



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

DISPOSICIÓN Nº 4640

BUENOS AIRES, - 6 JUL 2011

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-007902-10-3 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., representada por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (en adelante REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será importada a la República Argentina.

Que el producto a registrar se encuentra autorizado para su consumo público en el mercado interno de por lo menos uno de los países que integran el ANEXO I del Decreto 150/92 (Corresponde al Art.4º de dicho Decreto).

Que las actividades de importación 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. 4º del Decreto

57



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

DISPOSICIÓN N° 4640

150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que se demuestra que el Establecimiento está habilitado, contando con laboratorio de control de calidad propio.

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.

5. 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.

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.

Por ello;





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

DISPOSICIÓN N° 4640

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 RANEXA y nombre/s genérico/s RANOLAZINA, la que será importada a la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A., representante de MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase 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

5.



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

DISPOSICIÓN Nº 4640

norma legal vigente.

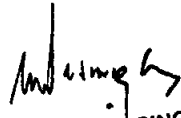
ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar 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. Inscríbase 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 Nº: 1-0047-0000-007902-10-3

DISPOSICIÓN Nº: 4640


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

inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4 6 4 0**

Nombre comercial: RANEXA

Nombre/s genérico/s: RANOLAZINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: DSM
Pharmaceuticals.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Inc. 5900 NW Greenville
Boulevard, Building 1, Greenville, EEUU.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: GIRARDOT 1689
CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Nombre Comercial: RANEXA

Clasificación ATC: C01EB18.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO CRONICA.

Concentración/es: 500 MG de RANOLAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

5.



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

4640

Genérico/s: RANOLAZINA 500 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 13.33 MG, HIDROXIDO DE SODIO 2.667 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 70.67 MG, CERA CARNAUBA 7 MCG, HIPROMELOSA 13.33 MG, COPOLIMERO DEL ÁCIDO METACRILICO-ETIL ACRILATO 66.67 MG, OPADRY II ORANGE 85 F 93265 20 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: 30, 60, 100 Y 500 comprimidos de liberación prolongada, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 30, 60, 100 Y 500 comprimidos de liberación prolongada, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 48 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde 15° C. hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: DSM Pharmaceuticals

Domicilio del establecimiento elaborador: Inc. 5900 NW Greenville Boulevard, Building 1, Greenville, EEUU.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: GIRARDOT 1689 CIUDAD

[Handwritten signature]



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

4 6 4 0

AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Nombre Comercial: RANEXA

Clasificación ATC: C01EB18.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO CRÓNICA.

Concentración/es: 1000 MG de RANOLAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RANOLAZINA 1000 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 26.66 MG, HIDRÓXIDO DE SODIO 5.334 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 141.34 MG, CERA CARNAUBA 14 MCG, HIPROMELOSA 26.66 MG, COPOLIMERO DEL ÁCIDO METACRILICO-ETIL ACRILATO 133.34 MG, OPADRY II YELLOW 33 G 92144 40 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: 30, 60, 100 Y 500 comprimidos de liberación prolongada, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 30, 60, 100 Y 500 comprimidos de liberación prolongada, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde 15° C.

Handwritten signature or initials.



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

hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ESTADOS UNIDOS.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: DSM Pharmaceuticals

Domicilio del establecimiento elaborador: Inc. 5900 NW Greenville Boulevard,
Building 1, Greenville, EEUU.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: GIRARDOT 1689 CIUDAD
AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

DISPOSICIÓN N°: 4 6 4 0

Orsingher
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

TEXTOS DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S

De la ESPECIALIDAD MEDICINAL inscrita en el REM mediante

DISPOSICIÓN ANMAT N°: 4640


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 N°: 1-0047-0000-007902-10-3

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 4 6 4 0, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.3, por MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., representada por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto importado con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: RANEXA

Nombre/s genérico/s: RANOLAZINA

Nombre o razón social de los establecimientos elaboradores: DSM Pharmaceuticals.

Domicilio de los establecimientos elaboradores: Inc. 5900 NW Greenville Boulevard, Building 1, Greenville, EEUU.

Domicilio de los laboratorios de control de calidad propio: GIRARDOT 1689 CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

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



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Nombre Comercial: RANEXA

Clasificación ATC: C01EB18.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO CRONICA.

Concentración/es: 500 MG de RANOLAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RANOLAZINA 500 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 13.33 MG, HIDROXIDO DE SODIO 2.667 MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 70.67 MG, CERA CARNAUBA 7 MCG, HIPROMELOSA 13.33 MG, COPOLIMERO DEL ÁCIDO METACRILICO-ETIL ACRILATO 66.67 MG, OPADRY II ORANGE 85 F 93265 20 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.

