

## INFORME DE EVALUACIÓN DRONEDARONA

<b>Principio activo</b>	<b>DRONEDARONA</b>
<b>Nombre comercial</b>	MULTAQ® (Sanofi-Aventis)
<b>Fármacos comparadores</b>	Amiodarona
<b>Fecha de evaluación</b>	Enero 2011
<b>Procedimiento</b>	Centralizado
<b>Fecha de autorización</b>	Diciembre 2009

<b>Calificación del CANM*:</b> <b>No supone un avance terapéutico</b>	<b>Explicación de la calificación:</b> Eficacia menor a amiodarona, no se dispone de datos de seguridad a largo plazo y el coste es superior.
--	--

Posibles calificaciones: importante mejora terapéutica; modesta mejora terapéutica; aporta en situaciones concretas; no supone un avance terapéutico; no valorable: información insuficiente

### 1. INDICACIONES APROBADAS<sup>1</sup>:

Dronedarona (hidrocloruro de dronedarona) está indicado 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.

### 2. MECANISMO DE ACCIÓN<sup>1</sup>:

Dronedarona es un antiarrítmico, derivado del benzofurano, estructuralmente similar a la amiodarona.

Dronedarona es un bloqueante multicanal que inhibe las corrientes de potasio (incluyendo IK (Ach), I<sub>Kr</sub>, I<sub>Kr</sub>, I<sub>Ks</sub>) y que, por tanto, prolonga el potencial de acción cardíaco 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).

### 3. DATOS FARMACOCINÉTICOS<sup>1</sup>:

La absorción de dronedarona administrada con alimentos es del 70%. Debido al efecto de primer paso metabólico, la biodisponibilidad de dronedarona 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 horas. Tras administraciones repetidas de 400 mg dos veces al día, se alcanza el estado de equilibrio en 4-8 días de tratamiento.

La unión plasmática a proteínas de dronedarona *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.

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

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

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

### 4. POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>:

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

### 5. DATOS DE EFICACIA<sup>1, 2</sup>:

Se dispone de datos de 7 ensayos clínicos: un ensayo de búsqueda de dosis en pacientes con FA (DAFNE)<sup>3</sup>, 5 ensayos publicados frente a placebo, de los cuales 4 fueron realizados en pacientes con FA o flúter auricular (FLA) (EURIDIS<sup>4</sup>, ADONIS<sup>4</sup>, ERATO<sup>5</sup>, ATHENA<sup>6</sup>) y uno fue realizado en pacientes con insuficiencia cardíaca; (ANDRÓMEDA)<sup>7</sup> y un ensayo frente a comparador activo, amiodarona (DIONYSOS<sup>8</sup>).

## Ensayos frente a placebo.

En los estudios EURIDIS y ADONIS (publicación conjunta<sup>4</sup>), un total de 1.237 pacientes con un episodio previo de FA o FLA fueron aleatorizados durante 12 meses de forma ambulatoria a recibir tratamiento con dronedarona 400 mg dos veces al día (n=828) o placebo (n=409). Los pacientes recibían además tratamiento convencional (anticoagulantes orales en el 69%, betabloqueantes en el 54,7%, IECA en el 39,5%, antiagregantes a largo plazo en el 39,4%, estatinas en el 31,8%, digitálicos en el 17,5% y antagonistas del calcio en el 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 cardiovascular (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 en comparación con el grupo de placebo (96 vs 41 días, HR=0,78; IC95% de 0,64 a 0,96).

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 en comparación con el grupo de placebo (158 vs 59 días, HR=0,73; IC95% de 0,59 a 0,89).

En el estudio ERATO<sup>5</sup>, 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 (87,3% anticoagulantes orales, 48% beta-bloqueantes adrenérgicos, 47,1% IECA o ARA II, 47,1% diuréticos, 37,3% digitálicos). 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, dronedarona redujo la frecuencia ventricular en 11,7 latidos por minuto (lpm) en comparación con placebo (p <0,0001). Esta disminución en la frecuencia cardíaca se mantuvo durante toda la duración del estudio.

