

Organo Ufficiale di
Federazione Italiana di Cardiologia



Società Italiana di Chirurgia Cardiaca



GIORNALE ITALIANO DI CARDIOLOGIA

Estratto da **G Ital Cardiol 2013**, in corso di stampa

www.giornaledicardiologia.it

**Criteria di appropriatezza
nel trattamento della
fibrillazione atriale
con dronedarone:
aspetti pratici.
L'opinione di un gruppo
di esperti cardiologi italiani**



Il Pensiero Scientifico Editore

Criteria di appropriatezza nel trattamento della fibrillazione atriale con dronedarone: aspetti pratici. L'opinione di un gruppo di esperti cardiologi italiani

Giovanni Luca Botto¹, Alessandro Capucci², Antonio Raviele³, Giuseppe Boriani⁴, Michele Brignole⁵, Leonardo Calò⁶, Valeria Calvi⁷, Roberto De Ponti⁸, Antonio De Simone⁹, Pietro Delise¹⁰, Matteo Di Biase¹¹, Federico Lombardi¹², Maurizio Lunati¹³, Maurizio Santomauro¹⁴, Michele Senni¹⁵, Giuseppe Stabile¹⁶, Sakis Themistoclakis¹⁷, Massimo Tritto¹⁸, Massimo Volpe¹⁹

¹U.O. di Elettrofisiologia, Divisione di Cardiologia, Ospedale Sant'Anna, San Fermo della Battaglia (CO)

²Clinica di Cardiologia, Università Politecnica delle Marche, Ospedale Le Torrette, Ancona

³Alleanza per la Lotta alla Fibrillazione Atriale - ALFA, Mestre-Venezia

⁴Dipartimento Cardiovascolare, Università degli Studi, Bologna

⁵Dipartimento di Cardiologia, Ospedali del Tigullio, Lavagna (GE)

⁶Divisione di Cardiologia, Policlinico Casilino, Roma

⁷U.O. di Aritmologia, Università degli Studi, Catania

⁸Divisione di Cardiologia, Ospedale di Circolo e Fondazione Macchi, Università dell'Insubria, Varese

⁹Laboratorio di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione, Clinica San Michele-Maddaloni, Caserta

¹⁰U.O. di Cardiologia, Ospedale di Conegliano Veneto (TV)

¹¹Unità di Cardiologia, Ospedali Riuniti, Foggia

¹²Dipartimento di Scienze della Salute, Università degli Studi di Milano, Reparto di Cardiologia e UTIC, A.O. San Paolo, Milano

¹³Dipartimento Cardioracovascolare, A.O. Ospedale Niguarda Ca' Granda, Milano

¹⁴Dipartimento di Cardiologia e Cardiocirurgia, Università degli Studi "Federico II", Napoli

¹⁵Medicina Cardiovascolare, Ospedali Riuniti, Bergamo

¹⁶Laboratorio di Elettrofisiologia ed Elettrostimolazione, Clinica Mediterranea, Napoli

¹⁷Dipartimento Cardioracovascolare, Ospedale dell'Angelo, Venezia-Mestre

¹⁸U.O. di Elettrofisiologia, Istituto Clinico Humanitas Mater Domini, Castellanza (VA)

¹⁹Cattedra e U.O.C. di Cardiologia, Sapienza Università di Roma, Ospedale Sant'Andrea, Roma

Antiarrhythmic agents are among the therapeutic options available for the treatment of atrial fibrillation when a rhythm control strategy is required. Although their efficacy seems to be generally comparable to that of non-pharmacological interventions, the use of these agents remains controversial. In particular, among this class of drugs, the use of dronedarone in clinical practice is a matter of debate. In this paper, the authors aimed to address these issues, involving a team of expert cardiologists who discussed about the potential use of dronedarone in different clinical scenarios.

The RAND/UCLA appropriateness method was used to develop appropriateness measures for the optimal management of patients treated with dronedarone, by combining the best available scientific evidence with the collective judgment of experts. To this purpose, a group of experts was identified and asked to rate the benefit-to-harm ratio of 52 clinical scenarios. Each indication was classified as "appropriate", "uncertain" or "inappropriate" in accordance with the panelists' median score. The classification of each scenario has led to the development of several recommendations for clinical practice.

The use of dronedarone for the management of paroxysmal and persistent atrial fibrillation has evolved over time: this antiarrhythmic drug appears to be useful not only in monitoring symptoms, but also in reducing hospitalization and mortality rates in patients with atrial fibrillation.

Key words. Appropriateness; Atrial fibrillation; Dronedarone.

G Ital Cardiol 2013

© 2013 Il Pensiero Scientifico Editore

Ricevuto 25.03.2013; nuova stesura 11.07.2013; accettato 15.07.2013.

Attività condotta con il supporto non condizionato di Sanofi-Aventis SpA.

Per la corrispondenza:

Dr. Giovanni Luca Botto U.O. di Elettrofisiologia, Divisione di Cardiologia, Ospedale Sant'Anna, 22020 San Fermo della Battaglia (CO)
e-mail gluca.botto@gmail.com

INTRODUZIONE

La strategia di controllo del ritmo della fibrillazione atriale (FA) prevede l'utilizzo di due differenti opzioni terapeutiche: il trattamento farmacologico e l'ablazione, transcateretere o chirurgica¹⁻³. Un recente studio⁴ ha messo a confronto, come terapia di prima linea in pazienti con FA parossistica, la tecnica dell'ablazione a radiofrequenza e il trattamento con i farmaci antiaritmici, senza individuare alcuna differenza clinicamente significativa tra le due alternative in termini di *burden* di FA, in un periodo di osservazione di oltre 2 anni. La scarsa efficacia o tollerabilità dei farmaci finora impiegati in questo ambito ha reso evidente la necessità di nuovi trattamenti e ha fatto sì che l'immissione in commercio di dronedarone fosse accolta con favore dagli esperti. Questa molecola presenta tuttavia delle problematiche soprattutto per quanto riguarda l'applicazione clinica, questioni che si è cercato di affrontare creando una *task force* di esperti cardiologi che discutesse di vari scenari clinici sul possibile impiego del farmaco. In questo articolo viene proposto il risultato del lavoro così fatto che, ricorrendo a un metodo validato come il RAND/UCLA, arriva a definire una serie di raccomandazioni che aiutino a indirizzare le decisioni degli operatori clinici verso una maggiore efficacia e appropriatezza, oltre che verso una maggior efficienza nell'uso delle risorse.

DRONEDARONE: PROPRIETÀ ELETTROFISIOLOGICHE, FARMACODINAMICHE E FARMACOCINETICHE

Dronedarone è un farmaco antiaritmico con azione su più canali ionici ed effetti antiadrenergici, con una struttura simile all'amiodarone ma senza la molecola di iodio e, per tale ragione, caratterizzato da meno effetti collaterali, in particolare tiroidei e polmonari⁵. Studi *in vitro* su miociti atriali umani hanno mostrato che dronedarone è in grado di bloccare diverse correnti ioniche: quella di picco del sodio e molteplici correnti di potassio (la corrente I_{Kur} e la *delayed rectifier* nelle sue due componenti I_{Ks} e I_{Kr} , I_{to} e I_{K1}). Dronedarone pertanto prolunga il potenziale d'azione e riduce la frequenza cardiaca, con basso rischio di determinare torsioni di punta⁶.

Dronedarone riduce la pressione arteriosa e la contrattilità miocardica (dp/dt max) senza modificare la frazione di eiezione del ventricolo sinistro e diminuisce il consumo miocardico di ossigeno. Questo farmaco possiede inoltre proprietà vasodilatatorie a livello delle arterie coronarie (correlate all'attivazione della via dell'ossido nitrico) e a livello delle arterie periferiche (grazie a effetti antiadrenergici indiretti e a un antagonismo parziale alla stimolazione adrenergica associata alla riduzione della risposta pressoria dei recettori α -adrenergici all'adrenalina e delle risposte dei recettori β_1 e β_2 all'isoproterenolo)⁷.

Dronedarone è ben assorbito dopo somministrazione orale (70-94%) e l'assorbimento aumenta di 2-3 volte quando è assunto con il cibo. Il farmaco è sottoposto a un consistente *first-pass* epatico che ne riduce la biodisponibilità al 15%, che aumenta di 2-4 volte quando dronedarone è assunto con il cibo⁷.

I picchi delle concentrazioni plasmatiche di dronedarone e del principale metabolita attivo circolante (N-debutyl) sono raggiunti entro 3-6h dalla somministrazione orale a stomaco pieno.

Lo *steady state* è raggiunto entro 4-8 giorni di trattamento. La concentrazione massima media di dronedarone allo *steady state* è 84-167 ng/ml e l'esposizione di N-debutyl è simile a quella del precursore⁸.

Dronedarone è prevalentemente metabolizzato nel fegato, pertanto non dovrebbe essere assunto assieme a potenti inibitori del citocromo P450 3A4 (CYP3A4) (per esempio ketocozolo o macrolidi) poiché questi trattamenti ne potenziano gli effetti. Se utilizzato con warfarin, dronedarone non influenza l'*international normalized ratio* (INR). L'emivita di eliminazione terminale di dronedarone è di circa 25-30h (molto più breve rispetto ad amiodarone) e quella di N-debutyl si aggira intorno alle 20-25h. Nei pazienti dronedarone e il suo metabolita vengono eliminati completamente dal plasma entro 2 settimane dal termine di una terapia al dosaggio di 400 mg bid⁸.

I principali effetti collaterali cardiaci di dronedarone sono bradicardia e prolungamento dell'intervallo QT, anche se in misura minimale rispetto agli altri antiaritmici che bloccano le correnti di potassio⁵⁻⁷. Come amiodarone, anche dronedarone inibisce l'escrezione renale di creatinina, benché non si osservi una riduzione della velocità di filtrazione glomerulare⁹.

Non esiste una formulazione di dronedarone da somministrare per via endovenosa, la dose orale raccomandata è di 400 mg bid, ai pasti¹⁻³.

DRONEDARONE PER LA PREVENZIONE DELLE RECIDIVE DI FIBRILLAZIONE ATRIALE

Due studi gemelli randomizzati, EURIDIS e ADONIS¹⁰, hanno dimostrato che dronedarone è in grado di prolungare il tempo alla recidiva di FA.

Lo studio DIONYSOS¹¹, randomizzato, in doppio cieco e a gruppi paralleli, ha valutato l'efficacia e la sicurezza di dronedarone rispetto ad amiodarone in 504 pazienti con FA persistente: esso risultava meno efficace di amiodarone nel ridurre le recidive aritmiche, anche se dronedarone era meglio tollerato.

Nello studio ATHENA¹² sono stati inclusi pazienti con FA parossistica o persistente o flutter atriale e fattori di rischio tromboembolici. In questo studio dronedarone riduceva l'endpoint combinato di morte e ospedalizzazione per cause cardiovascolari, principalmente riducendo il numero dei ricoveri per FA, senza produrre un incremento della mortalità per tutte le cause.

Nello studio ANDROMEDA¹³, condotto su pazienti con una diagnosi di scompenso cardiaco grave (classe funzionale NYHA III-IV e frazione di eiezione del ventricolo sinistro $\leq 35\%$) con recente instabilizzazione, dronedarone aumentava la mortalità dopo un follow-up mediano di soli 2 mesi: 8.1% di decessi nel gruppo dronedarone contro 3.8% nel gruppo placebo (hazard ratio 2.13; intervallo di confidenza 95% 1.07-4.25; $p=0.03$). La maggiore mortalità si associava a un'augmentata percentuale di progressione dello scompenso cardiaco. Dronedarone pertanto non dovrebbe essere somministrato in pazienti con frazione di eiezione ventricolare sinistra ridotta e recente scompenso cardiaco o scompenso in classe NYHA III-IV.

Lo studio PALLAS¹⁴ ha incluso pazienti con FA permanente a elevato rischio di eventi cardiovascolari. Dronedarone avrebbe dovuto ridurre la frequenza dei due endpoint primari combinati di morte, ictus, infarto miocardico ed embolismo sistemico o morte e ospedalizzazione per cause cardiovascolari. Lo studio è stato precocemente interrotto per un incremento significativo di entrambi gli endpoint primari (rispettivamente 8.2% e 25.3% pazienti/anno per il braccio dronedarone e 3.6% e 12.9% pazienti/anno per il braccio placebo). La ragione che può spiegare risultati diametralmente opposti, ottenuti con lo stesso farmaco, sarebbe da ricercarsi nel-

le rilevanti differenze tra le popolazioni incluse negli studi ATHENA, ANDROMEDA e PALLAS¹⁵.

MATERIALI E METODI

Il metodo RAND/UCLA

Nel corso della Consensus Conference è stato utilizzato il RAND/UCLA Appropriateness Method¹⁶ per la valutazione di appropriatezza¹⁷. Secondo il metodo RAND/UCLA un intervento può definirsi appropriato quando la sua prescrizione/utilizzo è in grado di garantire, con ragionevole probabilità, più beneficio che danno al paziente e l'esperto che formula un giudizio di appropriatezza/inappropriatezza deve considerare i benefici di tipo clinico e non essere influenzato da considerazioni di carattere economico¹⁸.

Nello specifico, si è pensato di ricorrere al metodo RAND/UCLA per definire l'appropriatezza di decisioni atte a permettere un'ottimale gestione del paziente trattato con il farmaco antiaritmico dronedarone.

