

05/2011

Dronedarona[▲] (Multaq[®]) en fibrilación auricular no permanente

Peor eficacia que la amiodarona y cuestionable seguridad

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	

Coste diario del tratamiento (€)



- La dronedarona es menos eficaz que la amiodarona en prevenir recurrencias de fibrilación auricular.
- Su seguridad dista mucho de estar establecida. Se ha publicado un aumento de mortalidad en pacientes con insuficiencia cardíaca y una alerta por alteraciones hepáticas.
- Aunque no produce las alteraciones tiroideas de la amiodarona, no ha demostrado ser más segura en conjunto.
- Tiene un potencial de interacciones incluso más complejo que la amiodarona.
- Estos datos se acompañan de un coste 10 veces mayor que la amiodarona.

Indicaciones terapéuticas¹

Prevención de recurrencias de fibrilación auricular (FA) o reducir la frecuencia ventricular en pacientes adultos y clínicamente estables con FA no permanente o historia de la misma.

Mecanismo de acción y farmacocinética¹

Antiarrítmico similar a la amiodarona. Inhibe las corrientes de potasio prolongando el potencial de acción cardíaco y los períodos refractarios (Clase III). También inhibe las corrientes de sodio (Clase Ib), las de calcio (Clase IV) y antagoniza de forma no competitiva la acción adrenérgica (Clase II).

Tomado con los alimentos, el pico de concentraciones plasmáticas de dronedarona y del metabolito activo N-debutilo se alcanza a las 3-6 horas. Debido al efecto de primer paso, la biodisponibilidad es de un

Emplear antiarrítmicos con más experiencia de uso



15%. Se alcanza el estado de equilibrio en 4-8 días. Se metaboliza ampliamente, principalmente por el CYP3A4. Se excreta principalmente en forma de metabolito, el 6% en orina y el 84% en heces. La semivida de eliminación es de 25-30 horas. En mujeres, los niveles plasmáticos son de 1,3 a 1,9 veces más altos que en hombres.

Posología y forma de administración¹

Un comprimido de 400 mg con el desayuno y otro con la cena. Si se olvida una dosis, se debe tomar la siguiente en su horario habitual y no doblar la dosis.

Eficacia clínica^{1,2}

El único ensayo frente a otro fármaco es el DIONYSOS⁸ que comparó dronedarona (400 mg/12h) con amiodarona (600 mg/día durante 28 días, y luego 200 mg/día durante 6 meses) en 504 pacientes con FA en los que la cardioversión y el tratamiento antiarrítmico estaba indicado. La variable principal fue el tiempo hasta la primera recurrencia de FA o suspensión prematura del medicamento por intolerancia o falta de eficacia.

La dronedarona fue inferior a la amiodarona, con una incidencia en la variable principal del 75% con dronedarona y del 59% con amiodarona (HR = 1,59; IC95%:1,28-

1,98). La recurrencia de FA fue del 63,5% frente al 42%, respectivamente. La recurrencia de FA tras la cardioversión eléctrica se produjo en el 36,5% del grupo dronedarona frente a 24,3% del grupo de amiodarona. El ensayo tuvo una mediana de seguimiento de 7 meses.

Seguridad^{1,2}

Se ha emitido una alerta sobre el uso de dronedarona y alteraciones hepáticas graves, incluyendo casos de insuficiencia hepática fulminante que requirieron trasplante hepático. 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. En caso de detectarse un incremento de ALT ≥ 3 , se debe interrumpir el tratamiento¹⁰.

El ensayo ANDRÓMEDA⁷, en pacientes con insuficiencia cardíaca, se paró prematuramente por registrarse un exceso de mortalidad por empeoramiento de la insuficiencia cardíaca a los dos meses en el grupo dronedarona (25 muertes en 310 pacientes) en comparación con el grupo placebo (12 muertes en 317 pacientes).

En el ensayo DIONYSOS⁸ no hubo diferencias significativas entre dronedarona y amiodarona en la variable combinada de seguridad (primer episodio de evento tiroideo, pulmonar, neurológico, dermatológico, ocular, gastrointestinal o discontinuación prematura del tratamiento por efecto adverso; HR = 0,80; IC 95% 0,60-1,07). La incidencia de acontecimientos adversos específicos en tiroideos o neurológicos fue menor con dronedarona que con amiodarona (tiroideos 0,8% con dronedarona frente a 5,9% con amiodarona; neurológicos 1,2% frente a 6,7%), pero la incidencia de efectos adversos gastrointestinales fue superior con dronedarona (12,9% frente a 5,1%).

A diferencia de la amiodarona, para la dronedarona no se han descrito efectos adversos pulmonares, pero hay que tener en cuenta que los efectos pulmonares tardan tiempo en manifestarse y para la dronedarona no se dispone de datos a largo plazo.

