



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.

"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

DISPOSICIÓN N° 4668

BUENOS AIRES, 13 AGO 2012

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011163-12-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., representada por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos y prospectos para la Especialidad Medicinal denominada RANEXA / RANOLAZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 500 mg - 1000 mg, aprobada por Certificado N° 56.336.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN N°

4668

Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 145 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada RANEXA / RANOLAZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 500 mg - 1000 mg, aprobada por Certificado N° 56.336 y Disposición N° 4640/11, propiedad de la firma MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., representada por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A., cuyos textos constan de fojas 84 a 95 para los rótulos y de fojas 96 a 143, para los prospectos.

(Handwritten signature)



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

DISPOSICIÓN Nº

4668

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4640/11 los rótulos autorizados por las fojas 84 a 87 y los prospectos autorizados por las fojas 96 a 111, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado Nº 56.336 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-011163-12-8

DISPOSICION Nº

4668

js


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



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**4668**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.336 y de acuerdo a lo solicitado por la firma MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., representada por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: RANEXA / RANOLAZINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS DE LIBERACION PROLONGADA 500 mg - 1000 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 4640/11.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-007902-10-3.-

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA |
|-----------------------|-----------------------------------|---|
| Rótulos y prospectos. | Anexo de Disposición N° 4640/11.- | Rótulos de fs. 84 a 95, corresponde desglosar de fs. 84 a 87. Prospectos de fs. 96 a 143, corresponde desglosar de fs. 96 a 111.- |



"2012 - Año de Homenaje al doctor D. MANUEL BELGRANO"

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

El presente sólo tiene valor probatorio anexado al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., representada por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A., Titular del Certificado de Autorización Nº 56.336 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....**13.AGO.2012**.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-011163-12-8

DISPOSICIÓN Nº **4668**

js

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



4668

PROYECTO DE RÓTULO

RANEXA

RANOLAZINA 500 mg

Comprimidos de liberación prolongada

Industria norteamericana

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido contiene:

| | |
|--|-----------|
| Ranolazina..... | 500,00 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 70,67 mg |
| Copolímero de ácido metacrílico – etil acrilato (1:1)..... | 66,67 mg |
| Hipromelosa | 13,33 mg |
| Estearato de magnesio | 13,33 mg |
| Hidróxido de sodio..... | 2,667 mg |
| Opadry II Orange 85F93265 | 20,00 mg |
| Cera de carnauba..... | 7,00 µg |

Envases contenido: 30 comprimidos

Posología: Según prescripción médica Los comprimidos deberán ingerirse sin masticar con las comidas.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente a 25° C entre 15 y 30° C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado a en: DSM Pharmaceuticals, Inc. 5900 NW Greenville Boulevard, Building 1, Greenville, EEUU

Importado y distribuido por Menarini Argentina Laboratorios Farmacéuticos S.A., Girardot 1.689 (1427) Buenos Aires. Argentina

Dirección Técnica: Romina N. Pugliese, farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.336

Nota: Se utilizará el mismo rótulo para la presentación de 60 y 100 comprimidos con sus correspondientes modificaciones

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.



4668

PROYECTO DE RÓTULO

RANEXA

RANOLAZINA 500 mg

Comprimidos de liberación prolongada

Industria norteamericana

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido contiene:

| | |
|--|-----------|
| Ranolazina..... | 500,00 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 70,67 mg |
| Copolímero de ácido metacrílico – etil acrilato (1:1)..... | 66,67 mg |
| Hipromelosa | 13,33 mg |
| Estearato de magnesio | 13,33 mg |
| Hidróxido de sodio..... | 2,667 mg |
| Opadry II Orange 85F93265 | 20,00 mg |
| Cera de carnauba..... | 7,00 µg |

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Envases contenido: 500 comprimidos

Posología: Según prescripción médica Los comprimidos deberán ingerirse sin masticar con las comidas.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente a 25° C entre 15 y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: DSM Pharmaceuticals, Inc. 5900 NW Greenville Boulevard, Building 1, Greenville, EEUU

Importado y distribuido por Menarini Argentina Laboratorios Farmacéuticos S.A., Girardot 1.689 (1427) Buenos Aires. Argentina

Dirección Técnica: Romina N. Pugliese, farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.336

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.



4668

PROYECTO DE RÓTULO
RANEXA

RANOLAZINA 1000 mg
Comprimidos de liberación prolongada

Industria norteamericana Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido contiene:

| | |
|--|------------|
| Ranolazina..... | 1000,00 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 141,34 mg |
| Copolímero de ácido metacrílico – etil acrilato (1:1)..... | 133,34 mg |
| Hipromelosa | 26,66 mg |
| Estearato de magnesio | 26,66 mg |
| Hidróxido de sodio..... | 5,334 mg |
| Opadry II Yellow 33G92144..... | 40,00 mg |
| Cera de carnauba..... | 14,00 µg |

Envases contenido: 30 comprimidos

Posología: Según prescripción médica Los comprimidos deberán ingerirse sin masticar con las comidas.

Lote: Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente a 25° C entre 15 y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.