Actualmente, dronedarona no tiene aprobada la indicación en FA permanente.

El estudio ATHENA<sup>6</sup>, 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=2301) y grupo placebo (n=2327); con FA/FLA y ritmo sinusal, ambos documentados en los últimos 6 meses, y al menos un factor de riesgo (edad  $\geq$  70 años, hipertensión en tratamiento con 2 o más fármacos, diabetes *mellitus*, accidente cerebro-vascular previo, diámetro de la aurícula izquierda  $\geq$  50 mm o FEVI < 0,40). Los pacientes estaban a tratamiento convencional 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.

La mayoría tenían al inicio del estudio; 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. Dronedarona presentó 734 eventos (31,9%) frente a 917 eventos (39,4%) en el grupo de placebo, HR=0,76, IC95%: 0.69-0.84,  $p < 0,001$ ). 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 (IECA o ARAII; beta-bloqueantes, digitálicos, estatinas, antagonistas del calcio y diuréticos).

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<sup>7</sup>, 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 terminó antes de tiempo debido a que los resultados preliminares mostraron un mayor riesgo de muerte u hospitalización por empeoramiento de IC en el grupo de dronedarona (53 eventos en 310 pacientes, de los cuales 25 fueron *éxitus*) en comparación con el grupo placebo (40 eventos en 317 pacientes, de los cuales 12 fueron *éxitus*) (HR de la variable principal= 1.13; IC95%=0,73 a 1,74).

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<sup>8</sup>, 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 6 meses) en pacientes con FA en los que la cardioversión y el tratamiento antiarrítmico estaba indicado. 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 a los 7 meses, se presentó en el 75% en el grupo dronedarona y del 59% en el grupo amiodarona (HR=1,59; IC95%:1,28-1,98). 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.

El ensayo fue sólo de 7 meses de duración. No se dispone, por tanto, de datos a largo plazo.

En resumen, de los 4 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 morbi/mortalidad. Dronedaronu 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 u hospitalización por empeoramiento de IC en el grupo de dronedaronu frente a placebo.

Frente a comparador activo disponemos de los resultados del estudio DIONYSOS, en el que dronedaronu fue menos eficaz que amiodaronu 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 dronedaronu en FA en el tratamiento a largo plazo, ni frente a otros tratamientos de primera línea, ni de datos de seguridad a largo plazo.

## 6. DATOS DE SEGURIDAD<sup>1, 2</sup>:

### • Reacciones adversas

La discontinuación del tratamiento por efectos adversos fue del 11,8% en los pacientes a tratamiento con dronedaronu 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 dronedaronu fueron los trastornos gastrointestinales.

Los efectos adversos mas frecuentes descritos para dronedaronu frente a placebo en los ensayos clínicos fueron: diarrea (9% dronedaronu vs 5,9% placebo), astenia (6,7% dronedaronu vs 5% placebo), nauseas y vómitos (6% dronedaronu vs 3,8% placebo), trastornos del ritmo y la frecuencia cardiaca (3,8% dronedaronu vs 1,9% placebo), cambios en los parámetros renales (4,8% dronedaronu vs 1,6% placebo), trastornos cutáneos (rash, erupciones o exantemas) (2,7% dronedaronu vs 1,6% placebo) y cambios en el ECG (1,5% dronedaronu 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 dronedaronu 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 discontinuación 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 dronedaronu frente a 1,3% en el grupo placebo). La incidencia de arritmias ventriculares fue similar en el grupo de dronedaronu y placebo (0,8% y 0,7%, respectivamente).

Los cambios en el ECG más frecuentemente descritos fueron: prolongación del intervalo QT (1,3% dronedaronu vs 0,5% placebo), baja frecuencia cardiaca definida como  $\leq 50$  lpm o una reducción de  $\geq 15$  lpm (10,6% dronedaronu vs 4,5% placebo), incremento del QTc (27,6% dronedaronu vs 18,7% placebo).

