



Ebaluazio txosten osoa:

[www.osanet.euskadi.net/cevime/eu](http://www.osanet.euskadi.net/cevime/eu)

Printzipio aktiboa:

# DRONEDARONA

## Amiodaronak baino eraginkortasun txikiagoa du, eta zalantza askoko segurtasun-profila

Merkatuko izena eta aurkezpenak:

▲ **MULTAQ® (Sanofi-Aventis)**  
400 mg-ko 60 konprimitu (104,90 €)

Adierazi beharreko eszipienteeak: Laktosa  
Medikamentua emateko baldintzak: Mediku-errezeta  
Ebaluazio-data: 2011ko urtarrila  
Merkaturatze-data: 2010eko iraila  
Baimentze-prozedura: Zentralizatua

Kalifikazioa:

**EZ DAKAR HOBEKUNTZA  
TERAPEUTIKORIK**

Medikamentu berriak ez dakar abantailarik, baimendua izan den indikaziorako lehendik erabilgarri dauden beste medikamentu batzuekin alderatuta.

Dronedarona arritmiaaren kontrako botika da, amiodaronaren antzeko egitura duena. Botika hau baimenduta dago fibrilazio aurikularra (FA) berriro agertzea prebenitzeko edo bentrikuluen maiztasuna murrizteko, FA ez-iraunkorraren aurrekariak dituzten edo hura nozitzen duten paziente heldu eta klinikoki egonkorretan.

**Eraginkortasuna.** Morbilitatea eta heriotza-tasari dagokionez, fibrilazio aurikularra duten edo inoiz izan duten pazienteetan behin bakarrik alderatu da botika honen eraginkortasuna plazeboarenarekin. Entsegu horretan, dronedaronak plazeboak baino gehiago murriztu zuen bihotz-hodietako arazoengatik ospitaleratzea edo heriotza aldagai konbinatua. Konparatzaile aktiboarekin alderatzeko egin den entsegu bakarrean (7 hilabete iraun zuen entsegu horrek), dronedaronak amiodaronak baino eraginkortasun txikiagoa izan zuen FA berriro agertzea edo botikaren jarraipenik eza (ondorio kaltegarriengatik edo eraginkortasun faltagatik) aldagai konbinatua murrizteko orduan. Ez dago epe luzeko eraginkortasunari buruzko daturik.

**Segurtasuna.** Dronedaronak amiodaronak baino tiroide- eta neurologia-arazo gutxiago eragiten ditu, baina urdail-hesteetako arazo gehiago. Kontraindikaturak dago bihotz-gutxiegitasuna duten pazienteetan. EMA erakundeak dronedaronarentzako arrisku-plan bat egitea eskatu du, eta, duela gutxi, gibeledako arazo larriak agertu direla ohartarazi dute FDAk eta EMAk, horien artean bat-batean gibel-gutxiegitasuna nozitu zuten bi kasu; kasu horietan gibeledako transplantea egin behar izan zuten. AEMPS erakundeak ezarri du aldiro-aldiro funtzio hepatikoa neurtzeko probak egin behar direla. Ez dago epe luzeko segurtasunari buruzko daturik.

**Jarraibidea eta kostua.** Dronedarona egunean bi aldiz hartzen da, elikagaiekin, eta haren kostua amiodaronarena halako hogeia da ia.

Ez dirudi dronedarona erabiltzeak inongo abantailarik duenik FA ez-iraunkorra tratatzeko erabiltzen diren aukerako tratamenduen aldean, eraginkortasunari, segurtasunari, jarraibideari edo kostuari dagokienez. Ora-indik ez dugu ezagutzen eragiten dituen kontrako ondorioen profila, baina agertzen hasi diren datuak, gutxienez, kezkatzeak dira.

Oso inportantea da Euskal Herriko Farmazia-zainketako Unitateari notifikatzea medikamentu berrien kontrako erreakzio-susmoak.

