



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº

1642

BUENOS AIRES, 02 MAR 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-010834-10-6 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar autorizado para su consumo público en el mercado interno de , país integrante del Anexo I del Decreto 150/92.

5,
Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16463 y los Decretos 9763/64, 1890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de

8



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN Nº 1642

Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

07
-
Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Handwritten signature or mark



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICIÓN N°

1 6 4 2

Por ello;

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial LC 2289y nombre/s genérico/s DRONEDARONA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

57
ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda:
ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD
CERTIFICADO N°, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la

8



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

DISPOSICION N°

1642

norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 7º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III . Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°:1-0047-0000-010834-10-6

DISPOSICIÓN N°:

1642

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A. N. M. A. T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT Nº: **1642**

Nombre comercial: LC 2289

Nombre/s genérico/s: DRONEDARONA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BOYACÁ Nº 237, C.A.B.A.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

5) Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: LC 2289.

Clasificación ATC: C01BD.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA REDUCIR EL RIESGO DE HOSPITALIZACION EN PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR (FA) PAROXISTICA O PERSISTENTE O ALETEO AURICULAR (AFL CON UN EPISODIO

7
8



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1 6 4 2

RECIENTE DE FA /ALF Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADOS (ES DECIR EDAD MAYOR DE 70 , HIPERTENSION DIABETES ACCIDENTE CEREBROVASCULAR PREVIO DIAMETRO AURICULAR IZQUIERDO MAYOR O IGUAL A 50MM O FRACCION DE EYECCION VENTRICULAR IZQUIERDA (LVEF) MENOR A 40%) QUE ESTAN CON RITMO SINUSAL O SERAN SOMETIDOS A UNA CARDIOVERSION

Concentración/es: 400 MG de DRONEDARONA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DRONEDARONA (COMO CLORHIDRATO) 400 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6,500 MG, LACTOSA 67,806 MG, TALCO 5,000 MG, POLIETILENGLICOL 6000 2,800 MG, POVIDONA K 30 43,50 MG, CROSPVIDONA 52,000 MG, BIÓXIDO DE TITANIO 5,200 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 58,000 MG, POLOXAMERO 407 3,250 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA

Presentación: ENVASES CON 10, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

57

g



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

1 6 4 2

Período de vida Útil: 24 meses

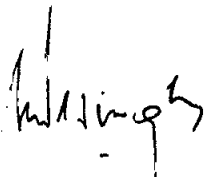
Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO. TEMPERATURA
AMBIENTE HASTA: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

7
8

1 6 4 2


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N° **1642**

DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-010834-10-6

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 1642, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LC 2289

Nombre/s genérico/s: DRONEDARONA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BOYACÁ Nº 237, C.A.B.A.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: LC 2289.

Clasificación ATC: C01BD.



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

Indicación/es autorizada/s: ESTA INDICADO PARA REDUCIR EL RIESGO DE HOSPITALIZACION EN PACIENTES CON FIBRILACION AURICULAR (FA) PAROXISTICA O PERSISTENTE O ALETEO AURICULAR (AFL CON UN EPISODIO RECIENTE DE FA /ALF Y FACTORES DE RIESGO CARDIOVASCULAR ASOCIADOS (ES DECIR EDAD MAYOR DE 70 , HIPERTENSION DIABETES ACCIDENTE CEREBROVASCULAR PREVIO DIAMETRO AURICULAR IZQUIERDO MAYOR O IGUAL A 50MM O FRACCION DE EYECCION VENTRICULAR IZQUIERDA (LVEF) MENOR A 40%) QUE ESTAN CON RITMO SINUSAL O SERAN SOMETIDOS A UNA CARDIOVERSION

Concentración/es: 400 MG de DRONEDARONA (COMO CLORHIDRATO).