En el ensayo ANDRÓMEDA<sup>7</sup>, 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 DIONYSOS<sup>8</sup>, 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; 95% CI 0,60–1,07; p = 0,129) entre dronedarona y amiodarona. Las discontinuaciones prematuras del medicamento en el estudio debido a intolerancia fueron más frecuentes en el grupo amiodarona que en el grupo dronedarona (34 y 26 respectivamente); la incidencia de acontecimientos adversos específicos en tiroides o neurológicos fue menor para la dronedarona frente a amiodarona (efectos adversos en tiroides de 0,8% en dronedarona versus 5,9% en amiodarona, p=0,0006, y neurológicos de 1,2% versus 6,7%, p<0,0001), pero la incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue superior con dronedarona frente a amiodarona (12,9% frente a 5,1%, respectivamente). 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, para dronedarona no se han descrito efectos adversos pulmonares, aunque hay que tener en cuenta, que los efectos pulmonares descritos para la amiodarona se presentan con el tratamiento a largo plazo, y para dronedarona no se dispone de datos de seguridad a largo plazo.

El *Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP)* de la Agencia Europea del Medicamento ha solicitado el desarrollo de un plan de riesgos de dronedarona.<sup>2</sup>

- 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. A raíz de estos datos, la Agencia Española del Medicamento y Productos Sanitarios (AEMPS) ha establecido que deben realizarse pruebas de función hepática antes de iniciar el tratamiento con dronedarona, mensualmente durante los primeros 6 meses, a los 9 y 12 meses, y posteriormente de forma periódica. Si se observa un incremento mayor o igual a 3 veces el límite normal superior (LNS) en los niveles de Alanina aminotransferasa (ALT), deberá realizarse una nueva determinación en el plazo de 48 a 72 horas. Si tras la misma se confirma que los niveles de ALT son mayor o igual a 3 veces el LNS, deberá interrumpirse el tratamiento con dronedarona. Hasta la normalización de la ALT, se realizará una monitorización adecuada y una estrecha vigilancia de los pacientes. Se aconseja informar a los pacientes que contacten inmediatamente con su médico en el caso de que aparezca cualquier síntoma sugerente de daño hepático (tales como dolor abdominal sostenido, anorexia, náuseas, vómitos, fiebre, malestar general, fatiga, ictericia, orina oscura o prurito). 10.

- **Contraindicaciones y precauciones<sup>1</sup>**

**Contraindicaciones:**

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
- Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado o enfermedad del nódulo sinusal (excepto cuando se utiliza con un marcapasos).
- Bradicardia < 50 lpm.
- Pacientes con 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
- 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  $\geq$  500 milisegundos.
- Insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina  $[Cl_{Cr}] < 30$  ml/min)
- Pacientes con intolerancia a la galactosa.

### **Precauciones**

- 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  $\geq$  500 milisegundos dronedarona debe discontinuarse.

### **• Interacciones con alimentos y medicamentos<sup>1</sup>**

Dronedarona es metabolizada principalmente por el CYP3A4, por tanto, los inhibidores e inductores del CYP3A4 tienen potencial para interactuar con dronedarona. Dronedarona es un inhibidor moderado del CYP3A4, es un inhibidor leve del CYP2D6 y un inhibidor potente de glicoproteína-P (Gp-P), por tanto, dronedarona tiene potencial para interactuar con medicamentos que son sustratos de la Gp-P, CYP3A4 o CYP2D6. También puede esperarse una potencial interacción farmacodinámica con betabloqueantes, antagonistas del calcio y digitálicos. Debido al riesgo de pro-arritmia, los medicamentos inductores de torsades de pointes como fenotiazinas, bepridil, antidepresivos tricíclicos, algunos macrólidos orales, terfenadina y antiarrítmicos clases I y III, están contraindicados.