L'applicazione del metodo prevede che venga selezionato un Consensus Panel cui viene fornita una raccolta della letteratura sull'argomento in questione. Il Comitato Scientifico identifica – sulla base della raccolta della letteratura – i fattori che devono essere considerati nel valutare se una certa procedura è o non è appropriata e costruisce tanti "scenari clinici" quanti sono quelli che risultano dalla possibile combinazione dei fattori stessi¹⁹. Questi scenari vengono sottoposti al gruppo di esperti che ne valuta il rapporto rischio-beneficio in modo interattivo in due *round* distinti; la votazione prevede l'utilizzo di una scala di valori da 1 a 9, divisa in 3 range, dove 1-3 corrisponde a "inappropriato", 4-6 a "incerto" e 7-9 ad "appropriato".

Letteratura selezionata

Ciascun partecipante ha ricevuto una revisione sistematica della letteratura disponibile^{3,9-15,18,20-31} che descrive attentamente il problema della FA, il carico della malattia, i suoi costi e le strategie di prevenzione e cura.

La selezione della letteratura si è focalizzata sul profilo di efficacia e sicurezza di dronedarone, confrontato con placebo o con un farmaco noto (amiodarone), sulle problematiche relative agli eventi avversi del trattamento e sull'identificazione del candidato ideale alla terapia con dronedarone. La selezione ha incluso: a) studi randomizzati, in doppio cieco, controllati verso placebo; b) revisioni sistematiche ed editoriali; c) linee guida di società scientifiche; d) dati disponibili sui farmaci testati in studi di fase III.

Scenari clinici

Sono stati definiti 52 scenari di più frequente riscontro nella pratica clinica, organizzati in tre gruppi: 1) indicazioni per il trattamento clinico con dronedarone (20 scenari); 2) gestione pratica del paziente trattato con dronedarone (15 scenari); 3) gestione delle complicanze e delle interazioni farmacologiche nel paziente trattato con dronedarone (17 scenari). Gli scenari clinici sono stati quindi sottoposti a votazione.

Comitato Scientifico

Tre esperti cardiologi hanno promosso l'intera iniziativa, selezionato la letteratura originale e proposto il set di scenari, oltre ad aver partecipato ai 4 meeting nel ruolo di *chairmen*.

Advisory Board

È stato individuato un *board* di 16 esperti cardiologi con grande esperienza nella gestione del paziente con FA, che haavalato la raccolta della letteratura e degli scenari clinici.

Consensus Panel

Sono stati coinvolti un totale di 44 medici specialisti cardiologi (vedi Appendice) che impiegano dronedarone nella loro pratica clinica, il loro compito era quello di valutare l'appropriatezza degli scenari.

Primo round di valutazione

Il Consensus Panel ha ricevuto gli scenari e la selezione della letteratura e i singoli membri sono stati chiamati a valutare individualmente l'appropriatezza di ciascun scenario, senza discussione o contatto reciproco.

Secondo round di valutazione

La seconda fase di votazioni è stata condotta attraverso 3 meeting che hanno coinvolto il Consensus Panel e un quarto incontro finalizzato a raccogliere la votazione del Comitato Scientifico e dell'Advisory Board. Tutti i meeting sono stati condotti secondo la medesima agenda: tre sessioni – una per ogni gruppo omogeneo di scenari clinici – ogni sessione suddivisa in tre momenti di introduzione generale/discussione dei singoli scenari/votazione dei singoli scenari.

Analisi

È stata effettuata una valutazione separata dei risultati ottenuti dai 3 meeting del Consensus Panel e dal quarto incontro, coinvolgente il Comitato Scientifico e l'Advisory Board. Nel definire le diverse raccomandazioni si è scelto di privilegiare lo scenario per il quale la risposta dei partecipanti ha registrato il maggiore consenso tra i membri del Panel.

In caso di risultato discordante è stato considerato quello relativo alla votazione nella quale si era ottenuto un risultato con accordo. L'accordo veniva definito come tale quando il voto di non più di un terzo dei partecipanti cadeva al di fuori del range contenente la mediana del totale dei voti; il disaccordo, al contrario, quando più di un terzo dei voti cadeva al di fuori di quel range. Gli scenari sono stati valutati inappropriati o appropriati quando il valore della mediana dei voti era compreso rispettivamente tra 1-3 o 7-9, in entrambi i casi con accordo, incerti quando il valore era compreso tra 4 e 6 o vi era disaccordo tra i partecipanti (indipendentemente dal range numerico in cui si posizionava la mediana).

Il riepilogo del risultato delle votazioni dei 4 meeting è riportato nelle Tabelle 1-3.

RISULTATI

Nelle Tabelle 1-3 sono elencati i risultati cumulati delle diverse sessioni, ciascuna delle quali riporta gli scenari corrispondenti e l'esito dell'elaborazione dei voti dei 4 meeting. In particolare, nella Tabella 1 sono illustrati i primi 20 scenari relativi alle indicazioni per il trattamento clinico con dronedarone; nella Tabella 2 gli scenari dal 21 al 35 relativi alla gestione pratica del paziente in trattamento con dronedarone e, infine, nella Tabella 3 gli scenari dal 36 al 52 facenti riferimento alla gestione delle interazioni farmacologiche e complicanze nel paziente in trattamento con dronedarone.

Tabella 1. Indicazioni per il trattamento clinico con dronedarone: scenari ed esito delle votazioni.

Scenario	Risultati
1. È appropriato utilizzare allo stesso modo il dronedarone nei pazienti con FA parossistica e in quelli con FA persistente?	Appropriato
2. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente asintomatica, trattare con dronedarone?	Incerto
3. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente asintomatica, trattare con betabloccante?	Incerto
4. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente asintomatica, non somministrare alcuna terapia farmacologica antiaritmica?	Incerto
5. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica, idiopatica o con ipertensione senza IVS, considerare dronedarone un farmaco di prima scelta come i farmaci di classe 1C e di sotalolo?	Appropriato
6. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica, idiopatica o con ipertensione senza IVS, considerare dronedarone un farmaco di prima scelta rispetto ai farmaci di classe 1C e a sotalolo?	Incerto
7. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica, idiopatica o con ipertensione senza IVS, considerare l'impiego di dronedarone solo dopo aver valutato l'utilizzo dei farmaci di classe 1C e di sotalolo?	Incerto
8. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica con ipertensione e con IVS, considerare dronedarone un farmaco di prima scelta come amiodarone?	Appropriato
9. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica con ipertensione e con IVS, considerare dronedarone un farmaco di prima scelta rispetto ad amiodarone?	Incerto
10. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica con ipertensione e con IVS, considerare l'impiego di dronedarone solo dopo aver valutato l'utilizzo di amiodarone?	Incerto
11. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica con cardiopatia ischemica nota, considerare dronedarone un farmaco di prima scelta come il sotalolo e l'amiodarone?	Incerto
12. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica con cardiopatia ischemica nota, considerare dronedarone un farmaco di prima scelta rispetto a sotalolo e amiodarone?	Incerto
13. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica con cardiopatia ischemica nota, considerare l'impiego di dronedarone solo dopo aver valutato l'utilizzo di sotalolo e di amiodarone?	Incerto
14. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica con scompenso cardiaco di classe NYHA I-II, considerare dronedarone un farmaco di prima scelta come amiodarone?	Incerto
15. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica con scompenso cardiaco di classe NYHA I-II considerare dronedarone un farmaco di prima scelta rispetto ad amiodarone?	Inappropriato
16. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica, con scompenso cardiaco di classe NYHA I-II, l'impiego di dronedarone solo dopo aver valutato l'utilizzo di amiodarone?	Incerto
17. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica con scompenso cardiaco di classe NYHA III-IV, utilizzare dronedarone in caso di mancata risposta all'amiodarone?	Inappropriato
18. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica con scompenso cardiaco acuto o instabilizzazione di scompenso cardiaco cronico, continuare l'utilizzo di dronedarone?	Inappropriato
19. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica con scompenso cardiaco acuto o instabilizzazione di scompenso cardiaco cronico, continuare l'utilizzo di amiodarone?	Incerto
20. È appropriato, nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente sintomatica con scompenso cardiaco acuto o instabilizzazione di scompenso cardiaco cronico, utilizzare i betabloccanti?	Appropriato

FA, fibrillazione atriale; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; NYHA, New York Heart Association.

DISCUSSIONE

I Sessione - Indicazioni cliniche al trattamento con dronedarone

Il gruppo di scenari di questa sessione descrive le diverse possibilità d'impiego di dronedarone. Ciò che deriva dal confronto degli esperti su questi temi è molto importante poiché permette di discutere l'uso di questo trattamento anche in rapporto alle raccomandazioni delle linee guida nazionali¹ e internazionali^{2,3}.

Attenendosi specificatamente all'esito delle votazioni si osserva come le possibilità d'impiego di dronedarone siano appropriate indifferentemente in pazienti con FA parossistica o

persistente (scenario 1) e siano, in generale, maggiori rispetto a quanto avviene nella pratica clinica corrente.

Dronedarone nel trattamento della fibrillazione atriale asintomatica (scenari 2-4)

Entrando nello specifico degli scenari 2-4, è evidente come vi sia incertezza in merito all'utilizzo di dronedarone nel trattamento di un paziente con FA asintomatica. Questo anche se il primo obiettivo della terapia dovrebbe essere quello di impattare favorevolmente su outcome clinici rilevanti quali la riduzione delle ospedalizzazioni e della mortalità, potenzialità chiaramente dimostrata da dronedarone nello studio ATHENA, in ogni sottogruppo di pazienti considerato¹².

Tabella 2. Gestione pratica del paziente in trattamento con dronedarone: scenari ed esito delle votazioni.

Scenario	Risultati
21. È appropriato pretrattare con dronedarone un paziente con FA persistente candidato alla cardioversione elettrica?	Appropriato
22. È appropriato, in caso di FA parossistica ricorrente, continuare la terapia con dronedarone se il paziente è oligosintomatico?	Incerto
23. È appropriato, in caso di recidiva di FA persistente, di durata <6 mesi, sospendere immediatamente la terapia con dronedarone?	Inappropriato
24. È appropriato, in caso di recidiva di FA persistente di durata >6 mesi, sospendere immediatamente la terapia con dronedarone?	Incerto
25. È appropriato, in caso di refrattarietà ad amiodarone, iniziare il trattamento con dronedarone?	Inappropriato
26. È appropriato iniziare il trattamento con dronedarone subito dopo la sospensione del trattamento con amiodarone?	Inappropriato
27. È appropriato iniziare il trattamento con dronedarone dopo 2 settimane dalla sospensione del trattamento con amiodarone?	Incerto
28. È appropriato iniziare il trattamento con dronedarone dopo 1 mese dalla sospensione del trattamento con amiodarone?	Appropriato
29. È appropriato, in caso di refrattarietà agli altri farmaci antiaritmici convenzionali, escluso amiodarone, iniziare il trattamento con dronedarone?	Appropriato
30. È appropriato l'utilizzo di dronedarone per la prevenzione delle recidive di flutter atriale?	Incerto
31. È appropriato utilizzare dronedarone per ridurre la frequenza ventricolare in corso di FA parossistica recidivante?	Appropriato
32. È appropriato utilizzare dronedarone per ridurre la frequenza ventricolare in corso di FA persistente recidivante?	Appropriato
33. È appropriato considerare persistente di lunga durata una FA di durata >6 mesi in corso di trattamento con dronedarone?	Inappropriato
34. È appropriato, in caso di recidiva di FA, il tentativo di cardioversione con un farmaco di classe 1C in un paziente in trattamento cronico con dronedarone?	Incerto
35. È appropriato utilizzare dronedarone in pazienti con recidive aritmiche dopo procedura di ablazione di FA?	Appropriato

FA, fibrillazione atriale.

Tabella 3. Gestione delle interazioni farmacologiche e complicitanze nel paziente in trattamento con dronedarone: scenari ed esito delle votazioni.

Scenario	Risultati
36. È appropriato utilizzare dronedarone in concomitanza al trattamento con warfarin?	Appropriato
37. È appropriato utilizzare dronedarone in concomitanza al trattamento con dabigatran?	Incerto
38. È appropriato utilizzare dronedarone in concomitanza al trattamento con statine?	Incerto
39. È appropriato utilizzare dronedarone in concomitanza al trattamento con verapamil/diltiazem?	Inappropriato
40. È appropriato utilizzare dronedarone in concomitanza al trattamento con la digitale?	Inappropriato
41. È appropriato utilizzare dronedarone in pazienti con ipotiroidismo?	Appropriato
42. È appropriato utilizzare dronedarone in pazienti con ipertiroidismo?	Appropriato
43. È appropriato monitorare mensilmente il valore delle ALT a seguito dell'utilizzo di dronedarone per prevenire il potenziale sviluppo di epatite fulminante?	Inappropriato
44. È appropriato continuare il trattamento con dronedarone in pazienti con aumento delle ALT <3x LSN?	Incerto
45. È appropriato trattare con dronedarone un paziente con BPCO clinicamente rilevante?	Appropriato
46. È appropriato utilizzare dronedarone in pazienti che hanno avuto una pneumopatia secondaria al trattamento con amiodarone che è regredita dopo sospensione della somministrazione del farmaco?	Incerto
47. È appropriato trattare con dronedarone un paziente con insufficienza renale e clearance della creatinina <30 ml/min?	Inappropriato
48. È appropriato utilizzare dronedarone a dosaggio dimezzato in pazienti a rischio più alto di eventi avversi?	Incerto
49. È appropriato utilizzare dronedarone in pazienti con età >75 anni, ipertesi e/o diabetici e/o coronaropatici con FA parossistica o persistente (non permanente)?	Appropriato
50. È appropriato, in base alla nostra esperienza, il Piano Terapeutico attuale dell'AIFA riguardante l'utilizzo di dronedarone?	Inappropriato
51. È appropriato, in caso di intolleranza ad amiodarone, iniziare il trattamento con dronedarone?	Appropriato
52. È appropriato, in base alla nostra esperienza, il <i>warning</i> dell'EMA di eseguire i test degli enzimi epatici mensilmente durante il trattamento con dronedarone?	Inappropriato

AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco; ALT, alanina aminotransferasi; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; EMA, European Medicines Agency; FA, fibrillazione atriale; LSN, limite superiore della norma.

