

XXI Seminario Nazionale  
LA VALUTAZIONE DELL'USO E DELLA SICUREZZA  
DEI FARMACI: ESPERIENZE IN ITALIA

10 dicembre 2012

organizzato da  
ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Dronedarone e insufficienza renale  
acuta: analisi delle segnalazioni della  
Rete Nazionale di Farmacovigilanza**

Domenico Motola  
Dipartimento di Scienze Mediche e Chirurgiche  
Unità di farmacologia  
Università di Bologna



# Introduzione

- ✓ Il dronedarone è un bloccante multicanale indicato per il mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversione in pazienti adulti clinicamente stabili con FA parossistica o persistente;
- ✓ è un derivato dell'amiodarone, dal quale differisce per l'assenza del gruppo iodato e l'aggiunta di un gruppo metil-solfonico che ne diminuisce la lipofilia;
- ✓ è stato autorizzato tramite procedura centralizzata nel novembre 2009 con una *positive opinion* in cui si evidenziava la minore efficacia e un più favorevole profilo di sicurezza rispetto all'amiodarone, caratterizzato quest'ultimo da tossicità extra-cardiaca (in particolare, polmone e tiroide);
- ✓ dalla lettura della documentazione registrativa non sembrava associato al rischio di tossicità a carico di polmoni, fegato, occhi e del sistema nervoso.





Patient safety

### *Fase Post-marketing*

- ✓ a un anno dall'entrata in commercio, sono stati riportati alcuni casi di **danno epatico**, inclusi due gravi casi di insufficienza epatica potenzialmente fatale che hanno portato al trapianto di fegato nei soggetti coinvolti
- ✓ lo studio PALLAS (pazienti con FA permanente) è stato interrotto prematuramente per il significativo incremento di **casi di insufficienza cardiaca, ictus e decessi** correlati a cause cardiovascolari nel gruppo trattato con dronedarone rispetto al placebo (luglio 2011)
- ✓ alcuni casi di **tossicità polmonare** hanno portato all'emanazione di avvisi di sicurezza e alla adozione di misure di minimizzazione del rischio, oltre all'aggiornamento degli stampati
- ✓ a seguito dei problemi di sicurezza epatica e polmonare emersi nel periodo post-marketing, nonché dei risultati dello studio PALLAS, l'EMA ha iniziato una procedura di rivalutazione del rapporto rischio/beneficio conclusasi al termine dello stesso anno (gennaio 2011)





EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

22 September 2011  
EMA/CHMP/718819/2011  
Press Office

Press release

---

## European Medicines Agency recommends restricting use of Multaq

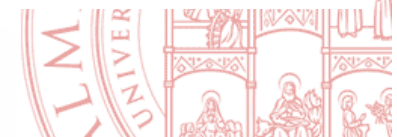
Benefit-risk balance of anti-arrhythmic medicine remains positive in a limited population of patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation



## European Medicines Agency recommends restricting use of Multaq

Benefit-risk balance of anti-arrhythmic medicine remains positive in a limited population of patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation

- Treatment with Multaq should be restricted to patients with paroxysmal or persistent atrial fibrillation when sinus rhythm has been obtained. It is no longer indicated for use in patients when atrial fibrillation is still present.
- Treatment with Multaq should only be started and monitored by a specialist after other anti-arrhythmic medicines have been considered.
- Multaq must not be used in patients with permanent atrial fibrillation, heart failure or left ventricular systolic dysfunction (impairment of the left side of the heart).
- Doctors should consider discontinuation of treatment if atrial fibrillation reoccurs.
- Multaq must not be used in patients who have had previous liver or lung injury following treatment with amiodarone, another anti-arrhythmic medicine.
- Patients on Multaq should have their lung and liver function as well as their heart rhythm regularly monitored. Especially the liver function should be closely monitored during the first few weeks of treatment.





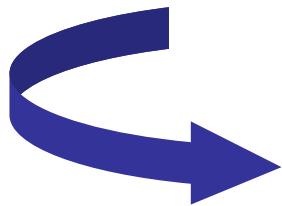
*Agenzia Italiana del Farmaco*

AIFA

*I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2011 (II° semestre)*

## **DRONEDARONE E INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA)**

**OMS**



Le informazioni segnalate circa un possibile rapporto causale fra un evento avverso e un farmaco; tale rapporto è precedentemente sconosciuto o insufficientemente documentato



## Metodi per la rilevazione dei segnali: *Proportional Reporting Ratio (PRR)*

	<b>Evento E</b>	<b>Altri eventi</b>	
<b>Farmaco F</b>	<b>A</b>	<b>B</b>	<b>A + B</b>
<b>Altri farmaci</b>	<b>C</b>	<b>D</b>	<b>C + D</b>
<b>Totale</b>	<b>A + C</b>	<b>B + D</b>	

⇒  $PRR = \frac{A/(A+B)}{C/(C+D)}$



il numero di casi che osservo è maggiore rispetto ai casi che mi attenderei in base all'ipotesi di una distribuzione uniforme del fenomeno?



## Criteri per l'identificazione di un segnale

Il GdL AIFA per l'analisi dei segnali ha deciso di identificare le segnalazioni con:

- ✓ almeno due casi in tutto il database nazionale (RNF)
- ✓  $PRR > 2,9$
- ✓ Livello inferiore IC 95%  $> 1,5$





NEW



*I segnali di Farmacovigilanza – Anno 2011 (II° semestre)*

**DRONEDARONE E INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA)**

	<b>IRA</b>	<b>Altri eventi</b>	
<b>Dronedarone</b>	<b>4</b>	<b>51</b>	<b>55</b>
<b>Altri farmaci</b>	<b>881</b>	<b>134823</b>	<b>135704</b>
<b>Totale</b>	<b>885</b>	<b>134874</b>	

$$\text{PRR} = \frac{4/55}{881/114197} = 11,2$$

**IC 95%: 4,35 – 28,85**



## Problemi del dronedarone a livello renale

- ✓ nel Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) del medicinale approvato dall'EMA, è riportato che in soggetti sani e in pazienti è stato osservato un aumento della creatininemia in seguito a somministrazione di dronedarone che andrebbe incontro a plateau dopo 7 giorni dall'inizio della terapia;
- ✓ secondo l'RCP americano (FDA), tale incremento si verifica con una incidenza del 51% nei soggetti trattati con dronedarone rispetto al 21% con placebo.



## Modalità di analisi

- ✓ L'analisi è stata condotta sulle segnalazioni presenti nel database della Rete Nazionale di Farmacovigilanza (RNF) al 31 dicembre 2011, indipendentemente dal nesso di causalità e dalla gravità;
- ✓ i casi sono stati selezionati utilizzando la terminologia dell'OMS per le ADR (WHO ART), e in particolare il SOC "*Urinary system disorders*" (codice 1300);
- ✓ al fine di stabilire la plausibilità dell'associazione farmaco-ADR, è stata effettuata una analisi "*case-by-case*".



# Risultati

- ✓ Alla data del 31 dicembre 2011, il database della RNF conteneva **124.069** schede di segnalazione;
- ✓ il dronedarone era riportato come farmaco sospetto in **55** segnalazioni, tra cui **4 casi di insufficienza renale acuta (IRA)**, **2 casi di insufficienza renale (IR)** e **3 casi di incremento ematico della creatinina** verificatisi in pazienti di età compresa tra 61 e 84 anni;
- ✓ la maggior parte dei casi si è presentata nei primi **13 giorni** (intervallo 6 giorni-2 mesi) dall'inizio della terapia con dronedarone;
- ✓ tutte e 9 le segnalazioni sono state effettuate da medici specialisti e ospedalieri nel periodo compreso tra **ottobre 2010 e dicembre 2011**;
- ✓ fatta eccezione per un caso, tutte le segnalazioni di IRA e IR hanno richiesto l'ospedalizzazione o un prolungamento dell'ospedalizzazione;
- ✓ In 8 casi, è stato riportato il miglioramento della ADR alla sospensione del farmaco.



# Discussione

## PUNTI DI DEBOLEZZA

- La "case-by-case" analisi può essere utile a generare un segnale d'allarme, ma deve essere confermata da studi metodologicamente più rigorosi (analitici)
- pazienti anziani
- molte patologie e farmaci concomitanti
- queste ultime due condizioni potrebbero aver favorito la comparsa dell'insufficienza renale

\*Rapporto OSMED 2011

## PUNTI DI FORZA

- esito positivo alla sospensione della terapia in tutti i casi, eccetto uno, spesso con ritorno dei valori della creatinina alla normalità
- dronedarone unico farmaco sospetto in 7 casi
- tutti i casi verificatisi a intervalli regolari tra loro a partire dalla data di ammissione alla rimborsabilità del farmaco (difficilmente si può parlare di "notoriery bias")
- numero di casi non trascurabile se si considera il basso consumo di questo nuovo farmaco (rimborsato in Italia dal 29 luglio 2010; 0,1 DDD/abitanti/die)\*



## Conclusioni

Il profilo di sicurezza del dronedarone è molto critico e in continua evoluzione;

i dati di questa indagine si aggiungono agli importanti problemi di sicurezza cardiovascolare, epatica e polmonare già noti e suggeriscono la necessità di rivalutare il rapporto rischio/beneficio del dronedarone;

i clinici devono porre attenzione circa la comparsa di IRA associata a dronedarone e dovrebbero eseguire un controllo appropriato dei fattori di rischio nei pazienti che iniziano una terapia con dronedarone.



Chiara Biagi, Mauro Venegoni, Mauro Melis,  
Elena Buccellato, Nicola Montanaro