**Kalifikatzeko aukerak:**

Ona da egoera konkretuetarako: ★

Hobekuntza terapeutiko handia: ★★★

Ez dakar hobekuntza terapeutikorik: ●

Hobekuntza terapeutiko apala: ★★

Ezin da balioetsi: informazio urriegia ??

Idazkuntza Batzordea: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M<sup>re</sup> Teresa Santamarta, Luísa Ugedo.



Fitxa hau Ebaluazio txosten zabalago baten labur-pengisa atera da. Ebaluazio hori interesatu gutzien eskumenera dago web orrian edo eska daiteke Eskualdeko Farmazialariari edo MIEZ-en Tel. 945 01 92 66 e-mail:cevime-san@ej-gv.es

Kalifikazioa Andaluziako, Kataluniako, Euskal Herriko eta Nafarroako MBEbek batera eman dute. Hemen aurkezten den informazioa oraingoz eskuragarri dagoen gutzia da, baina etorkizunean jasan ditzake aldaketak gertatzen diren aurrerakuntza zientifikoen arabera.

Erabat debekaturik dago dokumentu hau promozio helburuetarako erabiltzea.

## ERABILERA ONARTUAK<sup>1</sup>

Fibrilazio aurikularra (FA) berriro agertzea prebenitza edo bentrikuluen maiztasuna murriztea, FA ez-iraunkorraren aurrekariak dituzten edo hura nozitzen duten pazienteen heldu eta klinikoki egonkorretan.

**Kontraindikazioak<sup>1</sup>:** bigarren edo hirugarren mailako blokeo aurikulobentrikularra edo nodulu sinusaren gaixotasuna (taupada-markagailuarekin erabiltzen denean izan ezik), bradikardia < 50 taup./min, ezegonkortasun hemodinamikoa —atsedenaldiko edo ahaleginik txikieneko bihotz-gutxiegiatasunaren sintomak barne (NYHA eskalako IV. eta III. klase funtzional ezegonkorrak)—, CYP3A4aren potentzia handiko inhibitzaileak (ketokonazola, itrakonazola, borikonazola, posakonazola, telitromizina, klaritromizina, nefazodona eta eritonabirra) harekin batera hartzea, *torsades de pointes* eragin dezaketen botikak (fenotiazinak, bepridila, antidepressibo tribizikloak, terfenadina eta ahotik hartzeko zenbait makrolido, I. eta III. motako arri-tmiaren kontrako botikak), Bazett-en QTc tartea > 500 ms, gibel- edo gil-tzurrun-gutxiegiatasun larria (CICr <30 ml/min), galaktosarekiko intolerantzia (laktosa baitu).

## POSOLOGIA ETA BOTIKA EMATEKO MODUA<sup>1</sup>

Ahotik hartzeko. Gomendatzen den dosia: 400 mg/12 ordu, gosariarekin eta afariarekin batera. Dosi bat hartzea ahaztuz gero, pazienteeek hurrengo dosia hartu behar dute, ohiko ordutegian.

## ERAGINKORTASUN KLINIKOA<sup>2-8</sup>

Dronedaronarekin eginkortasun zuzenaren kliniko argitaratu dira: bat, FA duten pazienteetan, dosia aurkitzeko<sup>3</sup>; bost, plazeboarekin konparatzeko (lau entsegu FA edo flutter aurikularra (FLA) duten pazienteetan<sup>4-6</sup>, eta bat, bihotz-gutxiegiatasuna duten pazienteetan<sup>7</sup>); eta bat, amiodaronarekin konparatzeko<sup>8</sup>.

### Plazeboarekin konparatzeko entseguak

**EURIDIS eta ADONIS ikerketetan<sup>4</sup>,** ausazko aukeraketatik hasi eta FA/FLA lehen aldiz berriro agertu arteko denbora (mediana) handiagoa izan zen (2,3 eta 2,7 bitartean) dronedaronaren taldean plazeboan baino.