Fibrillazione atriale parossistica o persistente sintomatica idiopatica o con ipertensione, con o senza ipertrofia ventricolare sinistra (scenari 5-10)

I risultati delle votazioni condotte sugli scenari 5-10 sono in linea con quanto noto sul farmaco principalmente sulla scorta degli studi EURIDIS/ADONIS¹⁰ e non hanno messo in evidenza opinioni differenti tra i membri del Panel. Dronedarone viene considerato alla pari dei farmaci antiaritmici di classe 1C o del sotalolo nel trattamento dei pazienti con FA non permanente idiopatica o con ipertensione arteriosa senza ipertrofia ventricolare sinistra e alla pari dell'amiodarone nel trattamento della FA non permanente nei pazienti con ipertensione arteriosa con ipertrofia ventricolare sinistra significativa.

Fibrillazione atriale parossistica o persistente sintomatica con cardiopatia ischemica nota: qual è il farmaco di prima scelta? (scenari 11-13)

Gli scenari 11-13 sono simili tra loro, tutti propongono di valutare l'utilità di dronedarone, sotalolo o amiodarone in un preciso contesto, il paziente con FA parossistica o persistente con cardiopatia ischemica nota. Al Panel è richiesto di esprimere in che modo avvenisse la scelta del farmaco: se dronedarone fosse la prima alternativa, se i tre trattamenti fossero da considerarsi sullo stesso piano e la valutazione andasse fatta caso per caso, oppure se dronedarone fosse una scelta secondaria a sotalolo o ad amiodarone.

In tutti i casi è stata espressa una valutazione di incertezza, per cui, per questi scenari, non è stato possibile esprimere una raccomandazione definita. La posizione di dronedarone non è diversa dagli altri antiaritmici: la cardiopatia ischemica rappresenta spesso un ambito che può suscitare perplessità quando questi farmaci devono essere impiegati.

Dronedarone nel paziente con fibrillazione atriale parossistica o persistente e scompenso cardiaco (scenari 14-20)

Anche per quanto riguarda gli scenari 14-16 non vi è stato accordo tra i partecipanti e ancora una volta perché i dati esistenti in letteratura non sono chiari, benché sia stata pubblicata una sottoanalisi dello studio ATHENA che supporta la possibilità d'impiegare dronedarone nei pazienti affetti da FA parossistica o persistente sintomatica con scompenso cardiaco di classe NYHA I-II²⁵. Potrebbe risultare penalizzante non utilizzare mai dronedarone in questa tipologia di pazienti. Comunque, le linee guida nazionali e internazionali, che una volta annoveravano questo farmaco come alternativa di trattamento, oggi non lo contemplano più¹⁻³.

In Italia c'è ancora chi prescriverebbe dronedarone *off-label* nei pazienti con scompenso cardiaco di classe NYHA I e II ma la tendenza dei cardiologi nel nostro Paese è quella di atenersi strettamente alle indicazioni EMA [Decisione della Commissione Europea n. C(2011)10084 def. del 22/12/2011] e AIFA (Nota Informativa Importante - settembre 2011) e il voto di inappropriata che molti hanno espresso lo dimostra.

Gli scenari 17 e 18, che rimandano al tipico paziente incluso nello studio ANDROMEDA¹³, dimostrano come l'utilizzo di dronedarone nello scompenso acuto, instabilizzato o cronicamente avanzato, non sia appropriato.

Gli scenari 19 e 20 fanno riferimento alla possibilità d'impiego di farmaci diversi da dronedarone, come amiodarone e betabloccanti, considerata dal Panel possibile o appropriata. In particolare, nel caso di amiodarone, la convinzione generale è

che questo farmaco possa essere somministrato a soggetti con scompenso cardiaco, sebbene non vi sia il supporto di evidenze scientifiche consistenti.

In conclusione, le raccomandazioni che derivano da questa sessione, illustrate in Tabella 4, sono chiare e contemplano un ampio impiego di dronedarone in varie situazioni cliniche, ad esclusione dello scompenso cardiaco.

Il Sessione - Gestione pratica del paziente in trattamento con dronedarone

Pretrattamento con dronedarone in pazienti con fibrillazione atriale persistente candidati alla cardioversione elettrica (scenario 21)

Lo scenario 21 fa riferimento al pretrattamento con dronedarone in pazienti con FA persistente candidati alla cardioversione elettrica, che il Panel giudica appropriato.

Gestione delle recidive di fibrillazione atriale in corso di trattamento con dronedarone (scenari 22-24 e 33)

L'analisi dei risultati ha portato a raggruppare e uniformare gli scenari 22-24, riferendoli tutti alla possibilità di continuare o sospendere il trattamento con dronedarone in caso di recidiva di FA nel soggetto oligosintomatico o nel paziente con aritmia persistente di durata >6 o <6 mesi. Poiché in questi scenari si fa riferimento anche alla classificazione della FA lo scenario 33 è stato considerato in questo gruppo.

L'atteggiamento del Panel nei riguardi della possibilità di proseguire il trattamento con dronedarone nel paziente oligosintomatico (diventato tale dopo l'inizio della terapia) è incerto, probabilmente per la non chiara evidenza della necessità di trattare un paziente con aritmia recidivante, pur in assenza di sintomi di rilievo. Il dubbio principale riguarda il cut-off temporale di 6 mesi per la definizione di FA persistente di lunga durata. La scelta è giudicata empirica e non concorda con la classificazione della FA presente in tutte le linee guida nazionali e internazionali, secondo le quali il cut-off deve essere almeno di 12 mesi¹⁻³.

Tabella 4. Raccomandazioni per le indicazioni cliniche al trattamento con dronedarone.

1. L'impiego di dronedarone è ugualmente appropriato sia nella FA parossistica sia in quella persistente (scenario 1).
2. Nel caso di un paziente affetto da FA parossistica o persistente asintomatica, la necessità di trattamento è incerta (scenari 2-4).
3. È appropriato, nel caso di un paziente con FA parossistica o persistente sintomatica, idiopatica o con ipertensione e senza IVS, considerare dronedarone un trattamento di prima scelta come i farmaci di classe 1C e sotalolo (scenari 5-7).
4. È appropriato, nel caso di un paziente con FA parossistica o persistente sintomatica con ipertensione e con IVS, considerare dronedarone un farmaco di prima scelta come amiodarone (scenari 8-10).
5. In caso di FA parossistica o persistente sintomatica con cardiopatia ischemica nota, il posizionamento di dronedarone, rispetto a sotalolo o amiodarone, è incerto (scenari 11-13).
6. In caso di scompenso cardiaco acuto e cronico, indipendentemente dalla classe NYHA, è inappropriato utilizzare dronedarone (scenari 14-20).

FA, fibrillazione atriale; IVS, ipertrofia ventricolare sinistra; NYHA, New York Heart Association.

In ogni caso, al di sotto di questo limite temporale viene considerata inappropriata la sospensione del trattamento con dronedarone, anche se l'eventualità dovrebbe dipendere da una serie di valutazioni cliniche non esclusivamente correlate alla durata dell'aritmia, quali la probabilità di ripristinare il ritmo sinusale e la tipologia del paziente. In caso di FA >6 mesi si pongono invece delle criticità che sono quelle emerse dall'analisi dei risultati dello studio PALLAS¹⁴.

Impiego di dronedarone in casi di refrattarietà o intolleranza agli antiaritmici convenzionali (scenari 25, 29 e 51)

Questi scenari riguardano l'impiego di dronedarone in casi di refrattarietà agli antiaritmici convenzionali (farmaci 1C, sotalolo e amiodarone), con alcune differenze di valutazione. Non ci sono dubbi in merito all'appropriatezza d'uso di dronedarone in caso di refrattarietà a flecainide, propafenone e sotalolo. Al contrario, in una condizione di refrattarietà ad amiodarone si giudica inappropriato iniziare il trattamento con dronedarone, approccio possibile in alcune circostanze ma di norma non logico e ragionevole se si tiene conto della minor efficacia antiaritmica di quest'ultimo¹¹. Tutti i partecipanti considerano invece appropriato l'impiego di dronedarone in caso di intolleranza ad amiodarone. Per esempio, un effetto collaterale di amiodarone a livello tiroideo può essere una valida ragione per la sostituzione con dronedarone, la cui assunzione non comporta effetti a quel livello.

Switch da amiodarone a dronedarone (scenari 26-28)

Riguardo a questa tematica, in base all'esito della votazione del Panel, è raccomandato di iniziare il trattamento con dronedarone dopo 1 mese dalla sospensione di amiodarone, è incerto se farlo dopo 15 giorni, mentre è sconsigliato farlo immediatamente dopo.

Controllo della frequenza ventricolare con dronedarone (scenari 31 e 32)

In caso di FA parossistica o persistente è appropriato utilizzare dronedarone anche con questa finalità. Dronedarone, quale conseguenza dei risultati dello studio PALLAS¹⁴, non dovrebbe essere impiegato nella FA permanente ma la possibilità di ridurre la frequenza ventricolare durante una recidiva di FA parossistica o persistente è un valore aggiunto che non dovrebbe essere dimenticato. La strategia per la quale il farmaco dovrebbe essere scelto è quindi quella di controllo del ritmo, cui si aggiunge la sua facoltà di controllo della frequenza ventricolare²².

Impiego di dronedarone in situazioni particolari (scenari 34 e 35)

L'utilizzo dei farmaci 1C per tentare una cardioversione nel paziente in trattamento cronico con dronedarone, teoricamente possibile grazie al differente effetto elettrofisiologico di questi farmaci, è stato ritenuto incerto dal Panel, probabilmente per la scarsa evidenza scientifica a supporto di questo tipo di approccio, al di là di alcuni studi condotti su pazienti in trattamento cronico con amiodarone, analogo di dronedarone, o farmaci di classe 1C³²⁻³⁴, in cui si è tentata una cardioversione farmacologica senza che i pazienti evidenziassero rischi particolari. In ogni caso, in soggetti selezionati, potrebbe essere praticabile una cardioversione farmacologica con farmaci di classe 1C in corso di terapia cronica con dro-

nedarone, escludendo i pazienti più bradicardici e quelli con disturbi della conduzione atrioventricolare o intraventricolare. Riguardo alla prevenzione delle recidive in un paziente già sottoposto a isolamento delle vene polmonari, non si è ritenuto necessario differenziare il trattamento di questa forma di recidiva da quella che può avvenire in un paziente mai sottoposto ad ablazione e il voto è stato a favore dell'appropriatezza.

Le raccomandazioni elaborate durante questa sessione sono sintetizzate nella Tabella 5.

III Sessione - Gestione delle interazioni farmacologiche e complicanze nel paziente in trattamento con dronedarone

Interazione con altri farmaci

Anticoagulanti (scenari 36 e 37). L'impiego concomitante di dronedarone e warfarin viene considerato appropriato, i dati al riguardo derivano principalmente dallo studio ATHENA¹² e sono incontrovertibili. Con dronedarone non esiste il problema dell'interazione con warfarin, presente invece con amiodarone, che costringe a una costante riduzione delle dosi di warfarin al momento della sua introduzione in terapia⁷.

Per quanto riguarda invece l'impiego di dronedarone con dabigatran, considerato incerto, i dati osservazionali disponibili sono pochi o derivano da sottostudi che non sono favorevoli alla terapia concomitante, come lo studio RE-LY³⁵.

Tabella 5. Raccomandazioni per la gestione pratica del paziente in trattamento con dronedarone.

7.	È inappropriato considerare persistente di lunga durata una FA di durata >6 mesi (scenario 33).
8.	È appropriato pretrattare con dronedarone un paziente con FA persistente candidato alla cardioversione elettrica (scenario 21).
9.	In caso di recidiva di FA parossistica è incerto se continuare la terapia con dronedarone se il paziente è oligosintomatico (scenario 22).
10.	In caso di recidiva di FA persistente di durata <6 mesi, è inappropriato sospendere la terapia con dronedarone. In caso di recidiva di FA persistente di durata >6 mesi è raccomandabile la sospensione di dronedarone solo se si decida di abbandonare la strategia di controllo del ritmo (scenari 23 e 24)
11.	Il passaggio a dronedarone è appropriato dopo 1 mese dalla sospensione dell'amiodarone. È incerto dopo 2 settimane, mentre non è raccomandabile subito dopo (scenari 26-28).
12.	In caso di refrattarietà ai farmaci antiaritmici convenzionali, escluso amiodarone, è appropriato iniziare il trattamento con dronedarone. In caso di refrattarietà ad amiodarone non è ragionevole iniziare il trattamento con dronedarone. In caso di intolleranza ad amiodarone è appropriato iniziare il trattamento con dronedarone (scenari 25, 29 e 51)
13.	In caso di FA parossistica e/o persistente recidivante è appropriato utilizzare dronedarone per ridurre la frequenza ventricolare in corso di recidiva aritmica (scenari 31 e 32).
14.	In caso di recidiva di FA in corso di trattamento cronico con dronedarone l'impiego di un farmaco di classe 1C per la cardioversione farmacologica è incerto (scenario 34).
15.	In caso di recidive aritmiche dopo procedura di ablazione di FA è appropriato l'impiego di dronedarone (scenario 35).