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: DRONEDARONA (COMO CLORHIDRATO) 400 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 6,500 MG, LACTOSA 67,806 MG, TALCO 5,000 MG, POLIETILENGLICOL 6000 2,800 MG, POVIDONA K 30 43,50 MG, CROSPVIDONA 52,000 MG, BIOXIDO DE TITANIO 5,200 MG, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 58,000 MG, POLOXAMERO 407 3,250 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER ALUMINIO / PVC - AL - OPA

Presentación: ENVASES CON 10, 30, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS DOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CON 10, 30, 60, 500 Y 1000



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS ULTIMOS DOS DE USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO. TEMPERATURA
AMBIENTE HASTA: 30°C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. el Certificado N°
56133, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes
02 MAR 2011 de _____ de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **1642**


DR. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

└

MAT
302

1642

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2289

DRONEDARONA (como Clorhidrato) 400,00 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Dronedarona (como Clorhidrato)	400,00 mg
<i>Excipientes</i>	
Lactosa	67,806 mg
Crospovidona	52,000 mg
Povidona K 30	43,250 mg
Poloxámero 407	3,250 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 15	58,000 mg
Estearato de magnesio	6,500 mg
Polietilenglicol 6000	2,800 mg
Bióxido de titanio	5,200 mg
Talco	5,000 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
ARODERADA

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT PROF 11.057

rab

303

1642

Precio de venta: \$

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 30 y 60 comprimidos recubiertos.

11

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES XURIANA GARCIA
MEDICERA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.000

Tab

1642

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93
RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92
ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2289

DRONEDARONA (como Clorhidrato) 400,00 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Dronedarona (como Clorhidrato)	400,00 mg
<i>Excipientes</i>	
Lactosa	67,806 mg
Crospovidona	52,000 mg
Povidona K 30	43,250 mg
Poloxámero 407	3,250 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 15	58,000 mg
Estearato de magnesio	6,500 mg
Polietilenglicol 6000	2,800 mg
Bióxido de titanio	5,200 mg
Talco	5,000 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ARIANA GARCIA
APROBADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 41.037

rab

305

1642

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 1.000 comprimidos recubiertos.

fab

~~LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.~~

Ines
INES ADRIANA GARCIA
APCERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE GOSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

1642

306

DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO

PROYECTO DE PROSPECTO

LC 2289

DRONEDARONA (como Clorhidrato) 400,00 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta

Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto contiene:

Dronedarona (como Clorhidrato)	400,00 mg
<i>Excipientes</i>	
Lactosa	67,806 mg
Crospovidona	52,000 mg
Povidona K 30	43,250 mg
Poloxámero 407	3,250 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E 15	58,000 mg
Estearato de magnesio	6,500 mg
Polietilenglicol 6000	2,800 mg
Bióxido de titanio	5,200 mg
Talco	5,000 mg

Acción Terapéutica: antiarrítmico.

Indicaciones: LC 2289 está indicado para reducir el riesgo de hospitalización en pacientes con fibrilación auricular (AF) paroxística o persistente o aleteo auricular (AFL), con un episodio reciente de AF/AFL y factores de riesgo cardiovascular asociados (es decir, edad >70, hipertensión, diabetes, accidente cerebrovascular previo, diámetro auricular izquierdo ≥ 50 mm o fracción de eyección ventricular izquierda [LVEF] <40%), que están con ritmo sinusal o serán sometidos a una cardioversión.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADELINA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE GOSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. N. 037

rab

1642

N.M.A. 7
FCI
307

Acción Farmacológica:

El clorhidrato de dronedarona es un derivado del benzofurano (N- {2- butil- 3- [4- (3- dibutilaminopropoxi) benzoilo]benzofurano-5-il} metanosulfonamida, clorhidrato).

Mecanismo de acción

La dronedarona tiene propiedades antiarrítmicas que pertenecen a las cuatro clases de la clasificación de Vaughan-Williams, pero se desconoce la contribución de cada una de estas propiedades al efecto clínico.

Farmacodinámica

Efectos electrofisiológicos

El efecto de la dronedarona en los parámetros ECG (frecuencia cardíaca, PR e intervalo QTc) se investigó en sujetos sanos después de dosis orales repetidas de hasta 1600 mg una vez por día u 800 mg dos veces por día durante 14 días, y 1600 mg dos veces por día durante 10 días. Con la dosis de 400 mg dos veces por día, no hubo efecto aparente sobre la frecuencia cardíaca; se observó un moderado efecto de disminución de la frecuencia cardíaca (alrededor de 4 lpm) con la dosis de 800 mg dos veces por día. Hubo un claro efecto dependiente de la dosis en el intervalo PR con un aumento de +5 ms con la dosis de 400 mg dos veces por día y hasta +50 ms con la dosis de 1600 mg dos veces por día. Hubo un efecto moderado relacionado con la dosis en el intervalo QT-c con un aumento de +10 ms con la dosis de 400 mg dos veces por día y hasta +25 ms con la dosis de 1600 mg dos veces por día.

