



Evaluación FARMACOTERAPÉUTICA - Número 14, año 2010

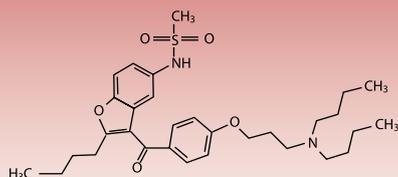
Dronedaron (DOE)

Descripción del medicamento.

Principio activo (DCI)

Forma Farmacéutica

Presentaciones



DRONERADONA



Multaq® 400mg

100 comprimidos : 122,61€
60 comprimidos : 104,90€

Nombre comercial (laboratorio)

Multaq® (Sanofi Aventis)

Grupo terapéutico (ATC)

CO1BD07 Antiarrítmicos.

Excipiente de declaración obligatoria:

Lactosa

Condiciones de dispensación

Con receta médica. Financiado por Sistema Nacional de Salud.

Fecha de autorización de la EMA

26 de Noviembre de 2009

Fecha de comercialización

15 de Septiembre de 2010

VALORACIÓN



NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO.

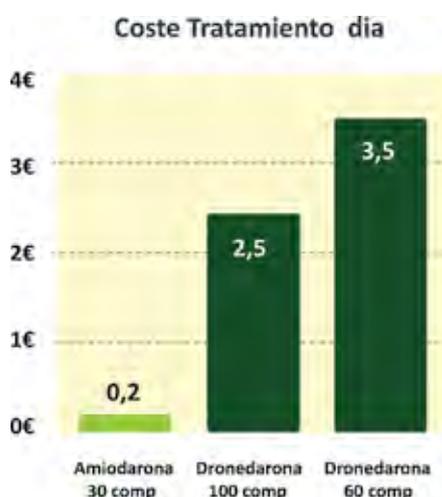
La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizado.

Escala de Valoración

?	NO VALORABLE: Información insuficiente
X	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO
!	SOLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS
✓	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA
✓✓	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA

COSTE COMPARADO

RESUMEN



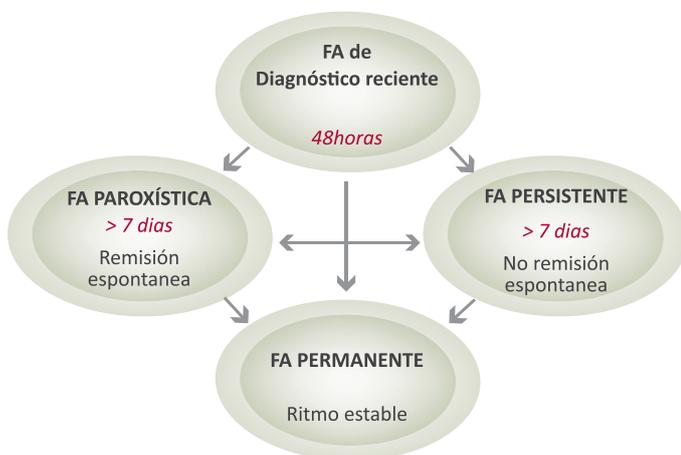
- Dronedaron es un nuevo antiarrítmico de clase III según la escala electrofisiológica de Vaughan-Williams, indicado en adultos con fibrilación auricular (FA) clínicamente estables, para prevenir la aparición de recurrencias y reducir la frecuencia ventricular en los pacientes con y sin historia previa de FA y flutter auricular.
- Es menos eficaz que amiodarona en la prevención de recurrencias de la FA, aunque se asocia con un perfil de toxicidad más favorable. Esto hace que la frecuencia de interrupción del tratamiento debida a los efectos adversos sea mas baja, evidencia solo mostrada en tratamientos de corta duración, ya que no se ha realizado un seguimiento a largo plazo.
- En un estudio frente a placebo, dronedaron se asoció con un menor índice de hospitalización por eventos cardiovasculares, sin embargo este estudio no aportó datos firmes en relación con la recidiva de la arritmia.
- Por todo ello y debido a sus características farmacocinéticas, dronedaron puede ser de utilidad en aquellos casos de fracaso terapéutico con otros antiarrítmicos.

1. INTRODUCCIÓN

La fibrilación auricular (FA) es un trastorno del ritmo cardíaco debido a la pérdida de sístole auricular, que predispone a un estasis sanguíneo con la consecuente formación de trombos auriculares, pudiendo ocasionar un compromiso hemodinámico severo. El diagnóstico se realiza con el electrocardiograma mostrando una línea basal sin ondas P y un ritmo ventricular irregular.

La incidencia es del 0.4-1% en la población general y la prevalencia se incrementa con la edad (4-5%) en mayores de 65 años, siendo más frecuente en hombres que en mujeres. El riesgo de padecer un accidente cerebrovascular es entre 2 y 7 veces superior en la población con FA. Constituye la primera causa de hospitalización entre todas las arritmias, con un promedio de gasto en España de unos 6.360€/paciente/año, representando una carga económica importante.¹

Figura 1. Clasificación y evolución de la FA según la forma de presentación clínica.



Aproximadamente el 50% de los pacientes en los que la FA se revierte a ritmo sinusal, experimentan recurrencia de la misma durante el primer año bajo tratamiento antiarrítmico. Esto hace que el tratamiento de la FA sea frecuentemente insatisfactorio. Los objetivos fundamentales en el tratamiento de la FA consisten en el mantenimiento del ritmo sinusal y la reducción de la frecuencia cardíaca (FC). Según los resultados de estudios multicéntricos, no se encuentran diferencias en el abordaje de control de la FC, frente al de la restauración del ritmo sinusal, ya que existe dificultad en el mantenimiento del ritmo sinusal con cardioversiones repetidas asociadas a fármacos antiarrítmicos. Según las recomendaciones de la Guía de la Sociedad Europea de Cardiología² y de la guía NICE³, dronedarona puede ser utilizada como tratamiento de segunda línea en pacientes con FA no permanente, que no hayan sido controlados por fármacos de primera línea, incluyendo los beta-bloqueantes, y además que tengan al menos uno de los siguientes factores de riesgo cardiovascular: hipertensión que requiera al menos dos clases diferentes de fármacos, diabetes mellitus, fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) < 40%, diámetro de la aurícula izquierda de ≥ 50 mm, edad ≥ 70 años, historia previa de accidente cerebrovascular transitorio o de embolismo sistémico y en aquellos con insuficiencia cardíaca clase I y II NYHA (New York Heart Association).

En el caso de FA paroxística, que no se resuelve de manera espontánea en 24-48 horas, el objetivo del tratamiento consistirá en controlar la frecuencia cardíaca durante los paroxismos y mantener el ritmo sinusal durante un largo periodo de tiempo en aquellos pacientes con o sin enfermedad estructural del corazón y para ello se emplearán los β -bloqueantes como primera opción. Si estos resultan ineficaces se recomienda el uso de amiodarona.

2. ACCIÓN FARMACOLÓGICA.

2.1. Indicaciones clínicas autorizadas en España.

Dronedarona está indicado para prevenir recurrencias de fibrilación auricular (FA) o reducir la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con historia de FA, o que padecen FA no permanente.⁴

2.2. Posología y forma de administración.

Se puede iniciar el tratamiento en pacientes ambulatorios adultos, siendo la dosis recomendada de 400mg, vía oral, dos veces al día con el desayuno y cena.

No se precisan ajustes de dosis en pacientes con insuficiencia hepática o renal leve o moderada.

2.3 Mecanismo de acción

Dronedarona es un derivado del benzofurano, análogo no iodado de la amiodarona. Posee una acción antiarrítmica III por sus propiedades electrofisiológicas mediante el bloqueo de varios canales iónicos que intervienen en la formación del potencial cardíaco y en su propagación: de potasio (antiarrítmico III), de sodio (antiarrítmico I), de calcio (antiarrítmico IV).

Tiene también una acción antianginosa, ya que produce un aumento del flujo coronario, al ejercer un efecto vasodilatador de las coronarias, antagonizando de forma no competitiva las actividades adrenérgicas a nivel de receptores α y β (Clase II).

2.4. Farmacocinética.

Tras la administración oral, se absorbe en un 70-94% y su biodisponibilidad se ve reducida en un 15% en un primer paso hepático. La concentración máxima se alcanza a las 3-6 horas tras ser administrada y el estado de equilibrio en 4-8 días. Dronedarona es menos lipófila que amiodarona, presentando un volumen de distribución inferior a esta. Se distribuye mediante la unión a proteínas plasmáticas (albúmina), tanto dronedarona (99,7%) como de su metabolito activo N-debutilo (98,5%), y se metaboliza en hígado por el CYP3A4, a través de N-debutilación, formando el metabolito activo N-debutil-drona. Posteriormente sufre reacciones de oxidación y desaminación oxidativa, generando metabolitos inactivos. Tiene una semivida de 24 horas y se elimina en heces en un 84% y en orina (6%) en forma de dronedarona inalterada.

3. EFICACIA.

La eficacia ha sido contrastada mediante 5 ensayos clínicos en pacientes que habían sufrido FA. Cuatro de ellos se realizaron frente a placebo y uno frente a amiodarona.

En el estudio **ATHENA**⁵, multicéntrico, internacional y doble ciego, se aleatorizaron 4.628 pacientes, casi todos mayores de 75 años con antecedentes de FA confirmado y al menos un factor de riesgo cardiovascular adicional. La duración del mismo fue de 22 meses. La variable principal fue la reducción del riesgo de hospitalización relacionada con la FA y muerte por cualquier causa.

A los pacientes se les administró, dronedarona 400 mg/12 horas o placebo, además del tratamiento convencional que incluía β -bloqueantes, IECA o ARA II, digitálicos, antagonistas del calcio, estatinas, anticoagulantes orales, tratamiento antiagregante crónico y/o diuréticos. Los resultados mostraron que dronedarona redujo de forma significativa ($p < 0,0001$) la incidencia de hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa en un 24,2% comparado con placebo. La reducción en la hospitalización cardiovascular o muerte por cualquier causa fue consistente en todos los subgrupos, con independencia de las características o medicaciones basales. Además del descenso significativo del criterio de valoración principal con dronedarona, hubo un descenso del 29% del riesgo de muerte de causa cardiovascular ($p = 0,03$), motivado en gran parte por la menor incidencia de muertes por arritmia en el grupo de dronedarona.

Se obtuvieron resultados similares en la incidencia de hospitalización cardiovascular con una reducción del riesgo del 25,5% ($p < 0,0001$). Durante el curso del estudio, el número de muertes por cualquier causa fue comparable entre los grupos con dronedarona.

En los estudios **EURIDIS y ADONIS**⁶ se aleatorizaron un total de 1.237 pacientes con un episodio previo de FA en los últimos 3 meses, a recibir tratamiento con dronedarona 400mg/12 horas o placebo, además de los tratamientos convencionales. Fueron seguidos durante 12 meses y las comorbilidades más frecuentes fueron hipertensión y cardiopatía estructural. La variable principal en ambos estudios fue el retraso en el tiempo hasta la primera recurrencia y en el análisis conjunto, dronedarona disminuyó el tiempo desde la aleatorización hasta la primera recurrencia de FA en 116 días, mientras que en el grupo placebo fue de 53 días. También se demostró en ambos estudios, que los pacientes tratados con dronedarona, sufrieron una reducción significativa ($p < 0,0001$) en la media de la frecuencia ventricular (103,4 lpm), comparado con los pacientes placebo (117,1 lpm).

El estudio **ERATO**⁷ se realizó en 174 pacientes con FA permanente, para ver el comportamiento de dronedarona frente a placebo en el control de la frecuencia ventricular. Los pacientes fueron tratados con dronedarona 400mg/12 horas o placebo durante 6 meses, además del tratamiento convencional. El intervalo de edad de los pacientes varió de 31 a 86 años. A los 14 días dronedarona disminuyó la media de la frecuencia ventricular desde la línea base en -11.7 lpm ($p < 0,0001$) comparado con placebo. Este efecto fue independiente de los tratamientos de control de frecuencia que recibían los pacientes y se mantuvieron durante 4 meses después del inicio del tratamiento con un descenso medio respecto al valor basal de -8,8 lpm ($p < 0,0001$).

También se observó una disminución significativa ($p < 0,0001$) de la frecuencia ventricular durante el ejercicio máximo en el día 14 (-24,5 lpm).