### **Efectos de otros medicamentos sobre dronedarona:**

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, como 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 cardíaca, por lo que la administración conjunta se ha de realizar con precaución.

Otros inhibidores moderados del CYP3A4 como eritromicina también es probable que incrementen los niveles de dronedarona.

Los inductores del CYP3A4, como rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína, hierba de San Juan, disminuyen los niveles de dronedarona en un 80%, por lo que no se recomienda la administración conjunta con dronedarona.

### **Efectos de dronedarona sobre otros medicamentos y/o alimentos:**

Dronedarona puede aumentar los niveles de simvastatina, 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.

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.

Dronedarona incrementó en 1,2 veces la S-warfarina sin cambios en la R-warfarina y sólo un incremento de 1,07 en el International Normalized Ratio (INR).

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.

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

**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. Dronedarona no está recomendada durante el embarazo.

**Lactancia:** se desconoce si 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 dronedarona en esta población.

**Pacientes de edad avanzada:** no se consideran necesarios ajustes de dosis.

**Insuficiencia hepática:** 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:** 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.

## RESUMEN DEL ANÁLISIS COMPARATIVO

(Principios Activos de Referencia: amiodarona)

---

### 1. 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 dronedarona redujo la frecuencia ventricular frente a placebo.

En relación a datos de morbi/mortalidad, 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) 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.

En un ensayo en pacientes con IC de dronedarona frente placebo, se finalizó prematuramente por asociarse la dronedarona a un incremento de la mortalidad en relación al placebo.

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

**Conclusión:** Inferior

### 2. 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. Dronedarona está contraindicada en pacientes con IC, mientras que amiodarona es el antiarrítmico recomendado en los mismos. Los efectos adversos de la amiodarona son muy bien conocidos, la fibrosis pulmonar es muy poco frecuente.

Dronedarona presenta una menor incidencia de alteraciones tiroideas, pero una mayor incidencia de efectos gastrointestinales que amiodarona.

El CHMP ha solicitado el desarrollo de 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 y durante el mismo, y en caso de detectarse un incremento de ALT  $\geq 3$ , debe interrumpirse el tratamiento<sup>10</sup>.

**Tabla 1. Valoración de la seguridad comparada**

		<b>DRONEDARONA</b>	<b>AMIODARONA</b>	
<b>VALORACIÓN GLOBAL DE RAM</b>	A partir de los criterios especificados (superior, semejante, inferior)	Inferior		
<b>RAM MÁS RELEVANTES</b>	Las RAM más relevantes por gravedad y/o por frecuencia  <b>Ensayo DIONYSOS</b>	Variable combinada de seguridad a los 12 meses <sup>a</sup> : 83 (39,3%)	Variable combinada de seguridad a los 12 meses <sup>a</sup> : 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 msec: 10,9%	Intervalo QTcB <500 msec: 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	
<b>TASA DE ABANDONOS</b>	Indicar % de abandonos por RAM de los principales ECAs  <b>Ensayo DIONYSOS</b>	12,9%	17,6%	
<b>LIMITACIONES DE LA POBLACION ESTUDIADA</b>	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 moderada-grave: reducir dosis
• IH grave: contraindicada				
• IR moderada: no ajuste de dosis				
<b>INTERACCIONES</b>	Considerar relevancia clínica	• Digoxina, estatinas	• Digoxina, estatinas	
		• No interacción con warfarina	• Interacción con warfarina/acenocumarol	

		<b>DRONEDARONA</b>	<b>AMIODARONA</b>
		· Fármacos que puedan producir “torsades de pointes”: contraindicado	· Fármacos que puedan producir “torsades de pointes”: contraindicado
		· Beta-bloqueantes, verapamilo, diltiazem, antidepresivos: precaución	· Beta-bloqueantes, verapamilo, diltiazem, laxantes estimulantes, antidepresivos: 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	
		· Interacción con zumo de pomelo	· Corticoides sistémicos
		· Pacientes con intolerancia a la galactosa: contraindicado	· Diuréticos hipokaliemiantes: precaución
<b>EFEECTO DE CLASE</b>	SI/NO (describir)	No efecto sobre función tiroidea, pulmonar o ocular	Efecto sobre función tiroidea, pulmonar o ocular
<b>POSIBLES ERRORES DE MEDICACIÓN</b>	Relacionados con la posología y/o con la forma de administración (describir)	Control función renal	Control de la función tiroidea, y hepática cada 6 meses
<b>PLAN DE RIESGOS</b>	SI/NO (describir)	Si	No

EA: efecto adverso; GI: gastrointestinal

<sup>a</sup> Variable combinada de seguridad: EA tiroideo, pulmonar, neurológico, cutáneo, ocular o GI o discontinuación prematura del tratamiento

**Conclusión:** Inferior

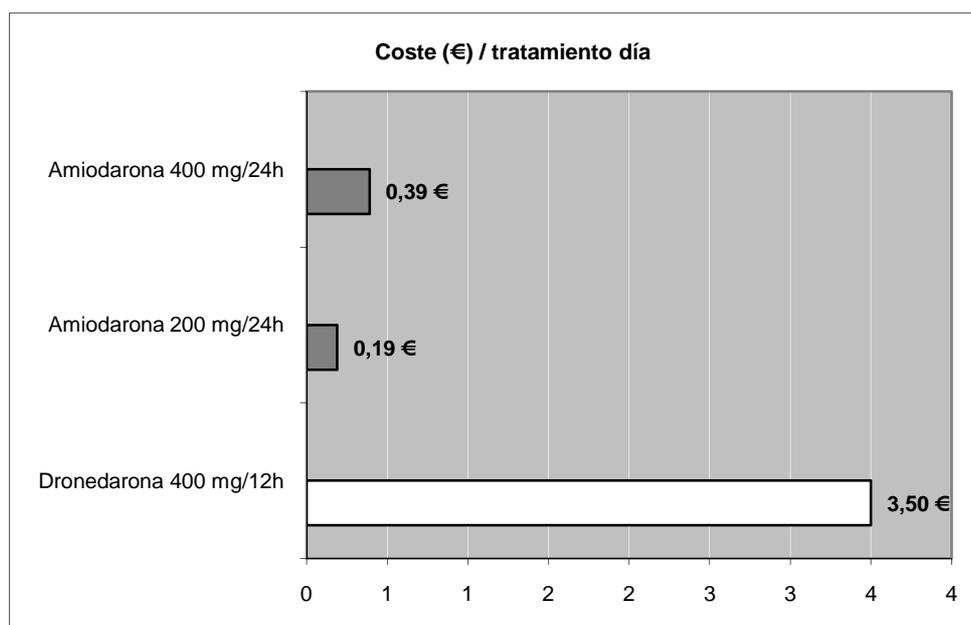
### 3. Pauta

La pauta de administración de dronedarona es dos veces al día frente amiodarona que se administra una vez al día.

**Conclusión:** Inferior

### 4. Coste

Especialidades	Laboratorio // Precio
Multaq® 400 mg 60 comprimidos	Sanofi Aventis S.A. // 104,9 €



**Conclusión:** Superior

### 5. Lugar en terapéutica. <sup>2,11-13</sup>

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.

Sotalol o amiodarona deben considerarse el tratamiento recomendado para la prevención de la recurrencia de la FA, en pacientes sintomáticos.

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 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 necesario la combinación de fármacos para el control de la frecuencia cardiaca, siendo la opción más evaluada la de añadir un beta-bloqueante o calcio antagonista limitante de la frecuencia cardiaca, a la 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, por lo que en los pacientes con FA se debería seguir utilizando los tratamientos considerados de primera línea.

