>Ref. 8.</p> <p>Le Heuzey JY, et al. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010;21(6):597-605.</p> <p>Ensayo clínico financiado por Sanofi-Aventis.</p>	<p>ECA, multicéntrico, doble ciego, de dronedarona frente a amiodarona en pacientes con FA.</p> <p>El objetivo del ensayo fue comparar la eficacia y seguridad de dronedarona y amiodarona en pacientes con FA persistente.</p>	<p>N=504 pacientes ≥21 años, con FA de más de 72h, con indicación de cardioversión y tratamiento antiarrítmico, en tratamiento con anticoagulantes orales.</p> <p>Criterios de exclusión: tratamiento previo con amiodarona, hipo o hipertiroidismo, IC congestiva grado III, IV de la NYHA.</p>	<p>Dronedarona (n=249): 400 mg dos veces al día</p> <p>Amiodarona (n=255): 600 mg al día los primeros 28 días, y 200 mg al día, al menos, 6 meses</p>	<p>Variable principal: recurrencia de FA o retirada por intolerancia o falta de eficacia a los 12 meses</p> <p>Variable de seguridad predefinida, constaba de efectos adversos específicos sobre tiroides, hepáticos, pulmonares, neurológicos, piel, ojo o gastrointestinales o discontinuación prematura del fármaco por cualquier efecto adverso</p>	<p>Variable principal: (Análisis por ITT) Dronedarona: 75,1% Amiodarona: 58,8% HR 1,59; IC95% de 1,28 a 1,98; p<0,0001.</p> <p>Variable secundaria: Recurrencia de FA: Dronedarona:158 (63,5%) Amiodarona: 107 (42%)</p> <p>Variable principal de seguridad: Dronedarona: 39,3% Amiodarona: 44,5% HR 0,80; IC 95% 0,60-1,07; p=0,129</p> <p>Discontinuación prematura de la medicación Dronedarona: n=26(10,4%) Amiodarona: n=34 (13,3%)</p> <p>Retirada de tratamiento por falta de eficacia Dronedarona: 0,4% Amiodarona: 0%</p> <p>Retirada del tratamiento por intolerancia Dronedarona: 10,0% Amiodarona: 13,3%</p> <p>EA sobre tiroides Dronedarona: n=2 (0,8%) Amiodarona: n=15 (5,9%)</p> <p>EA neurológicos Dronedarona: n=2 (1,2%) Amiodarona: n=17 (6,7%)</p> <p>EA gastrointestinales Dronedarona: n=32 (8%) Amiodarona: n=13 (5,1%)</p>	<p>Puntuación total: 3 ptos</p> <p>Aleatorización adecuada: 0 Doble ciego adecuado: 0</p>

EA: efecto adverso; ECA: ensayo clínico aleatorizado; FA: fibrilación auricular.