Elaborado en: DSM Pharmaceuticals, Inc. 5900 NW Greenville Boulevard, Building 1, Greenville, EEUU

Importado y distribuido por Menarini Argentina Laboratorios Farmacéuticos S.A., Girardot 1.689 (1427) Buenos Aires. Argentina

Dirección Técnica: Romina N. Pugliese, farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.336

Nota: Se utilizará el mismo rótulo para la presentación de 60 y 100 comprimidos con sus correspondientes modificaciones.


Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.


Romina N. Pugliese
Farmacéutica M. N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.

4668



PROYECTO DE RÓTULO
RANEXA
RANOLAZINA 1000 mg
Comprimidos de liberación prolongada

Industria norteamericana Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido contiene:

| | |
|--|------------|
| Ranolazina..... | 1000,00 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 141,34 mg |
| Copolímero de ácido metacrílico – etil acrilato (1:1)..... | 133,34 mg |
| Hipromelosa..... | 26,66 mg |
| Estearato de magnesio..... | 26,66 mg |
| Hidróxido de sodio..... | 5,334 mg |
| Opadry II Yellow 33G92144..... | 40,00 mg |
| Cera de carnauba..... | 14,00 µg |

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Envases contenido: 500 comprimidos

Posología: Según prescripción médica Los comprimidos deberán ingerirse sin masticar con las comidas.

Lote:

Vencimiento:

Conservar a temperatura ambiente a 25° C entre 15 y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en:

DSM Pharmaceuticals, Inc. 5900 NW Greenville Boulevard, Building 1, Greenville, EEUU

Importado y distribuido por Menarini Argentina Laboratorios Farmacéuticos S.A., Girardot 1.689 (1427) Buenos Aires. Argentina

Dirección Técnica: Romina N. Pugliese, farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.336

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese
Farmacéutica M. N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.

4668



PROYECTO DE PROSPECTO

RANEXA

RANOLAZINA 500 mg y 1000 mg

Comprimidos de liberación prolongada

Industria norteamericana

Venta bajo receta

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido de 500 mg contiene:

| | |
|--|-----------|
| Ranolazina..... | 500,00 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 70,67 mg |
| Copolímero de ácido metacrílico – etil acrilato (1:1)..... | 66,67 mg |
| Hipromelosa | 13,33 mg |
| Estearato de magnesio | 13,33 mg |
| Hidróxido de sodio..... | 2,667 mg |
| Opadry II Orange 85F93265 | 20,00 mg |
| Cera de carnauba..... | 7,00 µg |

Cada comprimido de 1000 mg contiene:

| | |
|--|------------|
| Ranolazina..... | 1000,00 mg |
| Celulosa microcristalina..... | 141,34 mg |
| Copolímero de ácido metacrílico – etil acrilato (1:1)..... | 133,34 mg |
| Hipromelosa | 26,66 mg |
| Estearato de magnesio | 26,66 mg |
| Hidróxido de sodio..... | 5,334 mg |
| Opadry II Yellow 33G92144..... | 40,00 mg |
| Cera de carnauba..... | 14,00 µg |

ACCION TERAPEUTICA C01EB18 (Otros preparados para el corazón).

INDICACIONES

Ranexa está indicado para el tratamiento de angina crónica.

Ranexa puede ser usado con betabloqueantes, nitratos, bloqueadores del canal de calcio, tratamiento antiplaquetario, tratamiento de reducción de lípidos, inhibidores de la ECA y bloqueadores de los receptores de angiotensina.

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Rozina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Director Técnico
Menarini Argentina L.F. S.A.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES.

ACCION FARMACOLOGICA:

Mecanismo de acción

No se ha determinado el mecanismo de acción de los efectos antianginosos de la ranolazina. La ranolazina presenta efectos antiisquémicos y antianginosos que no dependen de las reducciones de la frecuencia cardíaca y de la presión arterial. No afecta el doble producto (RPP, por su sigla en inglés), medida de trabajo del miocardio, en ejercicio máximo. La ranolazina en niveles terapéuticos puede inhibir la corriente tardía de sodio en las células cardíacas (I_{Na}). No obstante, se desconoce la relación entre esta inhibición y la angina. La prolongación del intervalo QT producido por la ranolazina en el electrocardiograma se debe a la inhibición de I_{Kr} , que prolonga el potencial de acción ventricular

Farmacodinámica

Efectos hemodinámicas

Los pacientes con angina crónica tratados con Ranexa durante ensayos clínicos controlados presentaron cambios mínimos en la frecuencia cardíaca promedio (< 2 lpm) y presión arterial sistólica (< 3 mm/Hg). Se observaron resultados similares en subgrupos de pacientes con IC NYHA Clase I o II, diabetes o enfermedad reactivas de las vías respiratorias, y en pacientes de edad avanzada.