Presentación: 30, 60, 100 Y 500 comprimidos de liberación prolongada, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 30, 60, 100 Y 500 comprimidos de liberación prolongada, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 48 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde 15° C. hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



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

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92:
ESTADOS UNIDOS.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: DSM Pharmaceuticals

Domicilio del establecimiento elaborador: Inc. 5900 NW Greenville Boulevard,
Building 1, Greenville, EEUU.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: GIRARDOT 1689 CIUDAD
AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS DE LIBERACIÓN PROLONGADA.

Nombre Comercial: RANEXA

Clasificación ATC: C01EB18.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DE LA ANGINA DE PECHO CRÓNICA.

Concentración/es: 1000 MG de RANOLAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: RANOLAZINA 1000 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 26.66 MG, HIDRÓXIDO DE SODIO 5.334
MG, CELULOSA MICROCRISTALINA 141.34 MG, CERA CARNAUBA 14 MCG,
HIPROMELOSA 26.66 MG, COPOLIMERO DEL ÁCIDO METACRILICO-ETIL
ACRILATO 133.34 MG, OPADRY II YELLOW 33 G 92144 40 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: FRASCO DE POLIETILENO DE ALTA DENSIDAD.



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

Presentación: 30, 60, 100 Y 500 comprimidos de liberación prolongada, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Contenido por unidad de venta: 30, 60, 100 Y 500 comprimidos de liberación prolongada, siendo el último para uso hospitalario exclusivo.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE desde 15° C. hasta: 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

País de origen de elaboración, integrante del Anexo I del Decreto 150/92: ESTADOS UNIDOS.

Nombre ó razón social del establecimiento elaborador: DSM Pharmaceuticals

Domicilio del establecimiento elaborador: Inc. 5900 NW Greenville Boulevard, Building 1, Greenville, EEUU.

Domicilio del laboratorio de control de calidad propio: GIRARDOT 1689 CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES.

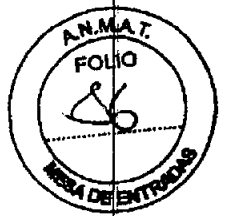
Se extiende a MENARINI INTERNATIONAL OPERATIONS LUXEMBOURG S.A., representada por MENARINI ARGENTINA LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A.

el Certificado N° **56336**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **-6 JUL 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **4640**


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

4640



PROYECTO DE RÓTULO
RANEXA
RANOLAZINA 500 mg
Comprimidos de liberación prolongada

Industria norteamericana
bajo receta

Venta

Fórmula cuali-cuantitativa

Cada comprimido contiene:

Ranolazina.....	500,00 mg
Celulosa microcristalina.....	70,67 mg
Copolimero 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: Susana B. Vázquez, farmacéutica.

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

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

SUSANA VÁZQUEZ
FARMACÉUTICA M.N. N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A.

4 6 4 0



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: Susana B. Vázquez, farmacéutica.

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

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA MN N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A.

4640



PROYECTO DE RÓTULO

RANEXA

RANOLAZINA 1000 mg

Comprimidos de liberación prolongada

Industria norteamericana
bajo receta

Venta

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: Susana B. Vázquez, farmacéutica.

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

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

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA MN N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
GRANDPONDY PARANÁ, ARGENTINA

4 6 4 0



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

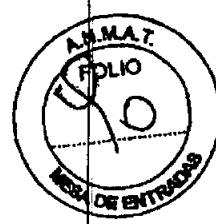
Dirección Técnica: Susana B. Vázquez, farmacéutica.

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

Diego...
M...

Susana Vázquez
SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA MN N° 10059
Dirección Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A.

464



PROYECTO DE PROSPECTO

RANEXA
RANOLAZINA 500 mg y 1000 mg
Comprimidos de liberación prolongada

Industria norteamericana
bajo receta

Venta

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 TERAPEUTICAC01EB18 (Otros preparados para el corazón).

INDICACIONES

Ranexa está indicado en el tratamiento de angina crónica.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS Y PROPIEDADES.

[Faint signature and stamp]

SUSANA VAZQUEZ
FARMACEUTICA MN N° 10059
LABORATORIO FARMACEUTICO S.A.

ACCION FARMACOLOGICA:

El mecanismo de acción de la ranolazina es prácticamente desconocido. La ranolazina podría tener ciertos efectos antianginosos por inhibición de la corriente tardía de sodio en las células cardíacas. Tal inhibición reduce la acumulación intracelular de sodio y en consecuencia rebaja la sobrecarga de calcio intracelular. Se considera que la ranolazina, a través de esa acción reductora de la corriente tardía de sodio, reduce esos desequilibrios iónicos intracelulares durante la isquemia. Cabe esperar que esa reducción de la sobrecarga de calcio celular aumente la relajación miocárdica y por tanto reduzca la rigidez diastólica de la cavidad ventricular izquierda. La evidencia clínica de la inhibición de la corriente tardía de sodio por parte de la ranolazina la proporcionan los resultados de un ensayo clínico abierto de 5 pacientes con síndrome de QT largo (LQT3 con la mutación genética SCN5A_KPQ), en el que se observó un acortamiento significativo del intervalo QTc y una mejora en la relajación diastólica.