FA, fibrillazione atriale.

Statine (scenario 38). Il Panel concorda nell'esprimere cautela in merito alla possibilità di utilizzare dronedarone in concomitanza al trattamento con statine. Esistono dati che dimostrano un possibile incremento di almeno 2 volte dell'effetto delle statine a seguito dell'interferenza con l'enzima CYP3A4 epatico⁷. Quest'ultimo dato non è stato focalizzato in studi clinici specifici, per cui la potenzialità e l'incertezza dell'affermazione possono derivare da quest'ultima considerazione. Questo approccio, in conclusione, non è controindicato, ma richiede che venga ridotta la dose di statina assunta.

Verapamil/diltiazem (scenario 39). Agli specialisti aritmologi è noto il fatto che entrambi questi farmaci calcioantagonisti vengano metabolizzati dal fegato e che possano pertanto interagire in modo diretto con tante sostanze a livello metabolico, con esiti talora non del tutto prevedibili. È quindi logico non consigliare questa associazione terapeutica, anche tenendo conto dell'effetto dromotropo negativo già presente in dronedarone, che si andrebbe ad aggiungere a quello di diltiazem e verapamil. Il giudizio di inapproprietezza deriva dal fatto che l'interazione fra trattamenti è nota, sia per quanto riguarda il metabolismo sia per quanto riguarda l'effetto farmacologico⁷, tuttavia l'associazione non è controindicata, sebbene sia raccomandata estrema prudenza qualora vi si debba ricorrere.

Digitale (scenario 40). L'associazione di dronedarone con digitale non solo non è indicata ma è anche potenzialmente pericolosa per la vita del paziente, come si evince dai risultati sulla mortalità improvvisa derivanti dallo studio PALLAS¹⁴. Tutti i partecipanti concordano sul fatto di considerare inappropriato questo approccio.

Dronedarone e disfunzioni tiroidee (scenari 41 e 42)

Sia gli studi preclinici sia quelli clinici hanno evidenziato l'assenza di interazione significativa fra attività di dronedarone e funzione tiroidea⁵. Pertanto il farmaco può essere impiegato anche nelle disfunzioni tiroidee. Va ricordato che l'impiego di dronedarone in pazienti con ipertiroidismo può essere considerato appropriato per le ragioni di cui sopra, ma è possibile considerare il farmaco non utilizzabile nella pratica clinica in una condizione in cui la terapia primitiva della disfunzione tiroidea è comunque prioritaria rispetto agli antiaritmici e costituisce la base del trattamento.

Dronedarone e funzionalità epatica (scenari 43 e 44)

Valutando attentamente la letteratura disponibile sul tema si evince come le note AIFA (Nota Informativa Importante - gennaio 2011) ed EMA [Decisione della Commissione Europea n. C(2011)4168 def. del 7/6/2011] abbiano generato confusione e appaiano del tutto inappropriate. Non è dimostrata la possibilità di prevedere alcuna epatite fulminante con il monitoraggio sistematico degli enzimi³⁶. Pertanto lo scenario è stato giudicato inappropriato.

I dati in letteratura evidenziano come un valore di alanina aminotransferasi (ALT) >3 volte il limite massimo normale sia quello critico^{37,38}; i clinici chiamati a esprimere un giudizio hanno ritenuto di assumere un atteggiamento più prudentiale, interpretando anche una più piccola elevazione enzimatica come motivo di possibile interruzione di dronedarone.

In realtà al di sotto del valore critico non vi è indicazione assoluta alla sospensione. Questo cut-off viene considerato vali-

do nella comune pratica clinica anche per tanti altri farmaci impiegati in campo cardiovascolare³⁷.

Dronedarone e pneumopatie (scenari 45 e 46)

Tutti i partecipanti hanno votato per l'appropriatezza del trattamento con dronedarone in pazienti con broncopneumopatia cronica ostruttiva. I dati sfavorevoli in letteratura si riferiscono a casi che presentavano estrema compromissione funzionale, come i pazienti pre-trapianto, pertanto poco rappresentati nella comune pratica clinica³⁹.

L'incertezza espressa invece riguardo alla possibilità di utilizzare dronedarone in pazienti che abbiano avuto una pneumopatia secondaria a terapia con amiodarone è legata alla scarsità di casi clinici cui fare riferimento, sebbene sia necessario porre l'accento sul fatto che due casi riportati hanno evidenziato una possibile tossicità dovuta a pregressa terapia con amiodarone⁴⁰.

Pertanto, in termini di consigli terapeutici, l'impiego di questo farmaco è possibile ma sconsigliabile.

Dronedarone nell'insufficienza renale con clearance della creatinina <30 ml/min (scenario 47)

È noto come non ci sia indicazione all'impiego di questa (e molte altre) molecola in questa difficile situazione. Pertanto questo scenario è giudicato inappropriato. In merito all'ipotetica possibilità di utilizzo di dronedarone a dose ridotta si rimanda allo scenario successivo.

Dronedarone a dosaggio ridotto nei pazienti ad alto rischio di eventi avversi (scenario 48)

L'incertezza del giudizio espresso dai partecipanti con molta probabilità è legata al fatto che non siano disponibili dati clinici riguardanti la somministrazione del farmaco a un dosaggio ridotto.

Dronedarone nei pazienti anziani, ipertesi e/o diabetici e/o coronaropatici (scenario 49)

In questi casi l'appropriatezza è supportata dai risultati dello studio ATHENA¹². Un'incertezza può derivare da eventuali problematiche relative, per esempio, alla presenza di insufficienza renale con l'avanzare dell'età o all'impiego del farmaco in soggetti ipertesi con iniziale scompenso cardiaco. In altre parole, come sempre, bisogna valutare ogni singolo caso. Rimane quindi possibile l'impiego di dronedarone in questi specifici contesti.

Dronedarone nel Piano Terapeutico AIFA (scenari 50 e 51)

È emerso come i membri del Panel votante ritengano profondamente inappropriate e inadeguate tali prescrizioni riguardanti l'impiego di dronedarone, che non derivano in modo diretto dai dati della letteratura.

Warning dell'EMA su dronedarone (scenario 52)

L'inappropriatezza espressa dai partecipanti rende evidente la tendenza dei cardiologi italiani a considerare le prescrizioni dell'EMA [Decisione della Commissione Europea n. C(2011)4168 def. del 7/6/2011] non adeguate all'impiego di dronedarone. Questo atteggiamento vale anche per diversi altri farmaci impiegati in campo cardiovascolare, per i quali non è richiesto un controllo così stretto della funzionalità epatica.

Nella Tabella 6 sono elencate le raccomandazioni relative a questa sessione.

Tabella 6. Raccomandazioni per la gestione delle interazioni farmacologiche e delle complicanze nel paziente in trattamento con dronedarone.

16. È appropriato utilizzare dronedarone in concomitanza al trattamento con warfarin.
È inappropriato utilizzare dronedarone in concomitanza al trattamento con la digitale.
È possibile utilizzare con cautela dronedarone contemporaneamente a statine e/o verapamil/diltiazem, eventualmente riducendo il dosaggio di questi ultimi farmaci (scenari 36-40).
17. È appropriato usare dronedarone in pazienti con distiroidismo (ipotiroidismo o ipertiroidismo) (scenari 41 e 42).
18. Il monitoraggio mensile del valore delle ALT non è considerato utile per prevenire l'insorgenza di epatite fulminante.
In caso di aumento della ALT $<3 \times$ LSN durante il trattamento con dronedarone, la necessità di sospensione del trattamento è incerta (scenari 43 e 44).
19. In caso di BPCO, anche se clinicamente rilevante, è appropriato l'impiego di dronedarone per la FA. In pazienti che hanno avuto una pneumopatia secondaria al trattamento con amiodarone, anche se regredita dopo la sua sospensione, la possibilità di utilizzo di dronedarone è incerta (scenari 45 e 46).
20. In caso di insufficienza renale e clearance della creatinina <30 ml/min è inappropriato l'impiego di dronedarone (scenario 47).
21. L'utilizzo di dronedarone a dosaggio dimezzato in pazienti a rischio più alto di eventi avversi non è supportato da dati di letteratura (scenario 48).
22. In pazienti con età >75 anni, ipertesi e/o diabetici e/o coronaropatici con FA parossistica o persistente (profilo ATHENA) è appropriato utilizzare dronedarone (scenario 49).
23. Il Piano Terapeutico attuale dell'AIFA riguardante l'utilizzo di dronedarone è inappropriato.
Il *warning* dell'EMA circa l'esecuzione mensile di test degli enzimi epatici durante il trattamento con dronedarone è inappropriato (scenari 50-52).

AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco; ALT, alanina aminotransferasi; BPCO, broncopneumopatia cronica ostruttiva; EMA, European Medicines Agency; FA, fibrillazione atriale; LSN, limite superiore della norma.

CONCLUSIONI

Dronedarone viene considerato un farmaco da utilizzarsi sia nelle FA parossistiche sia in quelle persistenti, sintomatiche e non. Ciò mette in evidenza un'evoluzione del modo di gestire questo trattamento, vale a dire come un mezzo utile non solo per controllare i sintomi ma anche per ridurre ospedalizzazioni e mortalità.

Dronedarone, come terapia di prima scelta, entra in concorrenza con altri antiaritmici già noti (farmaci della classe 1C, sotalolo e amiodarone). Il farmaco trova impiego in tutte le situazioni cliniche principali, ad esclusione dello scompenso cardiaco in cui è controindicato, alla pari di altri antiaritmici. Nei pazienti con cardiopatia ischemica non è chiaro il posizionamento di dronedarone rispetto agli altri antiaritmici.

L'uso concomitante di dronedarone con sostanze che interferiscono con l'enzima epatico CYP3A4 deve essere valutato con prudenza, anche se il suo impiego rimane possibile, mentre bisogna proscrivere questo farmaco in associazione alla digitale.

Secondo gli esperti il monitoraggio mensile degli enzimi epatici per prevenire eventuali rari casi di epatite fulminante è inappropriato e anche l'allarme sulla presunta interazione ne-

gativa di dronedarone con le pneumopatie dovrebbe essere valutato sulla base di dati ulteriori, essendo quelli attualmente disponibili insufficienti.

Le prescrizioni derivate dalle note EMA e AIFA appaiono inoltre totalmente inappropriate, in quanto non risultano basate su criteri supportati da evidenze scientifiche⁴¹.

RIASSUNTO

I farmaci antiaritmici sono compresi tra le opzioni terapeutiche disponibili per la cura della fibrillazione atriale quando sia indicata una strategia di controllo del ritmo. La loro efficacia è controversa anche se non appare significativamente differente rispetto ai trattamenti non farmacologici. Tra questi, dronedarone rappresenta un caso particolare per via delle problematiche riguardo alla sua applicazione nella pratica clinica. In questo articolo, gli autori si sono proposti di affrontare queste tematiche coinvolgendo un gruppo di esperti creato *ad hoc*, che ha discusso di vari scenari sul possibile impiego del farmaco.

Il metodo per la valutazione di appropriatezza RAND/UCLA è stato utilizzato al fine di concordare delle misure di appropriatezza per una gestione ottimale del paziente trattato con dronedarone, combinando le migliori evidenze scientifiche disponibili con il giudizio collettivo di esperti medici. A questo proposito è stato coinvolto un gruppo di esperti cardiologi, cui è stato richiesto di votare il tasso di rischio-beneficio di 52 scenari. Ciascuna indicazione è stata classificata come "appropriata", "inappropriata" o "incerta" sulla base del punteggio medio di ciascun partecipante. La classificazione degli scenari proposti ha permesso di realizzare una raccolta di raccomandazioni destinata agli specialisti impegnati nella pratica clinica quotidiana.

Il modo di gestire il trattamento con dronedarone nelle fibrillazioni atriali parossistiche e persistenti si è evoluto nel tempo: questo farmaco rappresenta un mezzo utile non solo per controllare i sintomi della malattia, ma anche per ridurre ospedalizzazioni e mortalità.

Parole chiave. Appropriatezza; Dronedarone; Fibrillazione atriale.

APPENDICE

Comitato Scientifico

Giovanni Luca Botto (Como), Alessandro Capucci (Ancona), Antonio Raviele (Venezia-Mestre).

Advisory Board

Giuseppe Boriani (Bologna), Michele Brignole (Lavagna-GE), Leonardo Calò (Roma), Valeria Calvi (Catania), Pietro Delise (Conegliano Veneto-TV), Roberto De Ponti (Varese), Antonio De Simone (Napoli), Matteo Di Biase (Foggia), Federico Lombardi (Milano), Maurizio Lunati (Milano), Maurizio Santomauro (Napoli), Michele Senni (Bergamo), Giuseppe Stabile (Napoli), Sakis Themistoclakis (Venezia-Mestre), Massimo Tritto (Castellanza-VA), Massimo Volpe (Roma).