Efectos electrocardiográficos

Se observaron aumentos relacionados con la concentración plasmática y la dosis en el intervalo QTc [vea *Advertencias y precauciones (5.1)*], reducciones en la amplitud de la onda T y, en algunos casos, aparición de ondas T melladas en pacientes tratados con Ranexa. Se cree que estos efectos son causados por ranolazina y no por sus metabolitos. La relación entre el cambio en el QTc y las concentraciones plasmáticas de ranolazina es lineal, con una pendiente de aproximadamente 2,6 mseg/1000 ng/ml en exposiciones correspondientes a dosis varias veces mayores a la dosis máxima recomendada de 1.000 mg dos veces al día. La variable de los niveles de sangre alcanzados después de una dosis determinada de ranolazina causa un amplio rango de efectos en el QTc. En el T_{max} tras la administración repetida con 1.000 mg. dos veces al día, el cambio medio en el QTc resulta de aproximadamente 6 m/seg., aunque en el 5% de la población con las más elevadas concentraciones en plasma, la prolongación en el QTc es de por lo menos 15 m/seg. En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada, la relación entre el nivel

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Director Técnico
Menarini Argentina L.F. S.A.

7668



en plasma de ranolazina y el QTc es mucho más pronunciada (*ver Contraindicaciones*). La edad, peso, sexo, raza, frecuencia cardíaca, falla cardíaca congestiva, diabetes e insuficiencia renal no alteraron la pendiente de la relación entre QTc y concentración de ranolazina.

No se observaron efectos proarrítmicos en los monitores Holter al día 7 en 3.162 pacientes con síndrome coronario agudo tratados con Ranexa. Se reportó una incidencia significativamente menor de arritmias (taquicardia ventricular, bradicardia, taquicardia supraventricular y nueva fibrilación auricular) en paciente tratados con Ranexa (80%) frente a placebo (87%), incluyendo taquicardia ventricular > 3 latidos (52% frente a 61%). Sin embargo, esta diferencia en las arritmias no condujo a una reducción en la mortalidad, a una reducción en la hospitalización por arritmia o una reducción en los síntomas de la arritmia.

Farmacocinética

Ranolazina se metaboliza ampliamente en el intestino e hígado y su absorción resulta altamente variable. Por ejemplo, una dosis de 1.000 mg. dos veces al día, la media de C_{max} en estado de equilibrio fue 2.600 ng/ml, con el 95% en los límites de confianza de 400 y 6.100 ng/ml. La farmacocinética de la (+) R- y (-) S- enantiómeros de ranolazina resultan similares en voluntarios sanos. La aparente semivida terminal de ranolazina es de 7 horas. El estado de equilibrio se alcanza en general dentro de los 3 días a una dosis de Ranexa de dos veces al día. En el estado de equilibrio, a un rango de dosis de 500 a 1000mg. dos veces al día, la C_{max} y el AUC_{0-x} registran un aumento levemente mayor con respecto a la dosis proporcional en el margen de 2,2 y 2,4 veces mayor, respectivamente. Con la dosificación de dos veces al día, la relación entre la concentración plasmática mínima y máxima de ranolazina es de 0,3 a 0,6. La farmacocinética de la ranolazina no se ve afectada por la edad, el sexo o los alimentos.

Absorción y distribución

Tras la administración oral de Ranexa, las concentraciones pico en plasma de ranolazina se alcanzan en entre 2 y 5 horas. Tras la administración oral de ¹⁴C-ranolazina como solución, 73% de la dosis está sistemáticamente disponible como ranolazina o metabolitos. La biodisponibilidad de ranolazina a partir de los comprimidos de Ranexa en comparación con la de una solución de ranolazina es del 76%. Debido a que ranolazina es un sustrato de la P-gp, los inhibidores de la P-gp pueden aumentar la absorción de ranolazina.

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina M. Pugliese
Farmacéutica M/N. 13.639
Director Técnico
Menarini Argentina L.F. S.A.

Los alimentos (un desayuno con alto contenido graso) no ejercen efecto importante en la C_{max} y el AUC de ranolazina. Por lo tanto, Ranexa puede tomarse independientemente de las comidas. En el rango de concentración de 0,25 a 10 ng/ml, ranolazina se une en aproximadamente un 62% a las proteínas plasmáticas humanas.

Metabolismo y excreción

Ranolazina se metaboliza principalmente por la CYP3A y, en menor medida, por la CYP2D6. Tras una dosis oral única de solución de ranolazina, aproximadamente el 75% de la dosis se excreta en la orina y el 25% en las heces. Ranolazina se metaboliza rápida y ampliamente en el hígado e intestino; menos del 5% se excreta sin cambios en la orina y las heces. No se ha caracterizado adecuadamente la actividad farmacológica de los metabolitos. Tras la administración hasta un estado de equilibrio de 500 mg. a 1500 mg. dos veces al día, los cuatro metabolitos más abundantes en plasma tienen valores en el AUC que van aproximadamente del 5 al 33% en relación a la ranolazina y exponen semividas aparentes que van de 6 a 22 horas.

Interacciones medicamentosas

Efectos de otros fármacos sobre la ranolazina

Los datos in vitro indican que la ranolazina es un sustrato de la CYP3A y, en menor medida, de la CYP2D6. Ranolazina es también un sustrato de la P-glicoproteína.