En el estudio **ANDROMEDA**⁸ asignaron al azar a 627 pacientes con insuficiencia cardíaca en reposo o al mínimo esfuerzo (clase funcional III y IV de NYHA) y una fracción de eyección del ventrículo izquierdo (FEVI) $\leq 35\%$, con exclusión de aquellos con infarto de miocardio en los 7 días previos, a recibir 400mg de dronedarona dos veces al día o placebo. El estudio se detuvo de modo prematuro, debido a un aumento de más del doble del riesgo de mortalidad con dronedarona 8.1% frente a 3.8% con placebo.

En un ensayo clínico a corto plazo llamado **DIONYSOS**⁹, se comparó la eficacia y seguridad de dronedarona y amiodarona en pacientes con FA persistente que nunca habían recibido amiodarona de forma crónica y que recibían anticoagulación oral. Se aleatorizaron 504 pacientes que recibieron durante 6 meses, dronedarona (400mg/12 horas) o amiodarona (200mg/día previa carga de 600mg/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 dronedarona hubo mayor recurrencia de FA (63.5%) en comparación con el de amiodarona (42%), mientras que la incidencia de la variable principal de seguridad se redujo de forma no significativa ($p = 0,129$) en el grupo dronedarona (39.3%) comparado con el grupo amiodarona (44.5%).

En un metaanálisis¹⁰ y una revisión sistemática de todos los estudios aleatorizados disponibles, en los que se compara la eficacia de dronedarona, amiodarona y placebo, respecto al mantenimiento del ritmo sinusal (4 EC de dronedarona vs. placebo, 4 EC de amiodarona vs. placebo y 1 que compara dronedarona frente a amiodarona), se demostró que amiodarona consiguió una reducción significativa de las recurrencias de FA frente a placebo, pero no dronedarona. Cuando se incorporó toda la información en un modelo de regresión logística se comprobó que amiodarona es superior a dronedarona en el mantenimiento del ritmo sinusal, sin embargo amiodarona se asoció a una tendencia no significativa respecto a la mortalidad por cualquier causa y de forma significativa a un mayor número de efectos adversos.

Los autores estimaron que por cada 1.000 pacientes tratados con dronedarona se producirían 228 episodios más de recurrencias al año a cambio de 9,6 muertes menos y 62 eventos adversos menos que obliguen a interrumpir el tratamiento.

4. SEGURIDAD.

4.1 Contraindicaciones¹¹

No se debe administrar en caso de hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, en el embarazo, en insuficiencia hepática e insuficiencia renal grave, con inhibidores potentes del CYP3A4, como ketoconazol, con medicamentos que pueden inducir Torsades de Pointes (alargamiento del QT), como fenotiacinas y antiarrítmicos de clase I y III y cuando exista un intervalo QTc de Bazett ≥ 500 milisegundos.

Está contraindicado también en pacientes con bradicardia < 50 latidos por minuto (lpm), bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado o enfermedad del nódulo sinusal, excepto cuando se utiliza con un marcapasos y en aquellos pacientes con alteración hemodinámica incluyendo aquellos que presenten síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo o al mínimo esfuerzo, que se corresponden con pacientes de la clase funcional III y IV de la clasificación NYHA (New York Heart Association).

4.2. Precauciones.

No se ha evaluado la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años y no se sabe si dronedarona se excreta por la leche materna. Se recomienda no ingerir los comprimidos de dronedarona con zumo de pomelo (inhibidor del CYP3A4).

Debido a la interacción farmacocinética y la posible interacción

farmacodinámica, los antagonistas del calcio con efecto depresor del nódulo sinusal y aurículo-ventricular como verapamilo y diltiazem deben utilizarse con precaución cuando se asocian con dronedarona. Es conveniente medir los niveles de K⁺ antes de administrar dronedarona concomitantemente con diuréticos.

Dronedarona interacciona con medicamentos que son sustrato de las glicoproteína-P, como la digoxina, incrementando sus niveles 2,5 veces.

4.3. Reacciones adversas.

Las reacciones adversas más frecuentes documentadas en los estudios realizados con dronedarona fueron de naturaleza digestiva (>10%) como diarrea, náuseas, vómitos, cansancio, dolor abdominal. Igualmente se han descrito como muy frecuentes bradicardia, prolongación del QT, trastornos del gusto, erupciones exantemáticas, alteraciones de tipo general (astenia), incremento de los valores de creatinina sérica y reacciones de fotosensibilidad.