Consensus Panel

Antonio Amico (Lecce), Gianfranco Antonelli (Bari), Giuseppe Arena (Massa e Carrara), Costantino Astarita (Sorrento-NA), Emanuele Bertaglia (Mirano-VE), Alessandro Blandino (Torino), Carlo Bonanno (Vicenza), Giuliana Bricco (Savigliano-CN), Luca Cacciotti (Roma), Carlo Calastra (Milano), Pasquale Caldarola (Bari), Vincenzo Capogrosso (Potenza), Andrea Ciolli (Roma), Vincenzo Cirrincione (Palermo), Alberto Conti (Firenze), Martino Crosato (Treviso), Carlo D'Agostino (Bari), Daniela Demarie (Torino), Massimiliano Faustino (Pescara), Franco Ferrari (Garbagnate Milanese-MI), Pietro Francia (Roma), Paolo Fusco (Latina), Arianna Gardin (Montebelluna-TV), Giuseppe Giunta (Roma), Francesco

Isola (Cagliari), Loira Leoni (Padova), Filippo Marte (Messina), Daniele Nassiacos (Saronno-VA), Enrico Natale (Roma), Gerardo Nigro (Napoli), Pasquale Notarstefano (Arezzo), Eraldo Occhetta (Novara), Paolo Paoloni (Fermo), Francesco Pergolini (Bologna), Marco Pirrami (Terni), Rocco Polimeni (Polistena-RC), Andrea Pozzolini (Fano-PU), Calogero Puntrello (Trapani), Paolo Rossi (Genova), Filippo Maria Sarullo (Palermo), Osvaldo Silvestri (Napoli), Paolo Silvestri (Benevento), Calogero Vasco (Enna), Massimo Zecchin (Trieste).

CONFLITTI DI INTERESSE

- Giuseppe Boriani – Speaker fees: Medtronic, Boston Scientific, Boehringer
- Giovanni Luca Botto – Research support: Boston Scientific, Medtronic, St. Jude Medical, Bayer Healthcare, Gilead, Sanofi; Advisory Board: Biotronik, Boston Scientific, Medtronic, St. Jude Medical, MSD, Sanofi; Speaker fees: Boston Scientific, Medtronic, St. Jude Medical, Bayer Healthcare, Boehringer, MSD, sanofi-aventis, Sorin Group
- Michele Brignole – sanofi-aventis

- Leonardo Calò – Biosense Webster, Boston Scientific, Medtronic, St. Jude Medical, sanofi-aventis, Merck, Boehringer, Biotronik
 - Valeria Calvi – Sorin Group Italia, Boston Scientific
 - Alessandro Capucci – sanofi-aventis, Abbott, Bayer, Boehringer-Ingelheim, Sorin
 - Roberto De Ponti – Biosense Webster, Johnson & Johnson Medical, Boston Scientific, Manta
 - Matteo Di Biase – Microm, Intermeeting, Interprogram
 - Federico Lombardi – sanofi-aventis, MSD, Daiichi Sankyo, Astra
 - Maurizio Lunati – Research grant: Medtronic, St. Jude Medical, Sorin, Boston Scientific; Consultancy/Speaker fees: Medtronic, St. Jude Medical, Sorin, Boston Scientific, Biotronik, Boehringer-Ingelheim, sanofi-aventis
 - Antonio Raviele – Consulenza: MSD, sanofi-aventis; Onorario: Bayer, Boehringer-Ingelheim, sanofi-aventis, Sorin, St. Jude Medical; Rimborsi viaggio/alloggio: Biosense-Webster, Biotronik, Boehringer-Ingelheim, BMS-Pfizer, Medtronic, sanofi-aventis, Sorin, St. Jude Medical; Grant: Biosense Webster, BMS-Pfizer, sanofi-aventis
 - Michele Senni – Abbott Vascular Knoll-Ravizza, Novartis, Menarini
 - Massimo Volpe – sanofi-aventis
- Gli altri autori dichiarano nessun conflitto di interessi.

BIBLIOGRAFIA

1. Raviele A, Disertori M, Alboni P, et al. Linee guida AIAC per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. Aggiornamento 2013. *G Ital Cardiol* 2013;14:215-40.
2. Camm AJ, Lip GY, De Caterina R, et al. 2012 focused update of the ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation: an update of the 2010 ESC Guidelines for the management of atrial fibrillation - developed with the special contribution of the European Heart Rhythm Association. *Europace* 2012;14:1385-413.
3. Wann LS, Curtis AB, January CT, et al. 2011 ACCF/AHA/HRS focused update on the management of patients with atrial fibrillation (updating the 2006 guideline): a report of the American College of Cardiology Foundation/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *Circulation* 2011;123:104-23.
4. Cosedis Nielsen J, Johannessen A, Raatikainen P, et al. Radiofrequency ablation as initial therapy in paroxysmal atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2012;367:1587-95.
5. Kathofer S, Thomas D, Karle CA. The novel antiarrhythmic drug dronedarone: comparison with amiodarone. *Cardiovasc Drug Rev* 2005;23:217-30.
6. Wegener FT, Ehrlich JR, Hohnloser SH. Dronedarone: an emerging agent with rhythm and rate-controlling effects. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2006;17(Suppl 2):S17-20.
7. Patel C, Yan GX, Kowey PR. Dronedarone. *Circulation* 2009;120:636-44.
8. European Medicines Agency. Withdrawal Public Assessment Report of the Marketing Authorisation Application for Multaq (Dronedarone). Available at: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Application_withdrawal_assessment_report/2010/01/WC500069271.pdf [accessed July 16, 2013].
9. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, et al. Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 2007;64:785-91.
10. Singh BN, Connolly SJ, Crijns HJ, et al.; EURIDIS and ADONIS Investigators. Dronedarone for maintenance of sinus rhythm in atrial fibrillation or flutter. *N Engl J Med* 2007;357:987-99.
11. Le Heuzey JY, De Ferrari GM, Radzik D, et al. 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;21:597-605.
12. Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al.; ATHENA Investigators. Effect of dronedarone on cardiovascular events in atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;360:668-78.
13. Køber L, Torp-Pedersen C, McMurray JJ, et al.; Dronedarone Study Group. Increased mortality after dronedarone therapy for severe heart failure. *N Engl J Med* 2008;358:2678-87.
14. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, et al.; PALLAS Investigators. Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2011;365:2268-76.
15. Nattel S. Dronedarone in atrial fibrillation - Jekyll and Hyde? *N Engl J Med* 2011;365:2321-2.
16. Fitch K, Bernstein SJ, Aguilar MD, et al. The RAND/UCLA Appropriateness Method User's Manual. Available at: http://www.rand.org/content/dam/rand/pubs/monograph_reports/2011/MR1269.pdf [accessed July 16, 2013].
17. Istituto Superiore di Sanità, Agenzia per i Servizi Sanitari Regionali. Come produrre, diffondere e aggiornare raccomandazioni per la pratica clinica. Manuale metodologico. Programma Nazionale per le Linee Guida (PNLG) maggio 2002:18-25.
18. Camm AJ, Kirchhof P, Lip GY, et al. Guidelines for the management of atrial fibrillation: the Task Force for the Management of Atrial Fibrillation of the European Society of Cardiology (ESC). *Eur Heart J* 2010;31:2369-429.
19. Cappelletti P. La modernizzazione dei laboratori orientata all'appropriatezza diagnostica e all'efficacia dei trattamenti. *Riv Med Lab - JLM* 2004;5:147-63.
20. Raviele A, Disertori M, Alboni P, et al. Linee guida AIAC 2010 per la gestione e il trattamento della fibrillazione atriale. *G Ital Cardiol* 2011;12(1 Suppl 1):7-69.
21. Connolly SJ, Crijns HJ, Torp-Pedersen C, et al.; ATHENA Investigators. Analysis of stroke in ATHENA: a placebo-controlled, double-blind, parallel-arm trial to assess the efficacy of dronedarone 400 mg bid for the prevention of cardiovascular hospitalization or death from any cause in patients with atrial fibrillation/atrial flutter. *Circulation* 2009;120:1174-80.
22. Page RL, Connolly SJ, Crijns HJ, et al.; ATHENA Investigators. Rhythm- and rate-controlling effects of dronedarone in patients with atrial fibrillation (from the ATHENA trial). *Am J Cardiol* 2011;107:1019-22.
23. Ezekowitz MD, Kotli MJ, Fulton B. Reducing stroke rates in patients with atrial fibrillation: how low can we go? *Circulation* 2009;120:1169-70.
24. Naccarelli GV, Johnston SS, Lin J, Patel PP, Schulman KL. Cost burden of cardiovascular hospitalization and mortality in ATHENA-like patients with atrial fibrilla-