**ATHENA ikerketan<sup>6</sup>** (30 hilabete iraun zuen ikerketa honek), bihotz-hodietako arazoengatik lehenengo ospitaleraztea edo edozein arazoengatik heriotza gertatu arte igarotako denbora izan zen aldagai nagusia. Dronedaronaren kasuan, 734 gertaera izan ziren (% 31,9); plazeboaren kasuan, berriz, 917 (% 39,4) (HR = 0,76; KT % 95: 0,69tik 0,84ra, p<0,001).

**ANDROMEDA ikerketa<sup>7</sup>** (ikerketa honek bihotz-gutxiegiatasuna zuten pazienteetan konparatu zituen dronedarona eta plazeboa) denbora baino lehen eten zen, aurretiko emaitzek agerian utzi baitzuten bihotz-gutxiegiatasunak okerrera egitearen ondorioz hiltzeko arriskua handiagoa zela dronedarona hartzen zutenen taldean.

### Konparatzaile aktiboarekin alderatzeko ikerketak

**DIONYSOS ikerketak<sup>8</sup>** (7 hilabete baino ez zuen iraun) kardiobertsioa eta aritmiaaren kontrako tratamendua gomendatzen zitzaieen paziente FA-dunetan dronedaronak eta amiodaronak zuten eraginkortasuna eta segurtasuna alderatu zituen. Dronedaronak amiodaronak baino eraginkortasun txikiagoa izan zuen FA berriro agertzea edo botikaren jarraipenik eza (ondorio kaltegarriengatik edo eraginkortasun faltagatik) aldagai konbinatua murrizteko orduan. Kardiobertsio elektrikoaren ondoren FA berriro agertzea pazienteen % 36,5en gertatu zen dronedarona hartzen zutenen artean; amiodarona hartzen zutenen artean, berriz, pazienteen % 24,3n.

Ez dago dronedaronaren epe luzeko eraginkortasunari buruzko daturik.

## SEGURTASUNA

### Kontrako erreakzioak<sup>1</sup>

Proba klinikoetan deskribatu ziren kontrako ondorioak ohikoenak hauek izan ziren: beherakoa (% 9), astenia (% 6,7), goragalea eta gorakoak (% 6), bihotz-ermittoaren eta -maiztasunaren asaldurak (% 3,8), aldaketak giltzurrunaren parametroetan (% 4,8), azaleko asaldurak (% 2,7) eta aldaketak EKGn (% 1,5).

DIONYSOS entseguan<sup>8</sup> ez zen aldaketa nabarmenik agertu dronedaronaren eta amiodaronaren arteko alderaketan, segurtasuna (tiroideko, biriketako, sistema neurologikoko, azaleko, begietako eta urdail-hesteetako arazoak lehen agerraldia edo kontrako ondorioengatik botikaren jarraipenik eza aldagai konbinatuan). Dronedaronaren kasuan gutxiago izan ziren tiroideko edo sistema neurologikoko kontrako ondorioak, eta urdail-hesteetako ondorioak, berriz, gehiago.

Ez da deskribatu biriketako kontrako ondorioak dronedaronaren kasuan, baina dauden datuak epe motzekoak dira.

Ez dago epe luzeko segurtasun-daturik, eta EMA erakundeak dronedaronaren arrisku-plan bat egiteko eskatu du.

Duela gutxi, dronedarona erabiliz gibelesko arazo larriak agertu direla ohartarazi dute FDAk<sup>9</sup> eta EMAk, horien artean bat-batean gibel-gutxiegiatasuna nozitu zuten bi kasu; kasu horietan gibelesko transplantea egin behar izan zuten. Horren ondorioz, AEMPS erakundeak ezarri du funtzio hepatoaren probak egin behar direla tratamendua hasi aurretik eta tratamendua irauten duen artean, eta ALT  $\geq$  3 igo dela hautematen bada, eten egin behar dela tratamendua<sup>10</sup>.

### Erabiltzean kontuan hartu beharrekoak<sup>1</sup>

- NYHA eskalako III. motako bihotz-gutxiegiatasun egonkorra edo EBEF < % 35

- Plasmako kreatinina monitorizatu behar da tratamendua hasi eta 7 egunera.
- Desoreka hidroeletrokoak zuzendu behar dira tratamendua hasi aurretik.
- EKGrekin monitorizatu behar da, eta QTc tartea  $\geq$ 500 ms bada, tratamendua eten.