## 6. Dictamen

**Calificación\*:** No supone un avance terapéutico

Esta evaluación ha sido revisada por la Fundación Instituto Catalán de Farmacología (FICF) y por la Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS). Para su realización se ha seguido el procedimiento normalizado de trabajo del Comité Mixto de Evaluación de Nuevos Medicamentos (CmENM) de Andalucía, País Vasco, Institut Català

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados Tamaño del efecto, intervalos confianza, p	Calidad del estudio (Escala Jadad)
DIONYSOS <sup>8</sup>  Ensayo clínico financiado por Sanofi- Aventis	ECA, multicéntrico, doble ciego, de dronedaronas frente a amiodarona en pacientes con FA.  El <b>objetivo</b> del ensayo fue comparar la eficacia y seguridad de dronedaronas y amiodarona en pacientes con FA persistente.	<b>Criterios de inclusión:</b> · Pacientes ≥21 años, con FA de más de 72h, con indicación de cardioversión y tratamiento antiarrítmico, en tratamiento con anticoagulantes orales  <b>Criterios de exclusión:</b> · Tratamiento previo con amiodarona · Hipo o hipertiroidismo · IC congestiva grado III, IV de la NYHA.  Número de pacientes incluidos (n= 504): - Dronedaronas: n=249 - Amiodarona: n=255	Dronedaronas: 400 mg dos veces al día  Amiodarona: 600 mg al día los primeros 28 días, y 200 mg al día, al menos 6 meses	<b>Variable principal:</b> · Recurrencia de FA o retirada por intolerancia o falta de eficacia a los 12 meses  <b>Variable de seguridad</b> predefinida, constaba de efectos adversos específicos sobre tiroides, hepáticos, pulmonares, neurológicos, piel, ojo o gastrointestinales o discontinuación prematura del fármaco por cualquier efecto adverso	<b>Variable principal:</b> (Análisis por ITT) Dronedaronas: 75,1% Amiodarona: 58,8% HR 1,59; IC95% de 1,28 a 1,98; p<0,0001.  <b>Variables secundaria:</b> Recurrencia de FA: Dronedaronas=158 (63,5%) Amiodarona= 107 (42%)  <b>Variable principal de seguridad:</b> Dronedaronas: 39,3% Amiodarona: 44,5% HR 0,80; IC 95% 0,60- 1,07; p=0,129  Discontinuación prematura de la medicación Dronedaronas: n=26(10,4%) Amiodarona: n=34 (13,3%)  Retirada de tratamiento por falta de eficacia: Dronedaronas: 0,4% Amiodarona: 0%  Retirada del tratamiento por intolerancia Dronedaronas: 10,0% Amiodarona: 13,3%  EA sobre tiroides: Dronedaronas: n=2 (0,8%)	Aleatorización adecuada  Doble ciego adecuado  Total = 3 puntos

Referencia (Autor, publicación)	Tipo de estudio y objetivo	Población estudiada (N, características)	Pauta de tratamiento	Variables de medida	Resultados Tamaño del efecto, intervalos confianza, p	Calidad del estudio (Escala Jadad)
					Amiodarona: n=15 (5,9%)  EA neurológicos: Dronedarona: n=2 (1,2%) Amiodarona: n=17 (6,7%)  EA gastrointestinales: Dronedarona: n=32 (8%) Amiodarona: n=13 (5,1%)	

ECA: ensayo clínico aleatorizado, FA: fibrilación auricular, EA: efecto adverso

## 7. Bibliografía

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 a URL: [http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/001043/WC500044534.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/001043/WC500044534.pdf)
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: 1481–1487.
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](http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/ucm240011.htm?sms_ss=email&at_xt=4d33ee8dbe4d836a%2C0#Safety_announcement). (Consultado en enero de 2011).

10. Dronedaron (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 2011)
11. Anonimus. Dronedaron for atrial fibrillation? DTB 2010; 48; 126-8.
12. Dronedaron 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\\_Multiq\\_May-31-2010.pdf](http://www.cadth.ca/media/cdr/complete/cdr_complete_Multiq_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;700-752