- tion/atrial flutter in the United States. *Clin Cardiol* 2010;33:270-9.
- 25.** Hohnloser SH, Crijns HJ, van Eickels M, et al.; ATHENA Investigators. Dronedaronone in patients with congestive heart failure: insights from ATHENA. *Eur Heart J* 2010;31:1717-21.
- 26.** Torp-Pedersen C, Crijns HJ, Gaudin C, Page RL, Connolly SJ, Hohnloser SH; ATHENA Investigators. Impact of dronedarone on hospitalization burden in patients with atrial fibrillation: results from the ATHENA study. *Europace* 2011;13:1118-26.
- 27.** Duray GZ, Torp-Pedersen C, Connolly SJ, Hohnloser SH. Effects of dronedarone on clinical outcomes in patients with lone atrial fibrillation: pooled post hoc analysis from the ATHENA/EURIDIS/ADONIS studies. *J Cardiovasc Electrophysiol* 2011;22:770-6.
- 28.** Cain ME, Curtis AB. Rhythm control in atrial fibrillation - one setback after another. *N Engl J Med* 2008;358:2725-7.
- 29.** Ezekowitz MD. Maintaining sinus rhythm - making treatment better than the disease. *N Engl J Med* 2007;357:1039-41.
- 30.** Davy JM, Herold M, Hognlund C, et al.; ERATO Study Investigators. Dronedaronone 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;156:527.e1-9.
- 31.** Touboul P, Brugada J, Capucci A, Crijns HJ, Edvardsson N, Hohnloser SH. Dronedaronone for prevention of atrial fibrillation: a dose-ranging study. *Eur Heart J* 2003;24:1481-7.
- 32.** Kanoupakis EM, Kochiadakis GE, Manios EG, Igoumenidis NE, Mavrakis HE, Vardas PE. Pharmacological cardioversion of recent onset atrial fibrillation with intravenous amiodarone in patients receiving long-term amiodarone therapy: is it reasonable? *J Interv Card Electrophysiol* 2003;8:19-26.
- 33.** Hongo RH, Themistoclakis S, Raviele A, et al. Use of ibutilide in cardioversion of patients with atrial fibrillation or atrial flutter treated with class IC agents. *J Am Coll Cardiol* 2004;44:864-8.
- 34.** Fragakis N, Papadopoulos N, Papanastasiou S, et al. Efficacy and safety of ibutilide for cardioversion of atrial flutter and fibrillation in patients receiving amiodarone or propafenone. *Pacing Clin Electrophysiol* 2005;28:954-61.
- 35.** Connolly SJ, Ezekowitz MD, Yusuf S, et al.; RE-LY Steering Committee and Investigators. Dabigatran versus warfarin in patients with atrial fibrillation. *N Engl J Med* 2009;361:1139-51.
- 36.** Navarro VJ, Senior JR. Drug-related hepatotoxicity. *N Engl J Med* 2006;354:731-9.
- 37.** Tolman KG. Defining patient risks from expanded preventive therapies. *Am J Cardiol* 2000;85:15E-9.
- 38.** Kaplowitz N. Rules and laws of drug hepatotoxicity. *Pharmacoevidemiol Drug Saf* 2006;15:231-3.
- 39.** Naccarelli GV, Wolbrette DL, Levin V, et al. Safety and efficacy of dronedarone in the treatment of atrial fibrillation/flutter. *Clin Med Insights Cardiol* 2011;5:103-19.
- 40.** Naccarelli GV, Wolbrette DL, Samii S, et al. A review of the appropriate and inappropriate use of dronedarone: lessons learned from controlled studies and regulatory submission. *J Cardiovasc Pharmacol Ther* 2010;15(4 Suppl):24S-30.
- 41.** Capucci A, Guerra F, Antenucci C, et al. Dronedaronone: una reale innovazione o solo una valida seconda scelta? Come districarsi tra linee guida, agenzie regolatorie e pratica clinica quotidiana. *G Ital Cardiol* 2012;13:326-33.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE MULTAQ 400 mg compresse rivestite con film. **2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA** Ogni compressa contiene 400 mg di dronedarone (come cloridrato). **Eccipienti con effetti noti:** Ogni compressa contiene anche 41,65 mg di lattosio (come monoidrato). Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1. **3. FORMA FARMACEUTICA** Compressa rivestita con film (compressa). Compresse di colore bianco, oblunghe con inciso su un lato una doppia onda e sull'altro lato il numero "4142". **4. INFORMAZIONI CLINICHE 4.1 Indicazioni terapeutiche** MULTAQ è indicato per il mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversione con esito soddisfacente in pazienti adulti clinicamente stabili con fibrillazione atriale (FA) parossistica o persistente. Dato il suo profilo di sicurezza (vedere paragrafi 4.3 e 4.4), MULTAQ deve essere prescritto solo dopo che siano state valutate opzioni alternative di trattamento. MULTAQ non deve essere somministrato a pazienti con disfunzione ventricolare sistolica sinistra o a pazienti con insufficienza cardiaca progressa o in corso. **4.2 Posologia e modo di somministrazione** Il trattamento con MULTAQ deve essere iniziato e monitorato solo sotto la supervisione di un medico specialista (vedere paragrafo 4.4). Il trattamento con MULTAQ può essere iniziato in ambiente ambulatoriale. Il trattamento con farmaci antiaritmici di classe I o III (quali flecainide, propafenone, chinidina, disopiramide, dofetilide, sotalolo, amiodarone) deve essere interrotto prima di iniziare il trattamento con MULTAQ. Ci sono informazioni limitate sulla tempestività ottimale per passare da amiodarone a MULTAQ. Si deve considerare che l'amiodarone può avere una lunga durata d'azione dopo la sua interruzione a causa della lunga emivita. Se è previsto un passaggio, questo deve essere effettuato sotto la supervisione di un medico specialista (vedere paragrafi 4.3 e 5.1). **Posologia** Negli adulti, la dose raccomandata è di 400 mg due volte al giorno. Si consiglia di assumere • una compressa durante la colazione e • una compressa durante la cena. Non deve essere assunto succo di pompelmo contemporaneamente a MULTAQ (vedere paragrafo 4.5). Se viene dimenticata una dose, il paziente deve prendere la dose successiva nel momento della giornata in cui la assume abitualmente e non deve assumere una dose doppia. **Popolazione pediatrica** La sicurezza e l'efficacia di MULTAQ nei bambini sotto i 18 anni di età non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili. **Anziani** L'efficacia e la sicurezza del medicinale sono risultate comparabili nei pazienti anziani che non hanno sofferto di altri disturbi cardiovascolari e nei pazienti più giovani. È necessario prestare attenzione nei pazienti ≥75 anni quando sono presenti co-morbilità (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.1). Sebbene in uno studio di farmacocinetica condotto su soggetti sani l'esposizione plasmatica nei soggetti anziani di sesso femminile sia risultata più elevata, l'aggiustamento della dose non è considerato necessario (vedere paragrafi 5.1 e 5.2). **Insufficienza epatica** A causa della mancanza di dati, MULTAQ è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica grave (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose nei pazienti affetti da insufficienza epatica lieve o moderata (vedere paragrafo 5.2). **Insufficienza renale** MULTAQ è controindicato in pazienti con insufficienza renale grave (clearance della creatinina (CrCl) <30 ml/min) (vedere paragrafo 4.3). Non è richiesto alcun aggiustamento della dose negli altri pazienti con insufficienza renale (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). **4.3 Controindicazioni** • Imperscrivibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1 • Blocco atrio-ventricolare di secondo o terzo grado, blocco di branca completo, blocco distale, disfunzione del nodo del seno, difetti di conduzione atriale, o malattia del nodo del seno (a meno che il medicinale non venga usato in combinazione con un pacemaker funzionante) • Bradicardia <50 battiti al minuto (bpm) • Fibrillazione atriale permanente (durata della FA ≥ 6 mesi o non nota) e i tentativi di ripristino del ritmo sinusale non più considerati attuabili dal medico • Condizioni emodinamiche instabili • Insufficienza cardiaca progressa o in corso, o disfunzione ventricolare sistolica sinistra • Tossicità epatica e polmonare correlate al precedente impiego di amiodarone • Co-somministrazione di inibitori potenti del citocromo P 450 (CYP) 3A4 quali ketoconazolo, itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, telitromicina, claritromicina, nefazodone e ritonavir (vedere paragrafo 4.5) • Medicinali in grado di indurre "torsioni di punta" quali fenotiazina, cisapride, bepridil, antidepressivi triciclici, terfenadina e alcuni macrolidi orali (come eritromicina), farmaci antiaritmici di classe I e III (vedere paragrafo 4.5) • Intervallo QTc (formula di Bazett) ≥500 millisecondi • Insufficienza epatica grave • Insufficienza renale grave (CrCl <30 ml/min) • Co-somministrazione di dabigatran. **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego** Si raccomanda un monitoraggio accurato durante la somministrazione di dronedarone attraverso una periodica valutazione della funzionalità cardiaca, epatica e polmonare (vedere sotto). Se la fibrillazione atriale si ripresenta si deve considerare la sospensione di dronedarone. Il trattamento con dronedarone deve essere interrotto, nel caso in cui il paziente sviluppi una qualsiasi delle condizioni che possono condurre ad una delle controindicazioni citate nel paragrafo 4.3. È necessario monitorare la co-somministrazione di farmaci come la digossina e gli anticoagulanti. **Pazienti che sviluppano fibrillazione atriale permanente durante il trattamento** Uno studio clinico nei pazienti con fibrillazione atriale permanente (durata della fibrillazione atriale di almeno 6 mesi) e con fattori di rischio cardiovascolare è stato interrotto prematuramente a causa di un eccesso di decessi correlati a cause cardiovascolari, ictus e insufficienza cardiaca nei pazienti che hanno ricevuto MULTAQ (vedere paragrafo 5.1). Si raccomanda di eseguire l'ECG periodicamente, almeno ogni 6 mesi. Se i pazienti trattati con MULTAQ sviluppano fibrillazione atriale permanente, il trattamento con MULTAQ deve essere interrotto. **Pazienti con insufficienza cardiaca progressa o in corso, o disfunzione ventricolare sistolica sinistra** MULTAQ è controindicato nei pazienti con condizioni emodinamicamente instabili, con insufficienza cardiaca progressa o in corso, o disfunzione ventricolare sistolica sinistra (vedere paragrafo 4.3). I pazienti devono essere attentamente valutati per i sintomi di insufficienza cardiaca congestizia. Sono stati segnalati spontaneamente episodi di insufficienza cardiaca di nuova insorgenza o peggiorata durante il trattamento con MULTAQ. I pazienti devono essere avvertiti di consultare il medico se sviluppano o manifestano segni o sintomi di insufficienza cardiaca, come l'aumento di peso, edema dipendente da insufficienza cardiaca, o un aumento della dispnea. Se si sviluppa insufficienza cardiaca, il trattamento con MULTAQ deve essere interrotto. I pazienti devono essere monitorati per lo sviluppo di disfunzione ventricolare sistolica sinistra durante il trattamento. Se si manifesta disfunzione ventricolare sistolica sinistra, il trattamento con MULTAQ deve essere interrotto. **Pazienti con malattia coronarica** È necessaria cautela nei pazienti con malattia coronarica. **Anziani** È necessaria cautela nei pazienti anziani ≥ 75 anni con molteplici co-morbilità (vedere paragrafi 4.2 e 5.1). **Danno epatico** Sono stati riportati casi di danno epatocellulare, inclusa l'insufficienza epatica acuta potenzialmente fatale, in pazienti trattati con MULTAQ dopo la sua commercializzazione. I test di funzionalità epatica devono essere effettuati prima dell'inizio del trattamento con dronedarone, dopo una settimana e dopo un mese dall'inizio del trattamento e poi ripetuti mensilmente per sei mesi, al 9° ed al 12° mese e da allora in poi periodicamente. Se i livelli di alanina aminotransferasi (ALT) sono uguali o superiori a 3 volte il limite superiore di normalità (ULN), i livelli di ALT devono essere rimisurati entro 48-72 ore. Se i livelli di ALT si confermano uguali o superiori a 3 volte l'ULN, il trattamento con dronedarone deve essere sospeso. Indagini appropriate ed un'attenta osservazione dei pazienti devono continuare fino alla normalizzazione dei livelli di ALT. I pazienti devono comunicare immediatamente al medico qualsiasi sintomo di potenziale danno epatico (come dolore addominale intenso di nuova insorgenza, anoressia, nausea, vomito, febbre, malessere, affaticamento, ittero, urine di colore scuro o prurito). **Gestione dell'aumento della creatinemia** Nei soggetti sani e nei pazienti è stato osservato un aumento della creatinemia (aumento medio 10 μmol/l) in seguito a somministrazione di 400 mg di dronedarone due volte al giorno. Nella maggior parte dei pazienti questo aumento si manifesta subito dopo l'inizio della terapia e raggiunge un plateau dopo 7 giorni. Si raccomanda di misurare i valori di creatinina plasmatica prima e dopo 7 giorni dall'inizio della terapia con dronedarone. Se si osserva un aumento della creatinemia, la creatinina sierica deve essere misurata nuovamente dopo altri 7 giorni. Se non si osserva un ulteriore aumento nella creatinemia, questo valore deve essere utilizzato come nuovo valore di riferimento iniziale tenendo conto che tale aumento potrebbe essere atteso dopo somministrazione di dronedarone. Se la creatinina sierica continua ad aumentare allora si devono prendere in considerazione ulteriori indagini e l'interruzione del trattamento. Un incremento della creatinemia non deve portare necessariamente alla sospensione del trattamento con ACE inibitori o Antagonisti dei Recettori dell'Angiotensina II (sartani). Aumenti maggiori nei livelli di creatinina dopo l'inizio della terapia con dronedarone sono stati riportati dopo la sua commercializzazione. Alcuni casi riportano anche un aumento dell'azoto ureico nel sangue. Nella maggior parte dei casi, questi effetti sembrano essere reversibili con la sospensione del medicinale. **Pazienti con insufficienza renale** MULTAQ è controindicato in pazienti con CrCl <30 ml/min (vedere paragrafo 4.3). **Squilibrio degli elettroliti** Poiché i farmaci antiaritmici possono essere inefficaci o aritmogeni nei pazienti affetti da ipopotassiemia, qualsiasi carenza di potassio o magnesio deve essere corretta prima dell'inizio e durante il trattamento con dronedarone. **Allungamento del tratto QT** L'attività farmacologica del dronedarone può indurre un allungamento moderato del QTc calcolato con formula di Bazett (circa 10 millisecondi) correlato a ripolarizzazione prolungata. Queste variazioni sono legate all'effetto terapeutico di dronedarone e non ne riflettono la tossicità. Si raccomanda, durante il trattamento, di effettuare un follow-up, che includa l'ECG (elettrocardiogramma). Il trattamento con dronedarone deve essere sospeso se l'intervallo QTc (formula di Bazett) è ≥500 millisecondi (vedere paragrafo 4.3). Sulla base dell'esperienza clinica, dronedarone ha dimostrato un effetto proaritmico basso ed una riduzione della morte aritmica nello studio ATHENA (vedere paragrafo 5.1). Tuttavia, gli effetti proaritmici possono verificarsi in particolari situazioni come con l'uso concomitante di medicinali che favoriscono aritmia e/o alterazioni degli elettroliti (vedere paragrafi 4.4 e 4.5). **Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche** Casi di pneumopatia interstiziale compresa la polmonite e la fibrosi polmonare sono stati riportati nell'esperienza post-marketing. La comparsa di dispnea o tosse non produttiva può essere correlata a tossicità polmonare ed i pazienti devono essere attentamente valutati dal punto di vista clinico. Se la tossicità polmonare è confermata il trattamento deve essere interrotto. **Interazioni (vedere paragrafo 4.5)** **Digossina** La somministrazione di dronedarone a pazienti in terapia con digossina potrà portare ad un aumento delle concentrazioni plasmatiche di digossina e quindi far peggiorare i sintomi e i segni associati alla tossicità della digossina. Si raccomanda un monitoraggio clinico, biologico e ECG e di dimezzare la dose di digossina. Inoltre, è possibile che si manifesti un effetto sinergico sulla frequenza cardiaca e sulla conduzione atrio-ventricolare. La co-somministrazione di beta-bloccanti o di calcio antagonisti che possiedono un effetto depressivo sul nodo del seno e sul nodo atrio-ventricolare deve essere intrapresa con cautela. Questi medicinali devono essere somministrati inizialmente a basse dosi e l'incremento del dosaggio deve essere deciso solo dopo valutazione mediante ECG. Si raccomanda di effettuare l'ECG e di aggiustare il dosaggio, se necessario, nei pazienti già in corso di trattamento con calcio antagonisti o beta-bloccanti prima dell'inizio del trattamento con dronedarone. **Anticoagulanti** I pazienti devono essere opportunamente trattati con terapia anticoagulante come indicato dalle linee guida cliniche per il trattamento della FA. L'International Normalized Ratio (INR) deve essere attentamente monitorato dopo l'inizio della terapia con dronedarone nei pazienti che assumono antagonisti della vitamina K, come indicato negli stampati di questi prodotti. Non è raccomandato l'uso di induttori potenti del CYP 3A4 come rifampicina, fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina o erba di S. Giovanni (iperico). **Gli inibitori delle monoammino ossidasi (MAO)** potrebbero ridurre la clearance del metabolita attivo di dronedarone e quindi devono essere usati con cautela. Le **statine** devono essere utilizzate con cautela. Si devono prendere in considerazione dosi iniziali e dosi di mantenimento più basse per le statine e si devono monitorare i pazienti per segni clinici di tossicità muscolare. I pazienti devono essere avvertiti di evitare bevande contenenti succo di pompelmo durante la somministrazione di dronedarone. **Pazienti con intolleranza al galattosio** A causa della presenza di lattosio in questo medicinale, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, deficit della lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio non devono assumere questo medicinale. **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione** Dronedarone è principalmente metabolizzato dal CYP 3A4 (vedere paragrafo 5.2). Pertanto, gli inibitori e gli induttori del CYP 3A4 possono interagire con dronedarone. Dronedarone è un inibitore moderato del CYP 3A4, del CYP 2D6 ed un potente inibitore delle P-glicoproteine (P-gp). Pertanto, dronedarone può interagire con i medicinali che sono i substrati delle P-gp, del CYP 3A4 o del CYP 2D6. Dronedarone e/o i suoi metaboliti hanno anche dimostrato *in vitro* di inibire le proteine di trasporto appartenenti alle famiglie di Trasportatori Anionici Organici (OAT), dei Polipeptidi Trasportatori di Anioni Organici (OATP) e dei Trasportatori Cationici Organici (OCT). Dronedarone non possiede un effetto potenziale significativo sull'inibizione di substrati CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 e CYP 2B6. Ci si può attendere inoltre un'interazione farmacodinamica potenziale con beta-bloccanti, calcio antagonisti e digitale. **Medicinali in grado di indurre "torsioni di punta"** I medicinali in grado di indurre "torsioni di punta" come le fenotiazine, cisapride, bepridil, antidepressivi triciclici, alcuni macrolidi orali (come eritromicina), terfenadina e farmaci antiaritmici di classe I o III sono controindicati per il potenziale rischio di sviluppare proaritmia (vedere paragrafo 4.3). Deve essere prestata cautela nella co-somministrazione di beta-bloccanti o digitale. **Effetto di altri medicinali su MULTAQ** **Inibitori potenti del CYP 3A4** Dosi giornaliere ripetute di 200 mg di ketoconazolo hanno determinato un aumento di 17 volte dell'esposizione a dronedarone. Pertanto, l'uso concomitante di ketoconazolo e di altri potenti inibitori del CYP 3A4 come itraconazolo, voriconazolo, posaconazolo, ritonavir, telitromicina, claritromicina o nefazodone è controindicato (vedere paragrafo 4.3). **Inibitori moderati/deboli del CYP 3A4.** **Eritromicina** L'eritromicina, un macrolide orale, può indurre torsioni di punta