### Egoera berezietan erabiltzea<sup>1</sup>

- Ez da gomendatzen haurdunaldian erabiltzea, ez eta hurrek hartzea ere. Ez dakigu amaren esnera igarotzen den ala ez.
- Ez dago dosiak doitu beharrik gibel-gutxiegiatasun arin edo moderatuan edo giltzurrun-gutxiegiatasun arin edo moderatuan.

### Interakzioak<sup>1</sup>

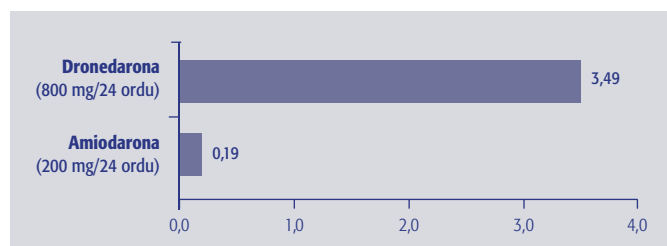
#### Beste botika batzuek dronedaronan eta/edo elikagaietan duten eragina

- CYP3A4aren inhibitzaile moderatuek/arinek (kaltzioaren antagonistek, diltiazemak eta berapamiloak eta eritromizina) dronedaronaren maila igo dezakete; gauza bera eragin dezake arabisagar-zukua behin eta berriro hartzeak ere. Gainera, kaltzioaren antagonistek bihotz-maiztasuna murriztu dezakete.
- Ez da gomendatzen CYP3A4aren inductorrekin (errifanpizina, fenobarbitala, karbamazepina, fenitoina edo Santiago belarrarekin) batera hartzea, dronedaronaren maila % 80 jaisten baita.

#### Dronedaronak beste botika batzuetan duen eragina

- Arretaz ibili behar da estatinekin batera erabiltzen bada. Komeni da hasieran estatinen dosi txikiagoak erabiltzea, eta muskuluekiko toxikotasunaren seinale klinikoak monitorizatu behar dira.
- Takrolimusarekin eta sirolimusarekin batera erabiliz gero, plasmako kontzentrazioak monitorizatu behar dira, eta dosiak doitu.
- Arretaz ibili behar da aldi berean betablokeatzaileak erabiltzen bada, interakzio farmakozinetikoagatik eta interakzio farmakodinamikoa gerta daitekeelako.
- Digoxinarekin, % 50 murriztu behar da honen dosia, plasmako kontzentrazioak monitorizatu, klinika eta EKG.
- Dronedaronak 1,2 aldiz handitu zuen S-warfarina, eta 1,07 aldiz goarazi zuen INRa.

## KOSTUA (€) /DDD



## TERAPEUTIKAN DUEN KOKAPENA<sup>2,11-13</sup>

Miokardioko iskemiagatik arrisku hemodinamikoa duten FA-dun pazienteetan edo FA baten ondoriozko sintoma larriak eta bentrikuluen maiztasun azkarra dituztenetan, kontuan hartu behar da kardiobertsio elektriko egiteko aukera. Sintomak dituzten pazienteetan, sotolola edo amiodarona dira gomendaturiko tratamendua FA berriro agertzea prebenitzeko. FA ondo jasaten duten pazienteetan, lehen aukerako tratamendua (erikortasuna eta ospitaleraztea aldagaiak murrizten dituztela frogatu delako) hauek dira: betablokeatzaile adrenergikoak, bihotz-maiztasuna mugatzen duten kaltzioaren antagonistak, berapamiloa edo diltiazema adibidez, edo digoxina; hala ere, digoxina ez da eraginkorra ariketa fisikoa egitean bihotz-maiztasuna kontrolatzeko, eta horregatik, paziente sedentarioetan edo bihotz-gutxiegiatasun handia dutenetan baino ez litzateke erabili behar. Pazientearen ezaugarrien edo izan daitezkeen kontraindikazioen arabera aukeratu behar da tratamendua. Paziente batzuetan, botikak konbinatu egin behar dira bihotz-maiztasuna kontrolatzeko; horretarako gehien aztertu den aukera bihotz-maiztasuna mugatzen duen kaltzioaren antagonista edo betablokeatzaile da, digoxinarekin batera.