En un estudio dosis-respuesta realizado en pacientes con AF recurrente, que evalúa el efecto de la dronedarona respecto del placebo en el mantenimiento del ritmo sinusal, se emplearon dosis de dronedarona de 400, 600 y 800 mg dos veces por día. Las dosis superiores a los 400 mg no fueron más efectivas y menos satisfactoriamente toleradas.

Farmacocinética: la dronedarona es ampliamente metabolizada y tiene baja biodisponibilidad sistémica; su biodisponibilidad aumenta con las comidas. Su vida media de eliminación es de 13-19 horas.

Absorción

Debido al metabolismo presistémico de primer paso la biodisponibilidad absoluta de

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

INES ADRIANA GARCIA
APROBADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. 11.037

mhb

1642

la dronedarona sin alimentos es baja, alrededor del 4%. Aumenta a aproximadamente el 15% cuando se administra con una comida rica en grasas. Después de la administración oral con alimentos, las concentraciones plasmáticas pico de dronedarona y el principal metabolito activo circulante (metabolito N-debutil) se alcanzan entre las 3 a 6 horas. Después de la administración repetida de 400 mg dos veces por día, el estado estable se alcanza dentro de los 4 a 8 días de tratamiento. El estado estable, la C_{max} y la exposición del metabolito principal N-debutil es similar a la del compuesto original. La farmacocinética de la dronedarona y su metabolito N-debutil se desvían moderadamente de la proporcionalidad de la dosis: un aumento del doble en la dosis resulta en un aumento aproximado de 2,5- a 3,0 veces con respecto a la C_{max} y AUC.

Distribución

La unión proteínas plasmáticas *in vitro* de la dronedarona y su metabolito N-debutil es >98% y no saturable.

Metabolismo

La dronedarona es ampliamente metabolizada, principalmente por CYP 3A. La vía metabólica inicial incluye la N-debutilación para formar el metabolito activo N-debutil, la desaminación oxidativa para formar el metabolito inactivo del ácido propanoico y la oxidación directa. La potencia del metabolito activo N-debutil es 1/10 a 1/3 parte de la correspondiente a la dronedarona.

Excreción / Eliminación

Aproximadamente el 6% de la dosis se excreta en la orina principalmente como metabolitos y el 84% en las heces, principalmente como metabolitos.

La vida media de eliminación de dronedarona oscila de 13 a 19 horas.

Poblaciones especiales

Sexo

Las exposiciones a la dronedarona son 30% en promedio superiores en mujeres que en hombres.

Pacientes geriátricos

En pacientes de 65 años y más, las exposiciones de dronedarona son un 23% superior

LABORATORIOS CASASCO S.A.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. 11.037

1642

309

a las de los pacientes de menos de 65 años (*ver Uso en Poblaciones Específicas*).

Insuficiencia hepática

En sujetos con insuficiencia hepática moderada, la exposición media de dronedarona aumentó en 1,3 veces en relación a los sujetos con función hepática normal y la exposición media del metabolito N-debutil disminuyó en alrededor de un 50%. Los datos farmacocinéticos fueron significativamente más variables en sujetos con insuficiencia hepática moderada. El efecto de la insuficiencia hepática severa en la farmacocinética de la dronedarona no fue evaluado (*ver Contraindicaciones*).

Insuficiencia renal

En relación con la baja excreción renal de la dronedarona, no se observó diferencia farmacocinética en sujetos con insuficiencia renal leve o moderada en comparación con sujetos con función renal normal (*ver Uso en Poblaciones Específicas*). No se observó diferencia farmacocinética en pacientes con insuficiencia renal leve a severa en comparación con pacientes con función renal normal.

Posología y Modo de administración: La dosificación recomendada en adultos de LC 2289 es 400 mg dos veces por día. LC 2289 debe administrarse con la comida de la mañana y con la comida de la noche. No debe ser ingerido en ayunas.

El tratamiento con antiarrítmicos Clase I o III (por ejemplo, amiodarona, flecainida, propafenona, quinidina, disopiramida, dofetilida, sotalol) o drogas que son potentes inhibidores de CYP3A (por ejemplo, ketoconazol) debe ser interrumpido antes de iniciar la administración de LC 2289 (*ver Contraindicaciones*).