e, come tale, è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Dosi ripetute di eritromicina (500 mg tre volte al giorno per 10 giorni) hanno determinato un aumento dell'esposizione a dronedarone allo steady state di 3,8 volte. **Calcio antagonisti** I calcio antagonisti, diltiazem e verapamil, sono substrati e/o inibitori moderati del CYP 3A4. Inoltre, in considerazione della loro azione bradycardizzante, verapamil e diltiazem possono interagire con dronedarone dal punto di vista farmacodinamico. Dosi ripetute di diltiazem (240 mg due volte al giorno), verapamil (240 mg una volta al giorno) e nifedipina (20 mg due volte al giorno) hanno determinato un aumento dell'esposizione a dronedarone di 1,7, 1,4 e 1,2 volte rispettivamente. Dronedarone (400 mg due volte al giorno) ha anche determinato l'aumento dell'esposizione ai calcio antagonisti (verapamil 1,4 volte e nisoldipina 1,5 volte). Negli studi clinici, il 13% dei pazienti hanno ricevuto calcio antagonisti in associazione con dronedarone. Non si è osservato un aumento del rischio di ipotensione, bradicardia e insufficienza cardiaca. In generale, a causa delle interazioni farmacocinetiche e delle possibili interazioni farmacodinamiche, i calcio antagonisti con effetto depressivo sul nodo del seno e sul nodo atrio-ventricolare come verapamil e diltiazem devono essere usati con cautela quando sono somministrati in associazione con dronedarone. Questi medicinali devono essere somministrati inizialmente a basse dosi e l'incremento del dosaggio deve essere effettuato solo dopo valutazione mediante ECG. Si raccomanda di effettuare un ECG e di aggiustare il dosaggio del calcio antagonista, se necessario, nei pazienti già in corso di trattamento con calcio antagonisti prima dell'inizio della terapia con dronedarone (vedere paragrafo 4.4). **Altri inibitori deboli/moderati di CYP 3A4** Anche altri inibitori moderati di CYP3A4 sono probabilmente in grado di aumentare l'esposizione a dronedarone. **Induttori del CYP 3A4** Rifampicina (600 mg una volta al giorno) riduce dell'80% l'esposizione a dronedarone senza modificare in maniera sostanziale l'esposizione al suo metabolita attivo. Pertanto, la co-somministrazione di rifampicina e di altri potenti induttori del CYP 3A4 come fenobarbitale, carbamazepina, fenitoina o erba di S. Giovanni (iperico) non è raccomandata poiché essi riducono l'esposizione a dronedarone. **MAO inibitori** In uno studio in vitro le MAO hanno contribuito al metabolismo del metabolita attivo di dronedarone. La rilevanza clinica di questa osservazione non è nota (vedere paragrafi 4.4 e 5.2). **Effetto di MULTAQ su altri medicinali** **Interazioni con medicinali metabolizzati dal CYP 3A4** • Statine: Dronedarone può aumentare l'esposizione delle statine che sono substrati del CYP 3A4 e/o della P-gp. Dronedarone (400 mg due volte al giorno) aumenta l'esposizione alla simvastatina e alla simvastatina acida di 4 volte e di 2 volte rispettivamente. Si suppone inoltre che dronedarone possa aumentare l'esposizione di lovastatina entro lo stesso range della simvastatina acida. È stata osservata una debole interazione tra dronedarone e atorvastatina (che ha determinato un aumento dell'esposizione media a atorvastatina di 1,7 volte). È stata osservata una debole interazione tra dronedarone e statine trasportate da OATP, come rovastatina (che ha provocato un aumento medio di 1,4 volte dell'esposizione a rovastatina).

Gli studi clinici non hanno evidenziato problemi relativi alla sicurezza quando dronedarone veniva somministrato in associazione con le statine metabolizzate dal CYP 3A4. Tuttavia sono stati segnalati spontaneamente casi di rhabdmiolisi quando dronedarone è stato somministrato in combinazione con una statina (in particolare simvastatina) e, di conseguenza, l'uso concomitante di statine deve essere effettuato con cautela. Si devono prendere in considerazione dosi iniziali e dosi di mantenimento più basse in accordo con il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) delle singole statine e si devono monitorare i pazienti per segni clinici di tossicità muscolare (vedere paragrafo 4.4). • Calcio antagonisti: L'interazione di dronedarone con i calcio antagonisti è descritta sopra (vedere paragrafo 4.4). • Immunosoppressori: Dronedarone potrebbe aumentare le concentrazioni plasmatiche di immunosoppressori (tacrolimus, sirolimus, everolimus e ciclosporina). Si raccomanda un monitoraggio delle concentrazioni plasmatiche e un aggiustamento appropriato del dosaggio in caso di co-somministrazione di dronedarone. • Contraccettivi orali: Non sono state osservate riduzioni dei livelli di etinilestradiolo e levonorgestrel nei soggetti sani in trattamento con dronedarone (800 mg due volte al giorno) in associazione con contraccettivi orali. **Interazioni con medicinali metabolizzati dal CYP 2D6: beta-bloccanti, antidepressivi** • Beta-bloccanti: L'esposizione ai beta-bloccanti che sono metabolizzati dal CYP 2D6 può essere aumentata dal dronedarone. Inoltre, i beta-bloccanti possono interagire con dronedarone dal punto di vista farmacodinamico. Dronedarone, somministrato alla dose di 800 mg al giorno, aumenta l'esposizione al metoprololo di 1,6 volte ed al propranololo di 1,3 volte (cioè molto inferiore alla differenza di 6 volte osservata tra i metabolizzatori scarsi ed i metabolizzatori estensivi del CYP 2D6). Episodi di bradicardia sono stati osservati più frequentemente negli studi clinici quando dronedarone veniva somministrato in associazione con beta-bloccanti. A causa delle interazioni farmacocinetiche e delle possibili interazioni farmacodinamiche, i beta-bloccanti devono essere utilizzati con cautela se somministrati in associazione con dronedarone. Questi medicinali devono essere somministrati inizialmente a basse dosi e l'incremento del dosaggio deve essere effettuato solo dopo valutazione mediante ECG. Si raccomanda di effettuare un ECG e di aggiustare il dosaggio dei beta-bloccanti, se necessario, nei pazienti già in corso di trattamento con beta-bloccanti prima dell'inizio della terapia con dronedarone (vedere paragrafo 4.4). • Antidepressivi: Poiché dronedarone è un inibitore debole del CYP 2D6 nell'uomo, si suppone che l'interazione con i farmaci antidepressivi metabolizzati dal CYP 2D6 sia limitata. **Interazioni del substrato della P-gp** • Digossina: Dronedarone (400 mg due volte al giorno) aumenta l'esposizione alla digossina di 2,5 volte inibendo la funzione di trasporto della P-gp. Inoltre, la digitale può interagire con dronedarone dal punto di vista farmacodinamico. È possibile che venga riscontrato un effetto sinergico sulla frequenza cardiaca e sulla conduzione atrio-ventricolare. Negli studi clinici sono stati osservati un aumento dei livelli di digitale e/o disturbi gastrointestinali indicatori di tossicità da digitale quando dronedarone veniva somministrato in associazione con digitale. Si raccomanda di ridurre il dosaggio di digossina di circa il 50%, di monitorare strettamente i livelli sierici di digossina e di effettuare un monitoraggio clinico e mediante ECG. • Dabigatran: Quando dabigatran etexilato 150 mg una volta al giorno è stato co-somministrato con dronedarone 400 mg due volte al giorno, l'AUC 0-24 e la C_{max} di dabigatran sono aumentate rispettivamente del 100% e del 70%. Non sono disponibili dati clinici per quanto riguarda la co-somministrazione di questo medicinale nei pazienti con fibrillazione atriale. La co-somministrazione è controindicata (vedere paragrafo 4.3). **Interazioni con warfarin e losartan (substrati del CYP 2C9)** • Warfarin e altri antagonisti della vitamina K: Dronedarone (600 mg due volte al giorno) aumenta l'esposizione all'S-warfarin di 1,2 volte senza alterazioni a carico dell'R-warfarin e con solo un aumento dell'International Normalized Ratio (INR) soltanto di 1,07 volte. Tuttavia, un innalzamento dell'INR clinicamente significativo (≥5), di solito entro 1 settimana dall'inizio della terapia con dronedarone, è stato riportato in pazienti che assumono anticoagulanti orali. Di conseguenza, l'INR deve essere strettamente monitorato dopo l'inizio della terapia con dronedarone nei pazienti trattati con antagonisti della vitamina K in accordo con gli stampati approvati. • Losartan e altri AIIRA (Antagonisti dei Recettori dell'Angiotensina-II): Nessuna interazione è stata osservata tra dronedarone e losartan e non si prevedono interazioni tra dronedarone e gli altri AIIRA. **Interazioni con teofilina (substrato del CYP 1A2)** Dronedarone somministrato alla dose di 400 mg due volte al giorno non aumenta l'esposizione alla teofilina allo steady-state. **Interazioni con metformina (substrato di OCT1 e OCT2)** Nessuna interazione è stata osservata tra dronedarone e metformina, un substrato di OCT1 e OCT2. **Interazioni con omeprazolo (substrato del citocromo CYP 2C19)** Dronedarone non influenza la farmacocinetica di omeprazolo, un substrato del citocromo CYP 2C19. **Interazioni con clopidogrel** Dronedarone non influenza la farmacocinetica di clopidogrel e del suo metabolita attivo. **Altre informazioni** Pantoprazolo (40 mg una volta al giorno), un medicinale che aumenta il pH gastrico senza esercitare alcun effetto sul CYP, non interagisce significativamente sulla farmacocinetica di dronedarone. **Succo di pompelmo (inibitore del CYP 3A4)** Dosi ripetute di 300 ml di succo di pompelmo tre volte al giorno hanno aumentato di 3 volte l'esposizione a dronedarone. Pertanto, i pazienti devono essere avvertiti di evitare bevande a base di succo di pompelmo durante la somministrazione di dronedarone (vedere paragrafo 4.4). **4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento** **Fertilità** Studi sull'animale non hanno mostrato alterazioni della fertilità imputabili a dronedarone. **Donne in età fertile e Gravidanza** I dati relativi all'uso di dronedarone in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). MULTAQ non è raccomandato durante la gravidanza e in donne in età fertile che non usano misure contraccettive. **Allattamento** Non è noto se dronedarone e i suoi metaboliti siano escreti nel latte. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di dronedarone e dei suoi metaboliti nel latte. Il rischio per neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere/astenersi dalla terapia con MULTAQ tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna. **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari** Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. **4.8 Effetti indesiderati** **a. Riassunto del profilo di sicurezza** Il profilo di sicurezza di dronedarone, alla dose di 400 mg due volte al giorno, somministrato a pazienti con fibrillazione atriale (FA) o flutter atriale (FLA), si basa su 5 studi controllati con placebo nei quali sono stati randomizzati un totale di 6.285 pazienti (3.282 pazienti trattati con dronedarone 400 mg due volte al giorno e 2.875 pazienti trattati con placebo). L'esposizione media negli studi è stata di 13 mesi. Nello studio ATHENA, il follow-up massimo è stato di 30 mesi. La valutazione dei fattori intrinseci quali sesso o età sull'incidenza di qualsiasi reazione avversa emersa durante il trattamento ha mostrato un'interazione con il sesso (pazienti donne) per l'incidenza di qualsiasi reazione avversa e di reazioni avverse gravi. Negli studi clinici, l'interruzione precoce del trattamento dovuta a reazioni avverse si è verificata nell'11,8% dei pazienti trattati con dronedarone e nel 7,7% del gruppo trattato con placebo. Le ragioni più comuni che hanno determinato un'interruzione della terapia con MULTAQ sono state i disturbi gastrointestinali (3,2% dei pazienti trattati con dronedarone verso 1,8% del gruppo trattato con placebo). Le reazioni avverse più frequentemente osservate nei 5 studi effettuati con dronedarone alla dose di 400 mg due volte al giorno sono state: diarrea, nausea e vomito, stanchezza e astenia. **b. Tabella delle reazioni avverse** La tabella 1 descrive le reazioni avverse associate al trattamento con dronedarone alla dose di 400 mg due volte al giorno in pazienti con FA e FLA classificate per sistemi e organi e in ordine decrescente di frequenza. Le frequenze sono così definite: molto comune (≥1/100, <1/10); comune (≥1/100, <1/10); non comune (≥1/1.000, <1/100); raro (≥1/10.000, <1/1.000); molto raro (<1/10.000). All'interno di ciascuna classe di frequenza, le reazioni avverse sono riportate in ordine decrescente di gravità.