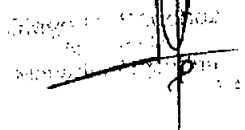
Estos efectos no dependen de cambios en la frecuencia cardíaca, la tensión arterial ni de la vasodilatación.

FARMACOCINETICA

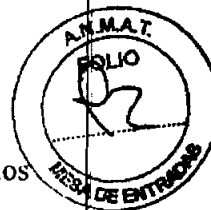
Ranolazina se metaboliza ampliamente en el intestino e hígado y su absorción resulta altamente variable. Por ejemplo, a una dosis de 1000 mg. dos veces al día, la media de C_{max} en estado de equilibrio fue 2.600 ng/ml, con el 95% en los límites de confianza de 400 y 6.100 ng/ml. La farmacocinética 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 1000 mg. dos veces al día, la C_{max} y el AUC_{0-t} 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 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 entre 2 y 5 horas. Tras la administración oral de ^{14}C - ranolazina como



SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA N° 18059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.



solución, el 73% de la dosis está sistémicamente disponible como ranolazina o los 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 Pgp, los inhibidores de la Pgp pueden aumentar la absorción de ranolazina

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

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 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 en estado de equilibrio con 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 ranolazina y exponen semividas aparentes que van de 6 a 22 horas.

Farmacodinamia

Efectos Hemodinámicos-

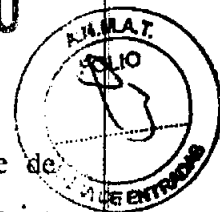
Los pacientes con angina crónica tratados con Ranexa en ensayos clínicos controlados presentaron cambios mínimos en la frecuencia cardíaca promedio (<2 lpm) y presión arterial sistólica (<3 mm/Hg). Se observaron resultados similares en subgrupos de pacientes con IC NYHA Clase I o II, diabetes o enfermedad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

[Faint signature and stamp]

[Signature]
SUSANA VAZQUEZ
FARMACIA MEN N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.



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 1000 mg. dos veces al día. La variable de los niveles en 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 1000 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 mseg. En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada, la relación entre el nivel en plasma de ranolazina y el QTc es mucho más pronunciada

La edad, peso, sexo, raza, frecuencia cardíaca, fallo cardíaco congestivo, diabetes e insuficiencia renal no alteraron la pendiente de la relación entre QTc y concentración de ranolazina. No se observaron efectos proarrítmicos en los monitoreos 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 pacientes tratados con Ranexa (80%) frente a placebo (87%), incluyendo taquicardia ventricular \geq a 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.

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.

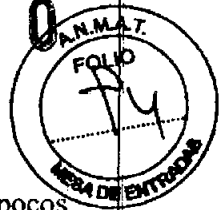
La dosis diaria máxima recomendada es de 1000 mg. dos veces al día.

CONTRAINDICACIONES

Está contraindicado:

- Con potentes inhibidores de la CPY3A (ej: ketoconazol, claritromicina, nelfinavir)-
- Con inductores de la CPY3A (ej: rifampina, fenobarbital)
- En pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa

SUSANA VAZQUEZ
FARMACEUTICA MN N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.



ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Puede ocurrir con ranolazina, la prolongación del intervalo QT. Se dispone de pocos datos con dosis elevadas, exposición alta, el uso con fármacos que prolongan el intervalo QT, o variantes del canal de potasio que provocan prolongación del intervalo QT

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.

Embarazo

Categoría C

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

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA M.N. N° 10059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACEUTICOS S.A.

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 insuficiencia hepática clínicamente significativa.

Se detectó un incremento del 30% de las concentraciones plasmáticas de ranolazina en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) y un 60% en pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh Clase B). Esto no resultó suficiente para explicar el aumento de 3 veces en la prolongación del intervalo QT observado en pacientes con insuficiencia hepática de leve a severa

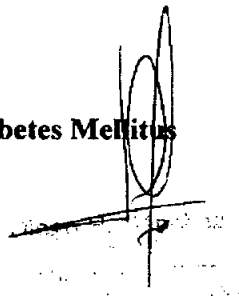
Uso en Pacientes con Insuficiencia Renal

En pacientes con varios grados de insuficiencia renal, los niveles plasmáticos de ranolazina aumentaron hasta el 50%. 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



SUSANA MARQUEZ
LABORATORIO MENARINI 70059
Directora Técnica
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIO FARMACEUTICO S.A.



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

Ranolazina se metaboliza primariamente por CYP3A y es un sustrato de P-glucoproteína (P-gp).