Contraindicaciones: LC 2289 está contraindicado en pacientes con:

- Insuficiencia cardíaca Clase IV NYHA o insuficiencia cardíaca Clase II – III NYHA con una descompensación reciente que requiere hospitalización (*ver Advertencia en recuadro y Estudios Clínicos*).
- Bloqueo atrioventricular (AV) de segundo o tercer grado o síndrome del seno enfermo (excepto cuando se usó en conjunto con un marcapasos en funcionamiento)
- Bradicardia <50 bpm
- Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP 3A, tales como ketoconazol, itraconazol, voriconazol, ciclosporina, telitromicina, claritromicina, nefazodona y

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

1642

20

ritonavir (ver *Interacciones Medicamentosas*)

- Uso concomitante de drogas o productos a base de hierbas que prolonguen el intervalo QT y podrían aumentar el riesgo de Torsade de Pointes, tales como antipsicóticos a base de fenotiazina, antidepresivos tricíclicos, ciertos antibióticos macrólidos de administración oral y antiarrítmicos Clase I y III.
- Intervalo QTc Bazett ≥ 500 ms o intervalo PR > 280 ms
- Insuficiencia hepática severa
- Embarazo (Categoría X): LC 2289 puede causar daño al feto cuando se administra a una mujer embarazada. LC 2289 está contraindicado en mujeres que están embarazadas o podrían quedar embarazadas. Si esta droga se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras se le administra esta droga, la paciente debe ser informada del potencial riesgo que pueda sufrir el feto. (ver *Uso en Poblaciones Específicas*).
- Lactancia (ver *Uso en Poblaciones Específicas*).

Advertencias

- **Pacientes con insuficiencia cardíaca nueva o empeorada durante el tratamiento**
Se debe advertir a los pacientes que consulten con un médico si desarrollan signos o síntomas de insuficiencia cardíaca, tales como aumento de peso, edema dependiente o disnea cada vez mayor. Hay limitados datos disponibles para pacientes AF/AFL que desarrollan empeoramiento de insuficiencia cardíaca durante el tratamiento con LC 2289. Si se desarrolla insuficiencia cardíaca o ésta empeora, debe considerarse la suspensión o discontinuación de LC 2289.

- **Hipopotasemia e hipomagnesemia con diuréticos que reducen el potasio en sangre**

La hipopotasemia o hipomagnesemia pueden ocurrir con la administración concomitante de diuréticos que reducen el potasio. Los niveles de potasio deben estar dentro del rango normal antes de la administración de LC 2289 y mantenerse en el rango normal durante la administración de LC 2289.

- **Prolongación del intervalo QT**

La dronedarona induce una moderada prolongación del intervalo QTc (Bazett)

rub

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
ROQUERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
MAT. PROF. 11.037

1642

N.M.A.T.
FOL 311

(promedio de alrededor de 10 ms pero se han observado efectos mucho mayores (ver *Farmacología Clínica y Estudios Clínicos*). Si el intervalo QTc Bazett es ≥ 500 ms, LC 2289 debe interrumpirse (ver *Contraindicaciones*).

- **Aumento en la creatinina después de la iniciación del tratamiento**

Los niveles de creatinina sérica aumentan en alrededor de 0,1 mg/dL después del inicio del tratamiento con dronedarona. La elevación tiene un rápido inicio, alcanza una meseta después de 7 días y es reversible después de la discontinuación. Si ocurre un aumento en la creatinina sérica y entra en una meseta, este valor aumentado debe usarse como el valor de referencia nuevo del paciente. El cambio en los niveles de creatinina ha sido demostrado como el resultado de una inhibición de la secreción tubular de la creatinina, sin efecto sobre el filtrado glomerular.

- **Mujeres con potencial fértil**

Las mujeres premenopáusicas que no han experimentado una histerectomía u ooforectomía deben usar eficaces métodos anticonceptivos mientras se les administra LC 2289. La dronedarona causó daño fetal en estudios realizados en animales con dosis equivalentes a la dosis humana recomendada. Las mujeres con potencial fértil deben ser asesoradas con respecto a las apropiadas opciones de métodos anticonceptivos teniendo en cuenta sus condiciones médicas subyacentes y las preferencias de su estilo de vida (ver *Uso en Poblaciones Específicas*).

Precauciones

- **Uso en pacientes geriátricos**

La eficacia y la seguridad fueron similares en los pacientes geriátricos y en los más jóvenes.