Tabella 1: Reazioni avverse

Classificazione per sistemi e organi	Molto comune (≥1/10)	Comune (≥1/100, <1/10)	Non comune (≥1/1.000, <1/100)	Raro (≥1/10.000, <1/1.000)
Disturbi del sistema immunitario				Reazioni anafilattiche incluso angioedema
Patologie del sistema nervoso			Disgeusia	Ageusia
Patologie cardiache	Insufficienza cardiaca congestizia (vedere sottoparagrafo c)	Bradicardia		
Patologie vascolari				Vasculiti, compresa vasculite leucocitoclastica
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche			Pneumopatia interstiziale compresa polmonite e fibrosi polmonare (vedere sottoparagrafo c)	
Patologie gastrointestinali		Diarrea, vomito, nausea, dolori addominali, dispepsia		
Patologie epatobiliari		Esiti anormali dei test di funzionalità epatica		Danno epatocellulare, inclusa insufficienza epatica acuta potenzialmente fatale (vedere paragrafo 4.4)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo		Rash cutanei (inclusi rash generalizzato, rash maculare, rash maculopapulare), prurito	Eritema (inclusi eritema e rash eritematoso), eczema, fotosensibilizzazione, dermatiti allergiche, dermatiti	
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione		Stanchezza, astenia		
Esami diagnostici	Aumento della creatinemia* Allungamento del QTc** (formula di Bazett)			

* (≥10%) 5 giorni dopo l'inizio della terapia

**(>450 ms. maschi > 470 ms. femmine)

mentre la sospensione prematura del medicinale in studio per intolleranza è stata più frequente nel gruppo trattato con amiodarone. L'incidenza del principale endpoint di sicurezza, definito come la comparsa di eventi specifici a livello tiroideo, epatico, polmonare, neurologico, cutaneo, oculare o gastrointestinale oppure la sospensione prematura del medicinale in studio in seguito a qualsiasi evento avverso, era ridotta del 20% nel gruppo trattato con dronedarone rispetto al gruppo trattato con amiodarone ($p=0,129$). Questa riduzione era dovuta principalmente all'insorgenza di un minor numero di eventi tiroidei e neurologici, a una tendenza ad una minor insorgenza di disturbi cutanei ed oculari ed ad un minor numero di sospensioni premature del medicinale in studio per gli eventi avversi in confronto al gruppo trattato con amiodarone. Un maggior numero di eventi avversi gastroenterici, principalmente diarrea, è stato osservato nel gruppo trattato con dronedarone (12,9% vs 5,1%). **Pazienti con sintomi di insufficienza cardiaca a riposo o al minimo sforzo manifestati entro il mese precedente l'ospedalizzazione, o pazienti ospedalizzati per insufficienza cardiaca durante il mese precedente** Lo studio ANDROMEDA è stato condotto su 627 pazienti affetti da disfunzione ventricolare sinistra, ospedalizzati con insufficienza cardiaca di nuova insorgenza o aggravata e che hanno avuto almeno un episodio di dispnea al minimo sforzo o a riposo (classe NYHA III o IV) o dispnea parossistica notturna entro il mese precedente al ricovero. Lo studio è stato interrotto prematuramente per uno sbilanciamento nel numero di decessi osservati nel gruppo trattato con dronedarone [$n=25$ verso 12 (placebo), $p=0,027$] (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). **Pazienti con fibrillazione atriale permanente** Lo studio PALLAS era uno studio randomizzato controllato con placebo, che ha valutato il beneficio clinico di dronedarone 400 mg BID in aggiunta alla terapia standard nei pazienti con fibrillazione atriale permanente e fattori di rischio aggiuntivi (pazienti con insufficienza cardiaca congestizia ~69%, malattia coronarica ~41%, precedente ictus o TIA ~27%, FEV5 $\leq 40\%$ ~20,7% e pazienti ≥ 75 anni con ipertensione e diabete ~18%). Lo studio è stato prematuramente interrotto dopo la randomizzazione di 3.149 pazienti (placebo = 1.577; dronedarone = 1.572) a causa del significativo aumento di insufficienza cardiaca (placebo = 33; dronedarone = 80; HR = 2,49 (1,66-3,74)); di ictus [placebo = 8; dronedarone = 17; HR = 2,14 (0,92-4,96)] e di decessi correlati a cause cardiovascolari [placebo = 6; dronedarone = 15; HR = 2,53 (0,98-6,53)] (vedere paragrafi 4.3 e 4.4). **5.2 Proprietà farmacocinetiche Assorbimento** Dopo somministrazione orale, a stomaco pieno, dronedarone è ben assorbito (almeno 70%). Tuttavia, la biodisponibilità assoluta di dronedarone (sommministrato con cibo) è del 15% a causa del metabolismo di primo passaggio del medicinale. L'assunzione concomitante di cibo aumenta la biodisponibilità di dronedarone di circa 2-4 volte. I picchi delle concentrazioni plasmatiche di dronedarone e del principale metabolita attivo circolante (il metabolita N-debutyl) sono raggiunti entro 3-6 ore in seguito a somministrazione orale a stomaco pieno. Lo steady state è raggiunto entro 4-8 giorni di trattamento dopo somministrazione a dosi ripetute di 400 mg due volte al giorno ed il rapporto di accumulo medio di dronedarone varia da 2,6 a 4,5. La C_{max} media di dronedarone allo steady state è 84-147 ng/ml e l'esposizione del principale metabolita N-debutyl è simile a quella del composto precursore. Sia la farmacocinetica di dronedarone che quella del suo metabolita N-debutyl deviano in maniera moderata dalla proporzionalità con la dose somministrata: un aumento di 2 volte della dose si traduce in un aumento approssimativo di 2,5-3,0 volte della C_{max} e dell'AUC. **Distribuzione In vitro**, il legame alle proteine plasmatiche di dronedarone e del suo metabolita N-debutyl è rispettivamente del 99,7% e del 98,5% e non è saturabile. Entrambi i composti si legano principalmente all'albumina. Il volume di distribuzione allo steady state (V_{ss}) varia da 1.200 a 1.400 l dopo somministrazione endovenosa (ev). **Biotrasformazione** Dronedarone è ampiamente metabolizzato, soprattutto dal CYP 3A4 (vedere paragrafo 4.5). La più importante via di metabolizzazione include il processo di N-debutilazione per formare il principale metabolita attivo circolante seguito da ossidazione, deaminazione ossidativa per formare il metabolita inattivo acido propanoico seguita da ossidazione e ossidazione diretta. Le MAO contribuiscono in parte al metabolismo del metabolita attivo di dronedarone (vedere paragrafo 4.5). Il metabolita N-debutyl mostra un'attività farmacodinamica che risulta essere 3-10 volte meno potente rispetto a dronedarone. Questo metabolita contribuisce all'attività farmacologica di dronedarone nell'uomo. **Eliminazione** Dopo somministrazione orale, circa il 6% della dose marcata viene escreta nelle urine principalmente sotto forma di metaboliti (nessun composto viene escreto immodificato nelle urine) e l'84% viene escreto nelle feci principalmente sotto forma di metaboliti. La clearance plasmatica di dronedarone varia da 130 a 150 l/h in seguito a somministrazione per via endovenosa. L'emivita di eliminazione terminale di dronedarone è di circa 25-30 ore e quella del suo metabolita N-debutyl si aggira intorno alle 20-25 ore. Nei pazienti, dronedarone ed il suo metabolita vengono eliminati completamente dal plasma entro 2 settimane dal termine della terapia alla dose di 400 mg due volte al giorno. **Popolazioni speciali** La farmacocinetica di dronedarone nei pazienti con FA è sovrapponibile a quella osservata nei soggetti sani. Genere, età e peso corporeo sono fattori che influenzano la farmacocinetica di dronedarone. Ognuno di questi fattori esercita un'influenza limitata su dronedarone. Sesso Nelle pazienti di sesso femminile, le esposizioni a dronedarone ed al suo metabolita N-debutyl sono in media 1,3-1,9 volte più elevate rispetto ai pazienti di sesso maschile. **Anziani** Il numero totale di soggetti che hanno partecipato agli studi clinici su dronedarone era formato per il 73% da pazienti di 65 anni di età (e oltre) e per il 34% da soggetti di 75 anni di età (e oltre). Le esposizioni a dronedarone sono state maggiori del 23% nei pazienti di 65 anni di età (e oltre) rispetto ai pazienti di età inferiore a 65 anni di età. **Insufficienza epatica** Nei soggetti con insufficienza epatica moderata, l'esposizione alla frazione libera di dronedarone è aumentata di 2 volte; quella del metabolita attivo è ridotta del 47% (vedere paragrafo 4.2). Non è stato valutato l'effetto dell'insufficienza epatica grave sulla farmacocinetica di dronedarone (vedere paragrafo 4.3). **Insufficienza renale** Non è stato valutato l'effetto dell'insufficienza renale sulla farmacocinetica di dronedarone in uno studio specifico. Non ci si aspetta che l'insufficienza renale modifichi la farmacocinetica di dronedarone poiché nessun composto immodificato viene escreto nelle urine e solamente circa il 6% della dose viene escreta nelle urine sotto forma di metaboliti (vedere paragrafo 4.2). **5.3 Dati preclinici di sicurezza** In base ad un test dei micronuclei in vivo nel topo e a quattro test *in vitro*, dronedarone non ha mostrato effetti genotossici. Negli studi, della durata di due anni, sulla cancerogenicità, la dose più elevata di dronedarone somministrata per via orale, per un periodo di 24 mesi, è stata di 70 mg/kg/die nel ratto e di 300 mg/kg/die nel topo. Sono stati osservati un aumento dell'incidenza di tumori delle ghiandole mammarie nelle femmine di topo, sarcoma istiocitico nel topo e emangioma a livello dei linfonodi mesenterici nel ratto, unicamente alle dosi più alte testate (corrispondenti ad un'esposizione di 5-10 volte maggiore rispetto alla dose terapeutica nell'uomo). Gli emangiomi non sono alterazioni precancerose e non evolvono in emangiosarcomi maligni né nell'animale né nell'uomo. Nessuna di queste osservazioni è stata considerata rilevante per l'uomo. Negli studi di tossicità cronica, è stata osservata fosfolipidiosi reversibile e di lieve entità (accumulo di macrofagi schiumosi) a livello dei linfonodi mesenterici, principalmente nel ratto. Questo effetto è considerato specie-specifico e non rilevante per l'uomo. Dronedarone ha provocato effetti marcati sullo sviluppo embrionico-fetale del ratto, in seguito a somministrazione di dosi elevate, quali aumento delle perdite post-impianto, diminuzione del peso fetale e placentare e malformazioni esterne, viscerali e dello scheletro. **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE 6.1 Elenco degli eccipienti** **Nucleo delle compresse:** ipromellosa (E464), amido di mais, crospovidone (E1202), poloxamer 407, lattosio monoidrato, silice colloidale anidra, magnesio stearato (E572). **Rivestimento/lucidante delle compresse:** ipromellosa (E464), macrogol 6000, titanio diossido (E171), cera carnauba (E903). **6.2 Incompatibilità** Non pertinente. **6.3 Periodo di validità** 3 anni. **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione** Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione. **6.5 Natura e contenuto del contenitore** • confezioni in blister opaco di PVC/Alluminio contenenti 20, 50, 60 compresse rivestite con film • confezioni in blister opaco di PVC/Alluminio, divisibile per dose unitaria, contenenti 100x1 compresse rivestite con film. È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate. **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento** Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente. **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** Sanofi 54, rue La Boétie F-75008 Paris Francia **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO** EU/1/09/591/001 - Astuccio di 20 compresse rivestite con film. EU/1/09/591/002 - Astuccio di 50 compresse rivestite con film. EU/1/09/591/003 - Astuccio di 60 compresse rivestite con film. EU/1/09/591/004 - Astuccio di 100x1 compresse rivestite con film.

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 26 Novembre 2009.

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Dicembre 2012.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu>.

Classe di Rimborsabilità: A/PT/PHT. Prezzo: 60 compresse rivestite con film € 100,09. **Regime di dispensazione al pubblico:** RRL