Reacciones adversas

La suspensión del tratamiento por efectos adversos fue del 11,8% en los pacientes en tratamiento con dronedarona frente a un 7,7% con placebo. Los efectos adversos más frecuentes en los ensayos clínicos fueron: diarrea, astenia, náuseas y vómitos, trastornos del ritmo y la frecuencia cardíaca (el más frecuente fue la bradicardia), cambios en los parámetros renales, rash, erupciones o exantemas y cambios en el ECG (prolongación del intervalo QT y del QTc).

Contraindicaciones¹

- Bloqueo aurículo-ventricular de segundo o tercer grado o enfermedad del nódulo sinusal (excepto cuando se utiliza con un marcapasos).
- Bradicardia < 50 lpm.
- Inestabilidad hemodinámica incluyendo síntomas de insuficiencia cardíaca en reposo o al mínimo esfuerzo (clase IV y clase III inestables de la NYHA). Precaución en insuficiencia estable de la clase III o FEVI < 35%.
- Uso de inhibidores potentes del CYP3A4.
- Medicamentos que pueden inducir torsades de pointes como fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, macrólidos y antiarrítmicos de clases I y III.
- Puede incrementar el intervalo QT, hay que monitorizar con ECG. Retirar si el intervalo QTc de Bazett es ≥ 500 milisegundos.
- Insuficiencia hepática grave o insuficiencia renal grave ($Cl_{Cr} < 30$ ml/min)
- Hipersensibilidad al principio activo, a los excipientes o intolerancia a la galactosa.

Precauciones¹

Se ha descrito un incremento de la creatinina plasmática y se recomienda monitorizarla a los 7 días de iniciar el tratamiento. Si existe un incremento de la creatinina, este valor se utilizará como el nuevo valor basal.

Deben corregirse los déficits de potasio o magnesio antes de iniciar el tratamiento.

Interacciones¹

Su perfil de interacciones es incluso más complejo que el de la amiodarona². Ver también el apartado contraindicaciones.

Los inhibidores moderados del CYP3A4 como la eritromicina y los antagonistas del calcio pueden incrementar los niveles de dronedarona. Además, verapamilo y diltiazem pueden potenciar la bradicardia, por lo que la administración conjunta se ha de realizar con precaución.

Se debe evitar el zumo de pomelo porque incrementa los niveles de dronedarona. Los inductores del CYP3A4 disminuyen los niveles de dronedarona en un 80%, no se recomienda la administración conjunta.

Es un inhibidor del CYP3A4, del CYP2D6 y de la glicoproteína-P, por lo que puede interactuar con los medicamentos que son sustratos de éstos. Puede aumentar los niveles de simvastatina, lovastatina y atorvastatina. No ha sido estudiada la interacción con fluvastatina y rosuvastatina. Deben considerarse dosis menores de estatina al inicio y monitorizar los signos clínicos de toxicidad muscular.

La dronedarona incrementa los niveles de digoxina, por lo que se debe reducir un 50% la dosis, medir sus niveles plasmáticos y realizar una monitorización clínica y del ECG. Hay un efecto sinérgico sobre la frecuencia cardíaca y sobre la conducción aurículo-ventricular. Puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y sirolimus. Se recomienda monitorizarlas.

Los betabloqueantes utilizados junto con dronedarona deben iniciarse a dosis bajas y el ajuste de dosis sólo debe realizarse después de valorar el ECG.

Utilización en grupos especiales¹

Embarazo: no se recomienda durante el embarazo por falta de datos. **Lactancia:** estudios en animales han demostrado su excreción en leche materna. **Población pediátrica:** no se recomienda en menores de 18 años por falta de experiencia. **Pacientes de edad avanzada:** no se consideran necesarios ajustes de dosis. **Insuficiencia hepática:** contraindicada en insuficiencia hepática grave por ausencia de datos. No se precisan ajustes de dosis en insuficiencia hepática leve o moderada. **Insuficiencia renal:** contraindicada en insuficiencia renal grave. No se requieren ajustes de dosis en otros pacientes con insuficiencia renal.

Lugar en la terapéutica

En los pacientes con FA hemodinámicamente comprometidos por isquemia miocárdica, o con síntomas graves secundarios a una FA con frecuencia ventricular rápida, debe valorarse la cardioversión eléctrica. El sotalol o la amiodarona deben considerarse el tratamiento recomendado para la prevención de la recurrencia de la FA en pacientes sintomáticos.

La dronedarona es menos eficaz que la amiodarona en la prevención de recurrencias de FA y no ha mostrado una mayor seguridad. A diferencia de la amiodarona, está contraindicada en pacientes con síntomas de IC en reposo o al mínimo esfuerzo, requiere monitorizar la función hepática y no se dispone de datos de eficacia ni seguridad a largo plazo. Por todo ello, en los pacientes con FA se debería seguir utilizando los tratamientos considerados de primera línea.

Presentaciones

Multaq[®] 400 mg 60 cp. Sanofi Aventis S.A (104,9 €). Con receta médica.

Bibliografía

Disponible en: <http://www.bit.navarra.es>



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal