



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

DRONEDARONE E INSUFFICIENZA RENALE ACUTA (IRA)

Introduzione

Il dronedarone è un antiaritmico di classe III indicato per il mantenimento del ritmo sinusale a seguito di cardioversione in pazienti adulti clinicamente stabili con fibrillazione atriale (FA) parossistica o persistente¹. Esso 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, in modo tale da ridurne l'accumulo nei tessuti e minimizzarne gli effetti avversi. Dalla commercializzazione, il dronedarone è stato associato a diversi problemi di sicurezza (epatica, cardiovascolare e polmonare), ma ad oggi l'IRA non è una reazione avversa presente nel suo RCP, che si limita a prevedere l'aumento della creatinina come unica patologia a carico dei reni.

I dati della segnalazione

Al 31 dicembre 2011, il database della RNF conteneva 124.069 schede di segnalazione, 55 delle quali indicavano il dronedarone come farmaco sospetto. Di queste, 4 casi riguardavano eventi di insufficienza renale acuta (IRA), 2 casi di insufficienza renale (IR) e 3 casi di incremento ematico della creatinina. L'età dei pazienti era compresa tra 61 e 84 anni e nella maggior parte dei casi la reazione avversa si è manifestata entro 13 giorni (intervallo 6 giorni – 2 mesi) dall'inizio della terapia. Le ADR erano classificate come gravi in 4 casi e, fatta eccezione per un caso, tutte le segnalazioni di IRA hanno richiesto l'ospedalizzazione o un suo prolungamento. In 7 casi, il dronedarone era l'unico farmaco sospetto mentre solo in un caso non erano riportati farmaci concomitanti. Per tutte le segnalazioni, eccetto una, è stato riportato il miglioramento alla sospensione della terapia.

Altre fonti di informazioni

I risultati dello studio PALLAS², prematuramente interrotto a un anno dalla commercializzazione del dronedarone a causa del maggior numero di ADR cardiovascolari tra i trattati con il dronedarone rispetto al placebo, avevano evidenziato una maggiore frequenza di ADR renali, incluso il danno renale grave nel braccio di trattamento con dronedarone. Per questo, la Commissione europea, terminata la

procedura³ di riesame del rapporto rischio/beneficio del dronedarone condotta a seguito dei risultati sia dello studio PALLAS sia di altri dati di sicurezza critici, ha aggiornato l'RCP del farmaco inserendo il paragrafo "Gestione dell'aumento della creatininemia" con il quale raccomanda di misurare i valori di creatinina plasmatica prima e dopo 7 giorni dall'inizio della terapia con dronedarone, fino a prendere in considerazione l'esecuzione di ulteriori indagini e l'interruzione del trattamento qualora la creatinina sierica continui ad aumentare. Secondo il rapporto dell'*Institute for Safe Medicine Practices*⁴, a novembre 2010 il database americano di segnalazione spontanea (MedWatch) conteneva quattro casi di IRA.

Perché accade

Uno studio condotto su soggetti sani ha mostrato che il dronedarone, analogamente all'amiodarone, determina un leggero incremento (10%-20%) della creatininemia⁵, attraverso l'inibizione parziale del trasporto tubulare della creatinina, non correlato a un declino della funzionalità renale. Tuttavia, ad oggi non è ancora chiaro l'esatto meccanismo che possa determinare un danno renale grave.

Commento

Le segnalazioni da dronedarone a carico del rene presenti nella RNF non sono trascurabili, tenuto conto del basso consumo di questo nuovo farmaco (0,1 DDD/1000 ab die, secondo il Rapporto nazionale Osmed 2011) e del fatto che si tratta di ADR provenienti dalla segnalazione spontanea, e in quanto tali gravate dal limite della sottosegnalazione. Inoltre, in tutti i casi eccetto uno, vi è stato un esito positivo alla sospensione della terapia, spesso con un ritorno dei valori della creatinina alla normalità, e il dronedarone è stato indicato come unico farmaco sospetto in quasi tutti i casi segnalati (7/9). Nonostante ciò, i pazienti coinvolti erano anziani e in politerapia, ed è possibile che qualche caso di IRA fosse collegato all'evoluzione naturale dei singoli casi piuttosto che a un danno causato dal dronedarone.

Come comportarsi

I clinici devono prestare attenzione per la comparsa di IRA in corso di terapia con dronedarone, effettuando una attenta valutazione dei soggetti a rischio di tale evento al momento della prima prescrizione e continuando a monitorare i livelli di creatinina almeno per i primi 2 mesi di terapia. Ciò risulterà fondamentale per poter distinguere gli aumenti della creatinina serica dovuti all'inibizione della secrezione tubulare di creatinina (nei quali si raggiunge il cosiddetto *plateau*) e casi di "reale" IR (nei quali i livelli serici di creatinina continuano ad aumentare)³.

Per saperne di più

1. Farmadati (2012) Multaq. Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto.
2. Connolly SJ, Camm AJ, Halperin JL, Joyner C, Alings M, Amerena J, Atar D, Avezum A, Blomstrom P, Borggrefe M, Budaj A, Chen SA, Ching CK, Commerford P, Dans A, Davy JM, Delacretaz E, Di Pasquale G, Diaz R, Dorian P, Flaker G, Golitsyn S, Gonzalez-Hermosillo A, Granger CB, Heidbuchel H, Kautzner J, Kim JS, Lanan F, Lewis BS, Merino

- JL, Morillo C, Murin J, Narasimhan C, Paolasso E, Parkhomenko A, Peters NS, Sim KH, Stiles MK, Tanomsup S, Toivonen L, Tomcsanyi J, Torp-Pedersen C, Tse HF, Vardas P, Vinereanu D, Xavier D, Zhu J, Zhu JR, Baret-Cormel L, Weinling E, Staiger C, Yusuf S, Chrolavicius S, Afzal R, Hohnloser SH (2011) Dronedarone in high-risk permanent atrial fibrillation. *N Engl J Med* 365: 2268-2276.
3. European Medicines Agency. (EMA). Assessment Report for MULTAQ. Procedure EMEA/H/C/1043/A-20/005.
 4. Institute for Safe Medication Practices (2010) Monitoring MedWatch Reports.
 5. Tschuppert Y, Buclin T, Rothuizen LE, Decosterd LA, Galleyrand J, Gaud C, Biollaz J (2007) Effect of dronedarone on renal function in healthy subjects. *Br J Clin Pharmacol* 64: 785-791.