Inhibidores de la CYP3A

No utilizar Ranexa con potentes inhibidores de la CYP3A, incluyendo ketoconazol, itraconazol, claritromicina, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, indinavir, y saquinavir. Ketoconazol (200 mg dos veces al día) aumenta las concentraciones promedio en plasma de ranolazina en estado de equilibrio 3,2 veces

Limitar la dosis de Ranexa a 500mg dos veces al día en pacientes con inhibidores moderados de la CYP3A, incluyendo diltiazem, verapamil, aprepitant, eritromicina, fluconazol, y jugo de pomelo o productos que contengan pomelo. Diltiazem (180-360 mg diarios) y verapamilo (120 mg tres veces al día) aumentan las concentraciones en plasma en estado de equilibrio de ranolazina cerca de 2 veces

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

Inhibidores de la Pgp

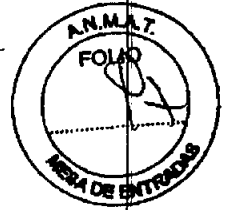
Disminuir la titulación de Ranexa en base a la respuesta clínica en pacientes tratados en forma concomitante con inhibidores de la Pgp, tales como ciclosporina

Inductores de la CYP3A y la Pgp

Evite la coadministración de Ranexa con los inductores de la CYP3A tales como rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina, y St. John's wort (especies de hipérico). Rifampicina (600 mg una vez al día) disminuye la concentración en plasma de ranolazina (1000 mg, dos veces al día) en aproximadamente

[Faint stamp and signature]

[Signature]
 SUSANA VAZQUEZ
 FARMACÉUTICA MN N° 10059
 Directora Técnica
 MENARINI ARGENTINA
 LABORATORIO FARMACEUTICOS S.A.



el 95% por inducción de la CYP3A y, probablemente la Pgp.

Inhibidores de la CYP2D6

El inhibidor potente de la CYP2D6, paroxetina (20 mg una vez al día), aumenta las concentraciones de ranolazina 1,2 veces. No se requiere un ajuste de la dosis de Ranexa en pacientes tratados con inhibidores de la CYP2D6

Digoxina (0,125 mg) no altera los niveles de ranolazina en forma significativa

REACCIONES ADVERSAS

En ensayos clínicos controlados en pacientes con angina, las reacciones adversas emergentes del tratamiento más frecuentemente reportadas (>4% y más comunes con Ranexa que con placebo) fueron vértigo (6,2%), dolor de cabeza (5,5%), constipación (4,5%) y náuseas (4,4%). El vértigo puede estar relacionado con la dosis. En estudios de tratamiento a largo plazo, de rótulo abierto, se observó un perfil similar de reacción adversa

Las siguientes reacciones adversas adicionales, ocurrieron con una incidencia del 0,5 a 2,0% en pacientes tratados con Ranexa y resultaron más frecuentes que la incidencia observada en pacientes tratados con placebo

Trastornos Cardíacos: bradicardia, palpitaciones.

Trastornos Laberínticos y Auditivos: tinitus, vértigo

Trastornos Gastrointestinales: dolor abdominal, sequedad de boca, vómitos

Trastornos Generales y Eventos Adversos en el Sitio de la Administración: edema periférico

Trastornos Mediastínicos, Torácicos, Respiratorio: disnea

Trastornos Vasculares: hipotensión, hipotensión ortostática

Otras (<0,5%) aunque reacciones adversas médicas y potencialmente importantes observadas más frecuentemente con Ranexa que con el tratamiento con placebo en todos los estudios controlados fueron: angioedema, insuficiencia renal, eosinofilia, visión borrosa, estado confusional, hematuria, hipoestesia, parestesia, temblor, fibrosis pulmonar, trombocitopenia, leucopenia y pancitopenia

Un amplio ensayo clínico en pacientes con síndrome coronario agudo no resultó exitoso al demostrar un beneficio con Ranexa aunque no se reportó un efecto proarrítmico

Diego
 Director
 Menarini Argentina S.A.

SUSANA VAZQUEZ
 FARMACÉUTICA MN N° 10059
 Menarini Argentina
 Laboratorios Farmacéuticos S.A.



aparente en estos pacientes de alto riesgo.

Anormalidades de Laboratorio

Ranexa produce pequeñas reducciones en la hemoglobina A1c. Ranexa produce elevaciones de la creatinina sérica de 0,1mg/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 resulta 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 por ranolazina o uno de sus metabolitos

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

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: Susana B. Vázquez, farmacéutica.

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

Fecha de la última revisión: 11/2008

[Firma manuscrita]

SUSANA VAZQUEZ
FARMACÉUTICA N° 10059
DIRECTORA TÉCNICA
MENARINI ARGENTINA
LABORATORIOS FARMACÉUTICOS S.A.