

## DRONEDARONA

**Martínez Sesmero J M. S.º de Farmacia del Hospital Virgen de la Salud de Toledo**  
**Tirado Peláez M J. S.º de Farmacia de la Gerencia Atención Primaria de Albacete**  
**Amorós Paredes A. S.º de Farmacia del Hospital Santa Bárbara de Puertollano**

*Dronedaronas es un nuevo antiarrítmico no yodado análogo de amiodarona. Es menos eficaz que amiodarona en la prevención de recurrencias de la fibrilación auricular, aunque teóricamente se asocia con un perfil de toxicidad más favorable.*

### INDICACIONES

Mantenimiento del ritmo sinusal después de una cardioversión efectiva en pacientes adultos y clínicamente estables con fibrilación auricular (FA) paroxística o persistente<sup>1</sup>.

### POSOLÓGÍA

La dosis recomendada es de 400 mg dos veces al día en adultos. Se debe tomar con alimentos, un comprimido con el desayuno y un comprimido con la cena. No debe tomarse zumo de pomelo junto con dronedarona<sup>1</sup>.

Si se olvida una dosis, los pacientes deben tomar la siguiente dosis en su horario habitual y no deben doblar la dosis<sup>1</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

Dronedaronas es un análogo no yodado de amiodarona, su mecanismo de acción no está bien establecido. Parece que es un bloqueante multicanal que inhibe las corrientes de potasio [incluyendo IK(Ach), IKur, IKr, IKs] y que, por lo tanto, prolonga el potencial de acción cardíaca y los períodos refractarios (Clase III). También inhibe las corrientes de sodio (Clase Ib) y las corrientes de calcio (Clase IV). Asimismo, antagoniza de forma no competitiva las actividades adrenérgicas (Clase II)<sup>1</sup>.

Después de la administración oral de Dronedaronas la biodisponibilidad absoluta de dronedarona (junto con la comida) es de un 15%. Dronedaronas se metaboliza ampliamente, principalmente por el CYP 3A4. A su vez, la dronedarona es un inhibidor moderado del CYP 3A4, es un inhibidor leve del CYP 2D6 y un inhibidor potente de glicoproteínas-P. Se excreta metabolizado principalmente en heces.

### EFICACIA CLÍNICA

Se han realizado 5 ensayos con dronedarona en adultos que habían sufrido fibrilación auricular (FA), en cuatro de ellos, se comparó la eficacia de dronedarona con placebo<sup>2,6</sup> y en otro se comparó con Amiodarona (estudio DIONYSOS<sup>7</sup>).

- En dos estudios<sup>2</sup> (EURIDIS-ADONIS) realizados en pacientes con un episodio previo de fibrilación auricular, Dronedaronas comparado con el placebo, retrasó el tiempo hasta la primera recurrencia de FA (116 días vs 53 días p<0,05, respectivamente).

- El estudio realizado<sup>3</sup> (ANDROMEDA) en pacientes con disfunción ventricular izquierda frente a placebo, se interrumpió prematuramente por el balance negativo de muertes en el grupo de dronedarona (HR = 2,13).

- El estudio ERATO<sup>4</sup> evaluó 174 pacientes con FA en tratamiento estándar previo al que se añadió Dronedaronas. La

variable principal fue el cambio en la función ventricular tras 14 días de tratamiento con el fármaco a estudio (-11,0 latidos/minuto en reposo con dronedarona vs 0,7 latidos/minuto con placebo, p<0,05).

- En un estudio de revisión<sup>5</sup> las recurrencias de FA fueron más frecuentes en el grupo de Dronedaronas que con Amiodarona, mientras que las interrupciones prematuras por intolerancia fueron más frecuentes con Amiodarona.

- En el último estudio<sup>6</sup> comparado con placebo (ATHENA), Dronedaronas demostró cierta disminución en el número de hospitalizaciones por causas cardiovasculares (CV), especialmente en las relacionados con la FA (31,9% con Dronedaronas vs. 39,4% con placebo, p<0,05).