- **Insuficiencia renal**

Debido a que la excreción renal de la dronedarona es mínima (ver *Farmacología Clínica*), no se necesita alteración de la dosis.

- **Insuficiencia hepática**

La dronedarona es extensamente metabolizada por el hígado. No se recomienda un ajuste de la dosis para la insuficiencia hepática moderada (ver *Contraindicaciones y Acción Farmacológica*).

rab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADELINA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.437

1642



Interacciones medicamentosas:

La dronedarona es metabolizada principalmente por CYP 3A y es un inhibidor moderado de CYP 3A y CYP 2D6 (*ver Farmacología Clínica*). Los niveles sanguíneos de dronedarona pueden por lo tanto ser afectados por inhibidores e inductores de CYP 3A, y la dronedarona puede interactuar con drogas que son sustratos de CYP 3A y CYP 2D6.

La dronedarona no tiene potencial significativo para inhibir CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19, CYP 2C8 y CYP 2B6. Tiene el potencial para inhibir el transporte de la P-glicoproteína (P-gP). Se pueden esperar interacciones farmacodinámicas con betabloqueantes, antagonistas del calcio y digoxina (*ver Interacciones Medicamentosas*). En los estudios clínicos, los pacientes tratados con dronedarona recibieron medicaciones concomitantes que incluyeron betabloqueantes, digoxina, antagonistas del calcio (incluyendo los que tienen efectos que disminuyen la frecuencia cardiaca), estatinas y anticoagulantes orales.

Interacciones farmacodinámicas

Drogas que prolongan el intervalo QT (que inducen Torsade de Pointes)

La coadministración de drogas que prolongan el intervalo QT (tales como ciertas fenotiazinas, antidepresivos tricíclicos, ciertos antibióticos macrólidos y antiarrítmicos Clase I y III) está contraindicada debido al posible riesgo de taquicardia ventricular tipo Torsade de Pointes (*ver Contraindicaciones*).

Digoxina

La digoxina puede potenciar los efectos electrofisiológicos de la dronedarona. En los estudios clínicos, se observaron niveles en aumento de digoxina cuando se coadministró dronedarona con digoxina. Los trastornos gastrointestinales también aumentaron. Debido a la interacción farmacocinética (*ver Interacción Medicamentosa*) y a la posible interacción farmacodinámica, se debe reconsiderar la necesidad de la terapia con digoxina. Si se continúa el tratamiento con digoxina, se debe reducir la dosis de digoxina a la mitad, monitorear rigurosamente los niveles séricos y observar si hay toxicidad.

Bloqueadores del canal de calcio

Fab

LABORATORIOS CABASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APOSEÑADA

LABORATORIOS CABASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

1642

N.M.A. 313

Los bloqueadores del canal de calcio con efectos depresivos sobre el seno y los nodos AV podrían potenciar los efectos de la dronedarona sobre la inducción.

Administrar dosis bajas de bloqueadores del canal de calcio inicialmente y aumentar solo después de la verificación de buena tolerabilidad por ECG (*ver Interacciones Medicamentosas*).

Betabloqueantes

En los estudios clínicos, la bradicardia fue observada con mayor frecuencia cuando se coadministró dronedarona con betabloqueantes.

Administrar dosis bajas de betabloqueantes inicialmente y aumentar solo después de la verificación de buena tolerabilidad por ECG (*ver Interacciones Medicamentosas*).

Efectos de otras drogas sobre la dronedarona

Ketoconazol y otros inhibidores potentes de CYP 3A

Las dosis repetidas de ketoconazol, un potente inhibidor de CYP 3A, resultaron en un aumento de 17 veces en la exposición de dronedarona y en un aumento de 9 veces en la C_{max} . Está contraindicado el uso concomitante de ketoconazol así como otros inhibidores potentes del CYP 3A tales como itraconazol, voriconazol, ritonavir, claritromicina y nefazodona (*ver Contraindicaciones*).

Jugo de pomelo

El jugo de pomelo, un moderado inhibidor de CYP 3A, resultó en un aumento del triple en la exposición de la dronedarona y en un aumento de 2,5 veces en la C_{max} . Por esta razón, los pacientes deben evitar las bebidas con jugo de pomelo mientras toman LC 2289.