Inhibidores potentes de la CYP3A

Los niveles plasmáticos de ranolazina con Ranexa 1.000 mg. dos veces al día son 3,2 veces mayores si es administrado en forma concomitante con ketoconazol 200 mg. dos veces al día (ver Contraindicaciones)

Inhibidores moderados de la CYP3A

Los niveles plasmáticos de ranolazina con Ranexa de 1000 mg. dos veces al día aumentan aproximadamente de 50 a 130% por diltiazem de 180 a 360 mg, respectivamente. Los niveles plasmáticos de ranolazina con Ranexa de 750 mg. dos veces al día aumentan aproximadamente un 100% por verapamilo de 120 mg (ver Interacciones medicamentosas)

Inhibidores débiles de la CYP3A

Los inhibidores débiles de la CYP3A tales como simvastatina (20 mg una vez al día) y cimetidina (400 mg tres veces al día) no aumentan la exposición a ranolazina en voluntarios sanos.

Inductores de la CYP3A

La administración de rifampicina de 600 mg una vez al día disminuye la concentración

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina M. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina I.P. S.A.

4668



en plasma de ranolazina (1000 mg dos veces al día) en aproximadamente un 95% (ver Contraindicaciones).

Inhibidores de la CYP2D6.

Paroxetina 20 mg una vez al día aumenta las concentraciones de ranolazina un 20% en voluntarios sanos que toman Ranexa 1000 mg dos veces al día. No se requiere un ajuste de la dosis de Ranexa en pacientes tratados con inhibidores de la CYP2D6.

Digoxina

La administración concomitante de digoxina 0,125 mg una vez al día no altera las concentraciones en plasma de ranolazina en forma significativa.

Efectos de otros fármacos sobre la ranolazina

Estudios in vitro indican que la ranolazina y su metabolito de O-demetilado son inhibidores débiles de la CYP3A e inhibidores moderados de la CYP2D6 y de la P-gp. Estudios in vitro indican que ranolazina es un inhibidor de OCT2.

Sustratos de la CYP3A

Los niveles plasmáticos de simvastatina, sustrato de la CYP3A, y su metabolito activo son cada uno dos veces mayores en sujetos sanos que reciben 80 mg una vez al día y Ranexa de 1000 mg dos veces al día (ver Interacciones medicamentosas).

Diltiazem

La farmacocinética de diltiazem no se ve afectada por ranolazina en voluntarios sanos que recibieron diltiazem de 60 mg tres veces al día y Ranexa de 1000 mg dos veces al día.

Sustratos de la P-gp

Ranolazina aumenta un 50% las concentraciones de dioxina en voluntarios sanos que recibieron Ranexa de 1000 mg dos veces al día y digoxina de 0,125 mg una vez al día (ver Interacciones medicamentosas).

POSOLOGIA/DOSIFICACION - MODO DE ADMINISTRACION

Iniciar Ranexa a dosis de 500 mg dos veces al día con un incremento a 1000 mg dos veces al día, según se requiera, en base a los síntomas clínicos. Ranexa puede tomarse con o sin alimentos. Los comprimidos de Ranexa deben tragarse enteros, evitando aplastarlos, romperlos o masticarlos.

La dosis diaria máxima recomendada es de 1000 mg. dos veces al día.

Si omite una dosis de Ranexa, ingiera la dosis prescrita en el horario de la siguiente toma, sin duplicar la dosis siguiente.

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Eugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.

4668



Modificación de la dosis

La administración de la dosis puede tener que ser modificada cuando Ranexa se toma en combinación con otros fármacos (ver Interacciones medicamentosas). Limite la dosis máxima diaria de Ranexa a 500 mg dos veces al día en pacientes con inhibidores moderados de la CYP3A, como diltiazem, verapamilo, y eritromicina. El uso de Ranexa con inhibidores potentes de la CYP3A está contraindicado (Ver Contraindicaciones, Interacciones medicamentosas).

El uso de inhibidores de la P-gp, como ciclosporina, puede aumentar la exposición de Ranexa. La titulación de Ranexa debe estar basada en la respuesta clínica (ver Interacciones medicamentosas).

CONTRAINDICACIONES

Ranexa está contraindicado en pacientes:

- Que toman inhibidores potentes de la CYP3A (ver *Interacciones medicamentosas*)
- Que toman inductores de la CYP3A (ver *Interacciones medicamentosas*)
- Que padecen insuficiencia hepática (ver *Uso en poblaciones específicas*).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Prolongación del intervalo QT

Ranolazina bloquea Lkr y prolonga el intervalo QTc de una manera dependiente de la dosis.

La experiencia clínica en una población de pacientes con síndrome coronario agudo no mostró un riesgo mayor de proarritmia o muerte súbita. Sin embargo la experiencia es escasa con dosis elevadas (>1000 mg. dos veces al día) o exposición al fármaco, con otras drogas que prolongan el intervalo QT, o las variantes del canal de potasio que resultan en un intervalo QT largo, en pacientes con antecedentes familiares (congénitos) de síndrome de QT largo o en pacientes que han adquirido una prolongación del intervalo QT.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

Categoría C

En estudios con animales, ranolazina en una exposición de 1,5 (conejos) a 2 veces

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina M. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnico
Menarini Argentina L.F. S.A.