- El estudio DIONYSOS<sup>7</sup> comparó Dronedaronas con Amiodarona en pacientes con FA durante una mediana de seguimiento de 7 meses. Se aleatorizaron 504 pacientes que recibieron durante 6 meses Dronedaronas (400 mg/12 horas) o Amiodarona (200 mg/día previa carga de 600 mg/día durante 28 días). La variable principal de eficacia se definió como la primera recurrencia de FA y la variable de seguridad se concretó como la interrupción prematura del medicamento en estudio por intolerancia o falta de eficacia. En el grupo de Dronedaronas hubo mayor recurrencia de FA (63,5%) en comparación con el de Amiodarona (42,0%), mientras que la incidencia de la variable principal de seguridad se redujo de forma no significativa (p=0,129) en el grupo Dronedaronas (39,3%) comparado con el grupo Amiodarona (44,5%).

No se han publicado estudios que determinen el papel de Dronedaronas en la prevención de arritmias ventriculares.

### SEGURIDAD

La seguridad de Dronedaronas se ha estudiado en ensayos clínicos que incluyeron a más de 3.000 pacientes que recibieron dronedarona (400 mg/12 h) durante una media de 13 meses. El período de seguimiento máximo fue de 30 meses<sup>2,7</sup>. Las reacciones adversas más frecuentes fueron de naturaleza digestiva, como náuseas y vómitos, diarrea, y cansancio.

En los estudios controlados con placebo los efectos adversos fueron similares entre los dos grupos, sin embargo, la interrupción del tratamiento por efectos adversos fue significativamente mayor en el grupo de la Dronedaronas.

Comparado con Amiodarona, Dronedaronas demostró menores efectos adversos a nivel de tiroides y neurológicos, sin embargo, los efectos gastrointestinales fueron más altos<sup>7</sup>. No hay ensayos clínicos que nos permitan comparar a largo

plazo los beneficios y riesgos de Dronedaron con Amiodarona, incluyendo infarto, edema de pulmón o efectos proarrítmicos.

Debido a los resultados del estudio ANDROMEDA<sup>3</sup>, Dronedaron está contraindicada en pacientes con fallo cardíaco de clase IV (NYHA) o fallo cardíaco de clase II-III con reciente descompensación.

### PRECAUCIONES Y RESTRICCIONES DE USO

Está contraindicado su uso durante el embarazo (categoría X de la F.D.A.). No hay experiencia en niños y adolescentes menores de 18 años, por lo tanto, su uso no está recomendado en esta población.

Recientemente, se ha emitido una alerta de seguridad por parte de la F.D.A. y la E.M.A. en la que se asocia el uso de Dronedaron a varios casos de daño hepático severo, incluidos dos casos que requirieron trasplante hepático. Ello ha propiciado que se recomiende monitorizar las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento; mensualmente durante los primeros seis meses de tratamiento; a los 9 y 12 meses, y, posteriormente, de forma periódica<sup>8</sup>.

En julio de 2011, se publicaron los resultados preliminares del Estudio PALLAS<sup>9</sup>. Este estudio, donde se comparaba Dronedaron frente a placebo en pacientes de alto riesgo con una FA permanente, fue interrumpido de forma prematura por un exceso de episodios CV graves en los pacientes tratados con Dronedaron. A raíz de estos datos el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA reevalúa la relación beneficio-riesgo de la Dronedaron. Finalmente, el CHMP concluye que “se mantiene el balance beneficio-riesgo favorable en una población limitada de pacientes con FA”.

Además, se incluyen nuevas restricciones de uso, y añade a las contraindicaciones ya reflejadas en ficha técnica las siguientes: inestabilidad hemodinámica, insuficiencia cardíaca o disfunción sistólica del ventrículo izquierdo o antecedentes de estas, FA permanente, y toxicidad hepática o pulmonar relacionada con el uso previo de amiodarona.

Por último, el CHMP recomienda una serie de pautas para la monitorización de los pacientes con objeto de reducir el riesgo de reacciones adversas de tipo hepático, pulmonar, renal y CV<sup>10</sup>.