Dronedaronaren eraginkortasuna amiodaronarena baino txikiagoa da FA berriro agertzea prebenitzeko, atsedeneko edo ahaleginik txikieneko bihotz-gutxiegiatasunaren sintomak dituzten pazienteek kontraindikatuak dute, eta ez dago eraginkortasunari eta segurtasunari buruzko epe luzeko daturik; horregatik, FA duten pazienteak tratatzeko lehen aukerako tratamendu gisa hartzen dena erabiltzen jarraitu behar litzateke.

Bibliografia-erreferentzia guztiak eskuragarri daude «INFORME DE EVALUACIÓN DE DRONEDARONA» izeneko txostenean, web-orri honetan: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/eu>



Informe de evaluación completo:  
[www.osanet.euskadi.net/cevime/es](http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es)



Principio activo:

# DRONEDARONA

## Menos eficaz que amiodarona, y perfil de seguridad con muchas dudas

Nombre comercial y presentaciones:

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

Excipientes de declaración obligatoria: Lactosa  
Condiciones de dispensación: Receta médica  
Fecha de evaluación: Enero 2011  
Fecha de comercialización: Septiembre 2010  
Procedimiento de autorización: Centralizado

Calificación: **NO SUPONE UN AVANCE  
TERAPEUTICO**

La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

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 morbilidad, 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 insuficiencia cardíaca. La EMA ha solicitado el desarrollo de un plan de riesgos para dronedarona, y recientemente, la FDA 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.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Impotante mejora terapéutica: \*\*\*

Modesta mejora terapéutica: \*\*

Aporta en situaciones concretas: \*

No supone un avance terapéutico: ●

No valorable: información insuficiente ?

Comité de redacción: Inigo Aizpuru, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Elena Olloquiegui, Isabel Porras, M<sup>a</sup> Teresa Santamarta, Luisa Ugedo.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: [cevime-san@ej-gv.es](mailto:cevime-san@ej-gv.es)

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

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

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.

**Contraindicaciones<sup>1</sup>:** bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado o enfermedad del nódulo sinusal (excepto cuando se utiliza con marcapasos), bradicardia <50 lpm, inestabilidad hemodinámica incluyendo síntomas de IC en reposo o al mínimo esfuerzo (clase funcional IV y III inestables de la NYHA), administración conjunta con inhibidores potentes del CYP3A4 (ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, telitromicina, claritromicina, nefazodona y ritonavir), fármacos que pueden inducir *torsades de pointes* (fenotiazinas, bepridil, antidepresivos tricíclicos, terfenadina y ciertos macrólidos orales, antiarrítmicos de clases I y III), intervalo QTc de Bazett  $\geq 500$  ms, insuficiencia hepática grave o renal grave (ClCr <30 ml/min), intolerancia a la galactosa (contiene lactosa).

## POSOLÓGIA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

Vía oral. Dosis recomendada: 400 mg/12 h, con el desayuno y la cena. Si se olvida una dosis, los pacientes deben tomar la siguiente en su horario habitual.

## EFICACIA CLÍNICA<sup>2-8</sup>

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

### Ensayos frente a placebo

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

En el **estudio ATHENA<sup>6</sup>**, de 30 meses, la variable principal 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 (39,4%) con placebo (HR=0,76, IC95%: de 0,69 a 0,84, p<0,001).

El **estudio ANDROMEDA<sup>7</sup>**, que comparó dronedarona frente a placebo en pacientes con IC, se interrumpió antes de tiempo porque los resultados preliminares mostraron un mayor riesgo de muerte por empeoramiento de IC en el grupo de dronedarona.