(ratas) la exposición usual en humanos, causó toxicidad materna y malformación en el esternón y una osificación defectuosa en la cría. Estas dosis en ratas y conejos se asociaron con un aumento en el índice de mortalidad en las madres. No se dispone de adecuados estudios bien controlados en mujeres embarazadas. Ranexa debería usarse durante el embarazo sólo si los beneficios potenciales para el paciente justifican el potencial riesgo al feto

Lactancia

Se desconoce si ranolazina se excreta en la leche materna humana. Debido a que muchas drogas se excretan en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves con ranolazina en lactantes, se debe decidir interrumpir la lactancia o interrumpir Ranexa, teniendo en cuenta la importancia de la droga para la madre

Uso Pediátrico

No se estableció la seguridad y eficacia en pacientes pediátricos

Uso en Pacientes Geriátricos

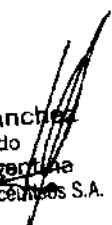
De los pacientes con angina crónica tratados con Ranexa en estudios controlados, 496 (48%) fueron \geq a 65 años de edad, y 114 (11%) fueron \geq a 75 años de edad. No se observaron diferencias globales en la eficacia entre los pacientes mayores y aquellos de menor edad. No se registraron diferencias en la seguridad con respecto a los pacientes \geq a 65 años en comparación con los pacientes más jóvenes, a pesar que los pacientes \geq a 75 años de edad tratados con ranolazina, en comparación con placebo, presentaron una incidencia mayor de efectos adversos, efectos adversos graves, e interrupciones del fármaco debido a efectos adversos. En general, y para un paciente de edad avanzada, la selección de la dosis debería iniciarse con el sector inferior del rango posológico, que refleja la mayor frecuencia en la reducción de la función cardíaca, renal o hepática y de una enfermedad concomitante u otra terapia con drogas.

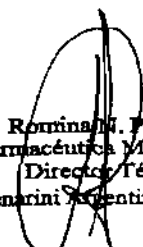
Uso en Pacientes con Insuficiencia Hepática

Ranexa está contraindicado en pacientes con cirrosis hepática.

En un estudio realizado a pacientes con cirrosis, la $C_{m\acute{a}x}$ de ranolazina aumentó 30% en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) y un 80% en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B) en comparación con pacientes sin insuficiencia hepática. Este aumento no fue suficiente para explicar el aumento de 3 veces en la prolongación del intervalo QT observado en pacientes cirróticos con insuficiencia hepática de leve a moderada.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal


Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.


Romina H. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnico
Menarini Argentina L.F. S.A.

En comparación con los pacientes sin deficiencia renal, $C_{máx}$ aumentó entre 40% y 50% en los pacientes con deficiencia renal leve, moderada o severa, lo que sugiere un aumento similar en la exposición en pacientes con insuficiencia renal, independientemente del grado de deficiencia. No se ha evaluado la farmacocinética de ranolazina en pacientes sometidos a diálisis.

Uso en Pacientes con Insuficiencia Cardíaca

La insuficiencia cardíaca (NYHA Clase I a IV) no ejerció un efecto significativo en la farmacocinética de ranolazina. Ranexa provocó efectos mínimos en la frecuencia cardíaca y la presión arterial en pacientes con angina e insuficiencia cardíaca (NYHA Clase I a IV). No se requiere un ajuste de dosis de Ranexa en pacientes con fallo cardíaco.

Uso en Pacientes con Diabetes Mellitus

Mediante una evaluación farmacocinética de datos de una población de sujetos sanos y pacientes con angina se demostró ausencia de efectos de diabetes en la farmacocinética de ranolazina. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes con diabetes.

Ranexa provoca pequeñas reducciones en HbA1c en pacientes con diabetes, aunque se desconoce la significancia clínica de este efecto. Ranexa no se considera un tratamiento para la diabetes

INTERACCIONES

Efectos de otros fármacos sobre la ranolazina

Inhibidores potentes de la CYP3A

No utilizar Ranexa con inhibidores potentes de la CYP3A, incluidos ketoconazol, itraconazol, claritromicina, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, indinavir y saquinavir (*ver Contraindicaciones, Farmacología clínica*).

Inhibidores moderados de la CYP3A

Limitar la dosis de Ranexa a 500 mg dos veces al día en pacientes con inhibidores moderados de la CYP3A, incluidos diltiazem, verapamilo, eritromicina, fluconazol y jugo de pomelo o productos que contengan pomelo (*ver Posología y administración, Características Farmacológicas*).

Inhibidores de la P-gp

La administración concomitante de Ranexa con inhibidores de la P-gp, como ciclosporina, puede aumentar la concentración de Ranexa. La dosis de Ranexa debe estar basada en la respuesta clínica de los pacientes tratados concomitantemente con

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Bugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.

4668



inhibidores predominantes de la P-gp, tales como ciclosporina (*ver Posología y administración*).