### LUGAR EN TERAPÉUTICA

Dronedaron es una nueva alternativa para mantener el ritmo sinusal en pacientes con FA no permanente. Los datos publicados hasta la fecha indican que es menos eficaz que Amiodarona. Sólo una población limitada de pacientes con FA no permanente se podría beneficiar de la Dronedaron. Los pacientes tratados con Dronedaron deben ser monitorizados de forma estrecha para reducir el riesgo de reacciones adversas, además de prestar atención a las interacciones con otros fármacos (warfarina, dabigatrán, digoxina, beta-bloqueantes e inhibidores del citocromo P 450 CYP 3A4).

### CONCLUSIONES

1. Dronedaron vs Amiodarona es menos eficaz en la prevención de recurrencia de la FA y en el control de la frecuencia cardíaca.
2. Debido a su perfil de seguridad, la Dronedaron solo debe utilizarse después de considerar otras alternativas de tratamiento.
3. La Dronedaron mantiene un balance beneficio-riesgo favorable en una población muy limitada de pacientes con FA.

<b>Presentaciones:</b>	Multaq® 400 mg 60 comp (104,9 €)
<b>Grupo terapéutico:</b>	C01BD. Antiarrítmicos, clase III.
<b>Condiciones de dispensación:</b>	Receta médica. Diagnóstico Hospitalario. Aportación reducida.

### COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

DRONEDARONA 400 MG/12 H	3,49 €
AMIODARONA 200 MG/24 H	0,19 €

Fuente: Nomenclátor Digitalis mayo 2012

### BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Multaq®. Laboratorio Sanofi-Aventis. Disponible en URL: <http://www.aemps.es/> [Consultado abril 2012] y ficha técnica actualizada tras evaluación del balance beneficio-riesgo por parte del CHMP, disponible en [https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2011/DDL\\_MULTAQ\\_Dronedaron\\_03octubre2011.pdf](https://sinaem.agemed.es/CartasFarmacovigilanciaDoc/2011/DDL_MULTAQ_Dronedaron_03octubre2011.pdf).
2. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, Roy D, Kowey PR, Capucci A; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedaron for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med. 2007 Sep 6;357(10):987-99.
3. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, Gøtzsche O, Lévy S, Crijns H et al; Dronedaron Study Group. Increased Mortality after Dronedaron Therapy for Severe Heart Failure. N Engl J Med. 2008 Jun 19;358(25):2678-87.
4. Davy JM, Herold M, Hoglund C, Timmermans A, Alings A, Radzik D et al; ERATO Study Investigators. Dronedaron for the control of ventricular rate in permanent atrial fibrillation: the efficacy and safety of dronedaron for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study. Am Heart J. 2008 Sep;156(3):527.e1-9.
5. Piccini JP, Hasselblad V, Peterson ED, Washam JB, Califf RM, Kong DF. Comparative Efficacy of Dronedaron and Amiodarone for the Maintenance of Sinus Rhythm in Patients With Atrial Fibrillation. J Am Coll Cardiol. 2009 Sep 15;54(12):1089-95.
6. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, Gaudin C, Page RL, Torp-Pedersen C et al; ATHENA Investigators. Effect of Dronedaron on Cardiovascular Events in Atrial Fibrillation. N Engl J Med. 2009 Feb 12;360(7):668-78.
7. 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 dronedaron versus amiodarone in patients with persistent atrial fibrillation: the DIONYSOS study. J Cardiovasc Electrophysiol. 2010 Jun 1;21(6):597-605.
8. Cartas de seguridad a los profesionales sanitarios: enero 2011 (información sobre lesiones hepáticas graves asociadas al uso de Multaq® (dronedaron), julio 2011 (información sobre resultados preliminares del estudio PALLAS que muestran un aumento del riesgo CV).
9. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J et al., for the PALLAS Investigators. Dronedaron in high-risk permanent atrial fibrillation. N Engl J Med. 2011 Dec 15;365(24):2268-76.
10. Dronedaron (Multaq®): conclusiones de la reevaluación de su relación beneficio-riesgo. Nota informativa SGMUH (FV), 17/04/2012. Disponible en <http://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2011/home.htm>

### Comité de Redacción:

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara García-Escribano S, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000