Rifampina y otros inductores de CYP 3A

La rifampina disminuyó la exposición de dronedarona en un 80%. Evitar rifampina y otros inductores de CYP 3A tales como fenobarbital, carbamazepina, fenitoína y la hierba de San Juan con dronedarona debido a que aumentan su exposición de manera significativa.

Bloqueadores del canal de calcio

El verapamil y el diltiazem son inhibidores moderados de CYP 3A y aumentan la exposición de dronedarona en aproximadamente 1,4- a 1,7- veces (*ver Interacciones*).

fab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

1642

314

Medicamentosas).

Pantoprazol

El pantoprazol, una droga que aumenta el pH gástrico, no tuvo un efecto significativo sobre la farmacocinética de la dronedarona.

Efectos de la dronedarona sobre otras drogas

Estatinas

La dronedarona aumentó la exposición de simvastatina/ ácido de simvastatina en 4- y 2- veces, respectivamente.

Bloqueadores del canal de calcio

La dronedarona aumenta la exposición de los bloqueadores del canal de calcio (verapamil, diltiazem o nifedipina) en 1,4- a 1,5- veces (*ver Interacciones Medicamentosas*).

La dronedarona puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tacrolimus, sirolimus y otros sustratos de CYP 3A con un limitado rango terapéutico cuando se administra en forma oral. Monitorear las concentraciones plasmáticas y ajustar la dosis en forma apropiada.

Betabloqueantes y otros sustratos de CYP 2D6

La dronedarona aumentó la exposición de propranolol en aproximadamente 1,3-veces después de la administración de dosis únicas. La dronedarona aumentó la exposición de metoprolol en 1,6 veces después de la administración de dosis múltiples (*ver Interacciones Medicamentosas*).

Digoxina y sustratos de P-glicoproteína

La dronedarona aumentó la exposición a la digoxina en 2,5-veces inhibiendo el transportador P-gP (*ver Interacciones Medicamentosas*).

Warfarina y losartan (sustratos de CYP 2C9)

En sujetos sanos, la dronedarona en una dosis de 600 mg dos veces por día aumentó la exposición de S-warfarina en 1,2 veces sin cambio en la R-warfarina y sin aumento clínicamente significativo en el INR. En los estudios clínicos, en pacientes con AF/AFL, no se observó riesgo en exceso de sangrado en comparación con el placebo cuando se coadministró dronedarona con anticoagulantes orales. Monitorear el INR

Pub

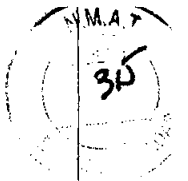
LABORATORIOS CASASCO S.A.S.C.

Ines Adriana Garcia
INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.S.C.

Ricardo Felipe Costanzo
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

1642



según el rótulo de warfarina.

No se observó interacción entre dronedarona y losartan.

Embarazo: Embarazo Categoría X (ver *Contraindicaciones*)

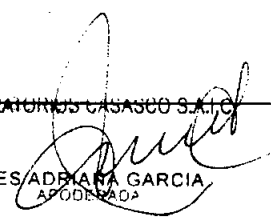
LC 2289 puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios realizados en animales, la dronedarona resultó teratogénica en ratas con la máxima dosis humana recomendada (MRHD) y en conejos con la mitad de la MRHD. Si esta droga se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras se le administra esta droga, la paciente debe ser informada del potencial riesgo que pueda sufrir el feto.

Lactancia: se desconoce si LC 2289 se excreta en la leche humana. La dronedarona y sus metabolitos se excretan en la leche de la rata; se debe tomar una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre (ver *Contraindicaciones*).

Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Reacciones adversas: Los motivos más comunes para discontinuación de la terapia con LC 2289 fueron los trastornos gastrointestinales (3,2 % versus 1,8% en el grupo placebo) y la prolongación del intervalo QT (1,5% versus 0,5% en el grupo placebo). Las reacciones adversas más frecuentes observadas con LC 2289 400 mg dos veces por día en los 5 estudios fueron diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos y astenia. La Tabla 1 muestra las reacciones adversas más comunes con dronedarona 400 mg dos veces por día que con placebo en pacientes con AF o AFL, presentadas por clase de sistema orgánico y por orden de frecuencia decreciente. Los efectos adversos de laboratorio y ECG se presentan en forma separada en la Tabla 2.