### Estudios frente a comparador activo

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

No hay datos de eficacia de dronedarona a largo plazo.

## SEGURIDAD

### Reacciones adversas

Los efectos adversos más frecuentes descritos en los ensayos clínicos fueron: diarrea (9%), astenia (6,7%), náuseas y vómitos (6%), trastornos del ritmo y la frecuencia cardíaca (3,8%), cambios en los parámetros renales (4,8%), trastornos cutáneos (2,7%) y cambios en el ECG (1,5%).

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

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

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

Recientemente, la FDA<sup>9</sup> y la EMA han alertado sobre la aparición de alteraciones hepáticas graves con el uso de dronedarona, incluyendo dos casos de insuficiencia hepática fulminante que requirieron trasplante hepático. A raíz de esto, 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<sup>10</sup>.

### Precauciones especiales de uso<sup>1</sup>

- IC estable de clase III de la NYHA o FEVI <35%.
- Monitorizar la creatinina plasmática a los 7 días de iniciar el tratamiento.

- Corregir los desequilibrios hidroelectrolíticos antes del inicio del tratamiento.
- Monitorización con ECG y, si el intervalo QTc es  $\geq 500$  ms, debe interrumpirse el tratamiento.

### Utilización en situaciones especiales<sup>1</sup>

- No se recomienda su uso en embarazo ni en niños. Se desconoce si se excreta en leche materna.
- No se precisan ajustes de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada ni en insuficiencia renal leve o moderada.

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

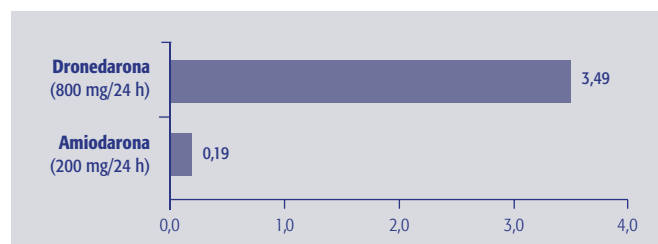
#### Efectos de otros fármacos sobre la dronedarona y/o alimentos

- Inhibidores moderados/leves del CYP3A4 (los antagonistas del calcio, diltiazem y verapamilo y eritromicina) pueden incrementar los niveles de dronedarona, así como dosis repetidas de zumo de pomelo. Además, los antagonistas del calcio pueden potenciar la disminución de la frecuencia cardíaca.
- No se recomienda la administración conjunta con inductores del CYP3A4 (rifampicina, fenobarbital, carbamazepina, fenitoína o hierba de San Juan) porque disminuyen los niveles de dronedarona en un 80%.

#### Efectos de dronedarona sobre otros fármacos

- Precaución en uso concomitante con estatinas. Considerar dosis menores de estatina al inicio y monitorizar los signos clínicos de toxicidad muscular.
- Junto a tacrolimus y sirolimus, monitorizar las concentraciones plasmáticas y ajustar la dosis.
- Precaución en uso concomitante con betabloqueantes, debido a interacción farmacocinética y posible interacción farmacodinámica.
- Con digoxina, reducir un 50% la dosis de ésta y monitorización de niveles plasmáticos, clínica y del ECG.
- Dronedarona incrementó 1,2 veces la S-warfarina e indujo un incremento de 1,07 en el INR.

## COSTE (€/DDD)



## 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. 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 cardíaca, como verapamilo o diltiazem, o digoxina; no obstante, la digoxina no es efectiva en el control de la frecuencia cardíaca durante el ejercicio por lo que solo se debería utilizar en pacientes sedentarios o con IC avanzada. La selección del tratamiento se realizará en función de las características del paciente o las posibles contraindicaciones. En algunos pacientes es necesaria la combinación de fármacos para el control de la frecuencia cardíaca siendo la opción más evaluada un beta-bloqueante o calcio antagonista limitante de la frecuencia cardíaca 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 debería seguir utilizando el tratamiento considerado de primera línea en los pacientes con FA.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el **INFORME DE EVALUACIÓN DE DRONEDARONA** en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>