Inductores de la CYP3A

Evite la coadministración de Ranexa con los inductores de la CYP3A, tales como rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, y hierba de San Juan (especies de hipérico) (*ver Contraindicaciones, Características farmacológicas*)

Efectos de la ranolazina sobre otros fármacos

Fármacos metabolizados por CYP3A

Limitar la dosis de simvastatina a 20 mg en pacientes que tomen cualquiera de las dosis de Ranexa una vez al día cuando se les administra ranolazina concomitantemente. Puede tener que realizarse un ajuste en las dosis de otros sustratos sensibles de la CYP3A (p.ej. lovastatina) y sustratos de la CYP3A con un intervalo terapéutico corto (p.ej. ciclosporina, tacrolímús, sirolímús) debido a que Ranexa puede aumentar las concentraciones en plasma de estas drogas

Drogas transportadas por la P-gp

La administración concomitante de ranolazina y digoxina produce un aumento de exposición a digoxina. La dosis de digoxina posiblemente tenga que ser modificada.

Fármacos metabolizados por CYP2D6

La exposición a los sustratos CYP2D6, tales como los antipsicóticos y los antidepresivos tricíclicos, puede aumentar durante la administración concomitante con Ranexa, y es posible que se requiera disminuir la dosis de estas drogas.

REACCIONES ADVERSAS

Ensayos Clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se conducen en condiciones muy diversas, la tasa de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no se puede comparar directamente con la tasa de los ensayos clínicos de otra droga y es posible que no refleje las tasas que se observan en la práctica.

Un total de 2.018 pacientes con angina crónica fueron tratados con ranolazina en ensayos clínicos controlados. De los pacientes tratados con Ranexa, 1.026 participaron en tres estudios aleatorizados, controlados con placebo, doble ciego (CARISA, ERICA, MARISA) de hasta 12 meses de duración. Además, al finalizar el estudio, 1.251 pacientes recibieron el tratamiento con Ranexa en un estudio a largo plazo, de rólulo

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Rosina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Director Técnico
Menarini Argentina L.F. S.A.



abierto; 1.227 pacientes fueron expuestos a Ranexa durante más de un año; 613 pacientes durante más de dos años; 531 pacientes durante más de tres años; y 326 pacientes durante más de cuatro años.

En dosis recomendadas, aproximadamente 6% de los pacientes discontinuaron el tratamiento con Ranexa debido a una situación adversa en ensayos controlados en pacientes con angina, en comparación con un 3% aproximadamente de los tratados con placebo. Los eventos adversos más frecuentes que llevaron a discontinuar la dosis de Ranexa con mayor frecuencia que con placebo fueron mareos (1.3% frente a 0.1%), náuseas (1% frente a 0%), astenia, constipación y cefalea (cada uno 0.5% frente a 0% aproximadamente). Las dosis superiores a 1.000 mg dos veces al día no son bien toleradas.

En ensayos clínicos controlados en pacientes con angina, las reacciones adversas informadas más frecuentes que surgieron durante el tratamiento (> 4% y más comunes con Ranexa que con placebo) fueron mareos (6.2%), cefaleas (5.5%), constipación (4.5%), y náusea (4.4%). Los mareos pueden estar relacionados con la dosis administrada. En estudios de tratamiento a largo plazo, de rótulo abierto se observó un perfil similar de reacciones adversas.

Las siguientes reacciones adversas adicionales ocurrieron con una incidencia del 0,5 al 4,0% en pacientes tratados con Ranexa y fueron más frecuentes que la incidencia observada en pacientes tratados con placebo:

Trastornos cardíacos: bradicardia, palpitaciones.

Trastornos laberínticos y auditivos: tinitus, vértigo.

Trastornos visuales: visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: dolor abdominal, sequedad de boca, vómitos, dispepsia.

Trastornos generales y eventos adversos en el lugar de la administración: astenia, edema periférico.

Trastornos de metabolismo y alimentación: anorexia.

Trastornos del sistema nervioso: síncope (vasovagal).

Trastornos psiquiátricos: estado de confusión.

Trastorno renal y urinario: hematuria.

Trastornos mediastínicos, torácicos y respiratorios: disnea.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: hiperhidrosis.

Trastornos vasculares: hipotensión, hipotensión ortostática.

Otras reacciones adversas (< 0.5%) médica y potencialmente importantes que se

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.



observaron con mayor frecuencia con Ranexa que con el tratamiento con placebo en todos los estudios controlados fueron: angioedema, insuficiencia renal, eosinofilia, cromaturia, aumento de urea en sangre, hipoestesia, parestesia, temblor, fibrosis pulmonar, trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia.

Un amplio ensayo clínico en paciente con síndrome coronario agudo no pudo demostrar el beneficio de Ranexa, pero no se reportó ningún efecto proarrítmico aparente en estos pacientes de alto riesgo.

Anormalidades de laboratorio

Ranexa produce pequeñas reducciones en hemoglobina Alc. Ranexa no es un tratamiento para la diabetes.

Ranexa produce una elevación de la creatinina sérica de 0,1 mg/dl, sin tener en cuenta la función renal previa. La elevación comienza rápidamente y no muestra signos de progresión durante la terapia a largo plazo, que es reversible después de la interrupción de Ranexa, sin registrarse cambios en el BUN (nitrógeno ureico en sangre). En voluntarios sanos, Ranexa 1000 mg dos veces al día no produjo efecto en el índice de filtración glomerular. Los elevados niveles de creatinina se deben probablemente al bloqueo de la secreción tubular de creatinina causado por la ranolazina o uno de sus metabolitos.