BIBLIOGRAFIA

1. Ringborg et al. Cost of Atrial Fibrillation in five European countries: results from the Euro Heart Survey on atrial fibrillation. 2008. Eurospace 10;pp403-411.
2. European Society of Cardiology. Guidelines for the Management of Atrial Fibrillation. 2010. <http://www.escardio.org/guidelines>.
3. Nacional Institute for Health and Clinical Excellence (NICE); Atrial Fibrillation Fibrilación auricular (julio, 2010). Guidance 197, pag.4). www.nice.org.uk.
4. Ficha técnica de Dronedarona (2009). Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. <http://www.aemps.es/>.
5. Hohnloser SH; Crijns et al. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. N Engl J Med. 2009;360 (7):668-678.
6. Singh BN.; Connolly SJ.; Crijns HJ.; Roy D; Kowey PR; Capucci A; Radzik D; Aliot EM; Hohnloser SH. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. N Engl J Med. 2007;357:987-999.
7. Davy JM; Herold M; Hoglund C; Timmersmans A; Alings A; Radzik D; Van Kl; Dronedarone for the control of ventricular rate in permanent

5. CONCLUSIONES

- Dronedarona demostró ser más eficaz que placebo en la prevención de recurrencia de la FA y en el control de la frecuencia cardíaca. En la FA paroxística o persistente, sin embargo resultó menos efectiva que amiodarona.
- Los estudios realizados de dronedarona frente a placebo, sugieren que dronedarona prolonga el tiempo de recurrencia de la FA y reduce el riesgo de muerte cardiovascular y de hospitalización.
- La ventaja terapéutica de dronedarona se basa en las modificaciones químicas de su molécula ya que al carecer de yodo y ser más polar, presenta una vida media más corta, una menor acumulación en tejidos y menos efectos adversos.
- Faltan estudios de seguimiento a largo plazo para evaluar la eficacia y seguridad con dronedarona, así como su comparación con otros antiarrítmicos y agentes que disminuyan la frecuencia cardíaca.

atrial fibrillation: the efficacy and safety of dronedarone for the control of ventricular rate during atrial fibrillation (ERATO) study Am. Heart J. 2008;156:527-529.

8. Kober L.; Torp-Pedersen C; Mc Murray JJ; Gotzsche O; Levy S; Crijns H; Amliel J; Carlsen J; Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. N J Engl Med. 2008;358:2678-2687.

9. Sanofi-Aventis. DIOYSOS study results showed the respective profiles of dronedarone and amiodarone. Advisory committee meeting of the cardiovascular and renal drugs and drug administration. March, 18, 2009.

10. J.P. Puccini; V. Hasselblad; E.D. Peterson, J.B. Washam; R.M. Califf; D.F. Kong. Comparative efficacy of dronedarone and amiodarone for the maintenance of sinus rhythm in patients with atrial fibrillation. J. Am. Coll. Cardiol. 2009;54:1089-1095

11. European Medicines Agency, 2009. EMA/817136/2009. EMEA/H/C/1043.

Las Evaluaciones Farmacoterapéuticas, editadas por el Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios, informan sobre nuevos principios activos introducidos en España, nuevas indicaciones de medicamentos ya comercializados y/o grupos de medicamentos, con especial interés en el ámbito de la Atención Primaria de Salud, con el objetivo de fomentar el uso racional de los medicamentos entre los profesionales de la salud.

Es de gran importancia que se notifique al Centro de Farmacovigilancia de la Región de Murcia las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Para cualquier duda puede dirigirse a:
CIEMPS (Centro de Información y Evaluación de Medicamentos y Productos Sanitarios).
Teléfono: 968 36 66 45/44
Fax: 968 36 59 40
e-mail: ciemps@listas.carm.es
Dirección: C/ Pinares nº 6 planta baja, 30.001 Murcia.

Los boletines de Evaluación Farmacoterapéutica están disponibles en MurciaSalud:
<http://www.murciasalud.es/ciems>

Comité de Redacción: Casimiro Jiménez Guillén, Isabel Lorente Salinas, Elvira Navarro Pino, Manuel Méndez Romera, Francisco J. Martínez Cánovas.

ISSN: 1886-533X - D.L.: MU-564-2006