Tabla 1: Reacciones adversas a la droga que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes y que fueron más frecuentes que el placebo

	Placebo (N=2875)	Dronedarona 400 mg dos veces por día (N=3282)
		
LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO FARMACÉUTICO CO-DIRECTOR TÉCNICO MAT. PROF. 1137		

rath

según el rótulo de warfarina.

No se observó interacción entre dronedarona y losartan.

Embarazo: Embarazo Categoría X (ver *Contraindicaciones*)

LC 2289 puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En estudios realizados en animales, la dronedarona resultó teratogénica en ratas con la máxima dosis humana recomendada (MRHD) y en conejos con la mitad de la MRHD. Si esta droga se usa durante el embarazo, o si la paciente queda embarazada mientras se le administra esta droga, la paciente debe ser informada del potencial riesgo que pueda sufrir el feto.

Lactancia: se desconoce si **LC 2289** se excreta en la leche humana. La dronedarona y sus metabolitos se excretan en la leche de la rata; se debe tomar una decisión en cuanto a discontinuar la lactancia o discontinuar la droga, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre (ver *Contraindicaciones*).

Uso pediátrico: no se ha establecido la seguridad y la eficacia en pacientes pediátricos menores de 18 años.

Reacciones adversas: Los motivos más comunes para discontinuación de la terapia con **LC 2289** fueron los trastornos gastrointestinales (3,2 % versus 1,8% en el grupo placebo) y la prolongación del intervalo QT (1,5% versus 0,5% en el grupo placebo). Las reacciones adversas más frecuentes observadas con **LC 2289** 400 mg dos veces por día en los 5 estudios fueron diarrea, náuseas, dolor abdominal, vómitos y astenia. La Tabla 1 muestra las reacciones adversas más comunes con dronedarona 400 mg dos veces por día que con placebo en pacientes con AF o AFL, presentadas por clase de sistema orgánico y por orden de frecuencia decreciente. Los efectos adversos de laboratorio y ECG se presentan en forma separada en la Tabla 2.

Tabla 1: Reacciones adversas a la droga que ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes y que fueron más frecuentes que el placebo

	Placebo (N=2875)	Dronedarona 400 mg dos veces por día (N=3282)

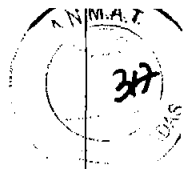
rub

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APROBADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.317



1642

<u>Gastrointestinales</u>		
Diarrea	6%	9%
Náuseas	3%	5%
Dolor abdominal	3%	4%
Vómitos	1%	2%
Signos y síntomas dispépticos	1%	2%
<u>Generales</u>		
Condiciones asténicas	5%	7%
<u>Cardiacos</u>		
Bradicardia	1%	3%
<u>Piel y tejido subcutáneo</u>		
Incluyendo rash (generalizado, macular, máculo-papular, eritematoso), prurito, eczema, dermatitis, dermatitis alérgica	3%	5%

También se han reportado reacciones de fotosensibilidad y disgeusia en una incidencia menor que el 1% en pacientes tratados con LC 2289.

Se reportaron los siguientes datos de laboratorio/ parámetros de ECG con LC 2289 400 mg dos veces por día.

Tabla 2: Datos de laboratorio/ parámetros ECG no necesariamente reportados como eventos adversos

	Placebo	Dronedarona 400 mg dos veces por día
	(N=2875)	(N=3282)
La creatinina sérica aumentó $\geq 10\%$ cinco días después del inicio del tratamiento	21%	51%
	(N=2237)	(N=2701)
QTc Bazett prolongado (>450 ms en hombres >470 ms en mujeres)	19%	28%

La evaluación de los factores demográficos tales como el sexo o la edad sobre la incidencia de los eventos adversos emergentes del tratamiento no sugirió un exceso de eventos adversos en ningún subgrupo en particular.

Sobredosificación: En el caso de sobredosis, monitorear la frecuencia cardíaca del paciente y la presión sanguínea. El tratamiento debe ser de apoyo y basarse en los síntomas.

fab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Ines Adriana Garcia
 INES ADRIANA GARCIA
 APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
 FARMACEUTICO
 CO-DIRECTOR TECNICO
 MPT-PROF 11 037

1642



Se desconoce si la dronedarona o sus metabolitos pueden removerse por diálisis (hemodiálisis, diálisis peritoneal o hemofiltración). No se dispone de antídoto específico. Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 10, 30, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: .../.../...

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

fab

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037