Experiencia poscomercialización

Las reacciones adversas siguientes han sido identificadas durante el uso de Ranexa posterior a su aprobación. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no es siempre posible estimar su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición a la droga de manera confiable:

Trastornos del sistema nervioso: temblor, parestesia, hipoestesia.

Trastornos psiquiátricos: alucinaciones.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: angioedema, erupción, prurito.

SOBREDOSIFICACION

Las elevadas dosis orales de ranolazina llevan a aumentos dependientes de la dosis de vértigos, náuseas y vómitos. La elevada exposición por vía intravenosa igualmente produce diplopía, parestesia, confusión y síncope. Además de las medidas generales de apoyo y en caso de sobredosis, resulta adecuado el monitoreo continuo mediante ECG.

Debido a que ranolazina se une a las proteínas plasmáticas en un 62%, es improbable que la hemodiálisis resulte eficaz en la eliminación de ranolazina

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pagliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.

7668



Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al hospital más cercano o comunicarse con los centros de toxicología:

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

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

PRESENTACIONES: Envases conteniendo 30, 60, y 100 comprimidos.

Conservar a temperatura ambiente a 25° C entre 15 y 30°C.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Elaborado en: DSM Pharmaceuticals, Inc. 5900 NW Greenville Boulevard, Building 1, Greenville, EEUU

Importado y distribuido por Menarini Argentina Laboratorios Farmacéuticos S.A., Girardot 1.689 (1427) Buenos Aires. Argentina

Dirección Técnica: Romina N. Pugliese, farmacéutica.

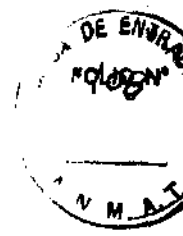
Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.336.

Fecha de la última revisión: 06/2012

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.

4568



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Ranexa® (ranolazina) comprimidos de liberación prolongada. Concentración de la dosis: **Comprimidos de 500 mg Comprimidos de 1000 mg**

Lea la Información para el paciente antes de iniciar el tratamiento con Ranexa y cada vez que repita el tratamiento. Puede haber información nueva. Esta información no la obtiene al hablar con su médico sobre su condición médica o su tratamiento

¿Qué es Ranexa?

Ranexa es un medicamento de venta bajo receta utilizado para el tratamiento de angina recurrente (angina crónica). Ranexa puede utilizarse con otros medicamentos usados para problemas cardíacos y control de la presión arterial.

Se desconoce si Ranexa es seguro y efectivo en niños.

¿Quiénes no deben tomar Ranexa?

No tome Ranexa si:

Toma cualquiera de los siguientes medicamentos:

- para infección fúngica ketoconazol (Nizoral®), itraconazol (Sporanox®, Onmel)
- para infección claritromicina (Biaxin®)
- para la depresión: nefazodona
- para HIV: nelfinavir (Viracepf), ritonavir (Norvir®), lopinavir y ritonavir (Kaletra®) indinavir (Cnxivan®), saquinavir (Invirase®)
- para tuberculosis (TB): rifampicina (Rifadin®), rifabutina (Mycobutin®), rifapentina (Prftin®)
- para convulsiones: fenobarbital, fenitoina (Phenytek®, Dilantin® Dilantin-125®), carbamazepina (Tegretol®), Hierba de San Juan (Hypericum perforatum)
- si padece fibrosis hepática (cirrosis)

¿Qué debo decirle a mi médico antes de tomar Ranexa?

Antes de tomar Ranexa, dígame a su médico si:

- tiene un problema cardíaco llamado "prolongación del intervalo QT" o síndrome de QT largo", o tiene antecedentes familiares del mismo.
- tiene problemas hepáticos.
- está embarazada o planea hacerlo. Se desconoce si Ranexa perjudicará al bebé no nacido.
- está amamantando o planea amamantar. Se desconoce si Ranexa llega a la leche de la madre. Usted y su médico deberían decidir si toma Ranexa o amamanta. No

Diego H. Sánchez
 Apoderado
 Menarini Argentina
 Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese
 Farmacéutica M.N. 13.639
 Director Técnico
 Menarini Argentina L.F. S.A.

4668



debería hacer las dos cosas a la vez.

Dígale a su médico todos los medicamentos que toma, incluyendo los recetados y los de venta libre, vitaminas y suplementos a base de hierbas. Ranexa puede afectar la forma en que otros medicamentos actúan y otros medicamentos pueden afectar cómo actúa Ranexa.

Dígale a su médico si toma medicamentos:

- para el corazón
- para el colesterol
- para infecciones
- para hongos
- para trasplante
- para náuseas o vómitos producidos por tratamientos para el cáncer.
- para problemas mentales

Conozca los medicamentos que toma. Tenga una lista de los medicamentos para mostrársela a su médico o farmacéutico cuando toma uno nuevo

¿Cómo debo tomar Ranexa?

- Tome Ranexa exactamente como su médico lo indique.
- Su médico le dirá qué dosis de Ranexa tomar y cuándo hacerlo.
- No cambie su dosis a menos que su médico se lo indique.
- Dígale a su médico si tiene síntomas de angina después de comenzar a tomar Ranexa.
- Tome Ranexa por boca, con o sin alimentos.
- Trague los comprimidos de Ranexa enteros. Evite aplastar, romper o masticar los comprimidos antes de tragarlos.
- Si saltea una dosis de Ranexa, espera hasta tomar la próxima dosis en la hora programada. No vuelva a tomar la dosis que saltó. No tome más de una dosis a la vez.
- Si ingiere Ranexa en cantidad, llame a su médico o concurra al hospital más cercano de inmediato.

¿Qué debo evitar mientras tomo Ranexa?

- Pomelo y jugo de pomelo. Productos que contienen pomelo. Puede producir un aumento de los niveles de Ranexa en sangre.

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.



- Ranexa puede producir mareos, vértigo o desmayos. Si tiene estos síntomas, no conduzca, no opere máquinas y no realice nada que requiera que esté atento.

¿Cuáles son los posibles efectos adversos de Ranexa?

Ranexa puede causar efectos adversos graves, como:

- cambios en la actividad eléctrica de su corazón, llamado prolongación del intervalo QT. Su médico puede controlar la actividad eléctrica de su corazón con un electrocardiograma. Dígale a su médico de forma inmediata si siente sensación de desmayo, mareos, o si siente que su corazón late de manera irregular o rápida cuando toma Ranexa. Pueden ser síntomas relacionados con la prolongación del intervalo QT.

Los efectos adversos más comunes de Ranexa son:

- Mareos
- dolor de cabeza
- constipación
- náusea

Dígale a su médico si presenta algún efecto adverso que lo molesta o que no se va.

Éstos no son todos los efectos adversos posibles de Ranexa. Para más información, consulte a su médico y/o farmacéutico.

Llame a su médico para obtener recomendaciones sobre los efectos adversos.

¿Cómo debo conservar Ranexa?

Conserve los comprimidos de Ranexa a temperatura ambiente entre 15° y 30°C (59° y 86°F).

Mantenga Ranexa y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.

Información general sobre Ranexa

Los medicamentos son a veces recetados para propósitos diferentes de los que figuran en la Información para el paciente. No use Ranexa para una condición para la cual no fue prescrito. No le de Ranexa a otra persona, aún si presenta la misma condición que usted tiene. Puede causarle daño.

La Información para el paciente resume la información más importante sobre Ranexa.

Si desea más información, contáctese con su médico.

¿Qué es la angina crónica?

Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.

Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina I.F. S.A.

Angina crónica significa dolor o malestar recurrente en el pecho, mandíbula, hombros, espalda o brazos. Existen otros signos y síntomas posibles de angina como dificultad para respirar. La angina se produce usualmente cuando uno está activo o bajo estrés. La angina crónica es un síntoma de un problema cardíaco llamado enfermedad coronaria (CHD, por sus siglas en inglés) o también conocida como enfermedad de las arterias coronarias (CAD, por sus siglas en inglés). Cuando alguien tiene una enfermedad coronaria, los vasos sanguíneos del corazón se endurecen y se angostan. La sangre rica en oxígeno no puede llegar fácilmente al músculo del corazón. La angina aparece cuando poco oxígeno llega al corazón.

¿Cuáles son los ingredientes de Ranexa?

Ingredientes activos:

Ranolazina.

Ingredientes inactivos:

Comprimidos de 500 mg: cera de carnauba, hipromelosa, esterato de magnesio, copolímero de ácido metacrílico (Tipo C), celulosa microcristalina, polietilenglicol, hidróxido de sodio, dióxido de titanio, alcohol polivinílico, talco, óxido de hierro amarillo y óxido de hierro rojo.

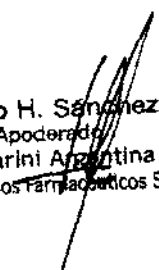
Comprimidos de 1.000 mg: cera de carnauba, hipromelosa, esterato de magnesio, copolímero de ácido metacrílico (Tipo C), celulosa microcristalina, polietilenglicol, hidróxido de sodio, dióxido de titanio, monohidrato de lactosa, triacetina y óxido de hierro amarillo.

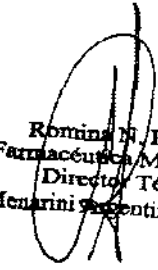
Elaborado en: DSM Pharmaceuticals, Inc. 5900 NW Greenville Boulevard, Building 1, Greenville, EEUU

Importado y distribuido por Menarini Argentina Laboratorios Farmacéuticos S.A., Girardot 1.689 (1427) Buenos Aires. Argentina

Dirección Técnica: Romina N. Pugliese, farmacéutica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.336.


Diego H. Sánchez
Apoderado
Menarini Argentina
Laboratorios Farmacéuticos S.A.


Romina N. Pugliese
Farmacéutica M.N. 13.639
Directora Técnica
Menarini Argentina L.F. S.A.