



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

RESOLUCIÓN N°

3941

BUENOS AIRES, 08 JUL 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-015735-09-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT),
y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones IVAX ARGENTINA S.A. 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.

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. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

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



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

DISPOSICIÓN Nº

3941

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.

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 Decreto 425/10.

Por ello;



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

DISPOSICIÓN N°

3941

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 LOSILAR y nombre/s genérico/s RANOLAZINE, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1 , por IVAX ARGENTINA 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 - 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 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



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

DISPOSICIÓN N° 3941

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

ARTICULO 7° - 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 N°:1-0047-0000-015735-09-1

DISPOSICIÓN N°:

3941

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS De la ESPECIALIDAD

MEDICINAL inscrita en el REM mediante DISPOSICIÓN ANMAT N°:

3941

Nombre comercial: LOSILAR.

Nombre/s genérico/s: RANOLAZINE.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: J. J. CASTELLI 6701, MUNRO, VICENTE LÓPEZ, PROV. DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA.

Nombre Comercial: LOSILAR

Clasificación ATC: C01EB18.

Indicación/es autorizada/s : RANOLAZINE ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ANGINA DE PECHO CRÓNICA. COMO RANOLAZINE PROLONGA EL INTERVALO QT SE DEBE RESERVAR SU EMPLEO PARA PACIENTES QUE NO HAN LOGRADO UNA RESPUESTA ADECUADA CON OTROS FARMACOS ANTIANGINOSOS. RANOLAZINE DEBIERA SER UTILIZADO EN COMBINACION CON AMLODIPINA BETA BLOQUEANTES O NITRITOS EL EFECTO DE RANOLAZINE SOBRE LA



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

3941

FRECUENCIA DE LA ANGINA DE PECHO Y LA TOLERANCIA AL EJERCICIO
PARECE SER DE MENOR MAGNITUD EN MUJERES QUE EN HOMBRES.

Concentración/es: 500 MG de RANOLAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: RANOLAZINA 500 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3.5
MG, AMARILLO OCASO (LACA ALUMINICA) 0.025 MG, KOLLIDON SR 133.5 MG,
OPADRY II WHITE (85F28751) 20.975 MG, KOLLICOAT SR 30D 186.7 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVC / PVDC O PVC /ACLAR.

Presentación: POR 28 56 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO
HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 28 56 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS
ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA.

Nombre Comercial: LOSILAR

Clasificación ATC: C01EB18 .



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

3941

Indicación/es autorizada/s : RANOLAZINE ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ANGINA DE PECHO CRÓNICA. COMO RANOLAZINE PROLONGA EL INTERVALO QT SE DEBE RESERVAR SU EMPLEO PARA PACIENTES QUE NO HAN LOGRADO UNA RESPUESTA ADECUADA CON OTROS FARMACOS ANTIANGINOSOS. RANOLAZINE DEBIERA SER UTILIZADO EN COMBINACION CON AMLODIPINA, BETA BLOQUEANTES O NITRITOS EL EFECTO DE RANOLAZINE SOBRE LA FRECUENCIA DE LA ANGINA DE PECHO Y LA TOLERANCIA AL EJERCICIO PARECE SER DE MENOR MAGNITUD EN MUJERES QUE EN HOMBRES.

Concentración/es: 1000 MG de RANOLAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: RANOLAZINA 1000 MG.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 7 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 14 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.55 MG, KOLLIDON SR 267 MG, OPADRY II WHITE (85F28751) 41.45 MG, KOLLICOAT SR 30D 373.40 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVC / PVDC O PVC /ACLAR

Presentación: POR 28 56 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 28 56 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.



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

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

DISPOSICIÓN N°:

3941

DR. CARLOS CHALE
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°

3941

DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

IVAX



PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 28 Comprimidos recubiertos
de liberación prolongada (*)

LOSILAR RANOLAZINE

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada 1000 mg.
VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

<u>Ranolazine</u>	1000,00 mg
Kollicoat SR 30D	373,40 mg
Kollidon SR	267,00 mg
Dioxido de silicio coloidal	7,00 mg
Estearato de Magnesio	14,00 mg
Opadry II White 85F 28751	41,45 mg
Oxido de Hierro amarillo	0,55 mg

Posología: Ver prospecto interior.-

LoteN°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 - Capital Federal.

Elaborado en:

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.-


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX



PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 500 Comprimidos recubiertos
de liberación prolongada (*)

3941

LOSILAR RANOLAZINE

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada 1000 mg.
VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Ranolazine	1000,00 mg
Kollicoat SR 30D	373,40 mg
Kollidon SR	267,00 mg
Dioxido de silicio coloidal	7,00 mg
Estearato de Magnesio	14,00 mg
Opadry II White 85F 28751	11,45 mg
Oxido de Hierro amarillo	0,55 mg

Posología: Ver prospecto interno

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

USO EXCLUSIVO FARMACIA

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°

IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 - Capital Federal.

Elaborado en:

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.-


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX



PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 28 Comprimidos recubiertos
de liberación prolongada (*)

LOSILAR RANOLAZINE

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada 500 mg.
VENTA BAJO RECETA

FORMULA:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

<u>Ranolazine</u>	500,00 mg
Kollicoat SR 30D	186,70 mg
Kollidon SR	133,50 mg
Dioxido de silicio coloidal	3,50 mg
Estearato de Magnesio	7,00 mg
Opadry II White 85F 28751	20,975 mg
Laca aluminica amarillo ocaso al 40%	0,025 mg

Posología: Ver prospecto interior.-

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 - Capital Federal.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 56 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.-

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

PROYECTO DE ROTULO Y/O ETIQUETA

Industria Argentina

Contenido: 500 Comprimidos recubiertos
de liberación prolongada (*)

3941

**LOSILAR
RANOLAZINE**Comprimidos recubiertos de liberación prolongada 500 mg.
VENTA BAJO RECETA**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Ranolazine	500,00 mg
Kollicoat SR 30D	186,70 mg
Kollidon SR	133,50 mg
Dioxido de silicio coloidal	3,50 mg
Estearato de Magnesio	7,00 mg
Opadry II White 85F 28751	20,975 mg
Laca aluminica amarillo ocase al 40%	0,025 mg

Posología: Ver prospecto interior

Lote N°:

Serie N°:

Vencimiento:

Modo de conservación: Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°.....

IVAX Argentina S.A. – Suipacha 1111 - Capital Federal.

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

(*) Este proyecto de rótulo y/o etiqueta será aplicable a los envases conteniendo 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada.-



IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica



IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

PROYECTO DE PROSPECTO

"LOSILAR"
RANOLAZINE

Comprimidos recubiertos de liberación prolongada

3941

Industria Argentina

VENTA BAJO RECETA

FORMULA

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

	Losilar (500 mg)	Losilar (1000 mg)
Ranolazine	500,00 mg	1000,00 mg
Kollicoat SR 30D	186,70 mg	373,40 mg
Kollidon SR	133,50 mg	267,00 mg
Dioxido de silicio coloidal	3,50 mg	7,00 mg
Estearato de Magnesio	7,00 mg	14,00 mg
Opadry II White 85F 28751	20,975 mg	41,45 mg
Laca aluminica amarillo ocaso al 40%	0,025 mg	-----
Oxido de Hierro amarillo	-----	0,55 mg

INDICACIONES

Ranolazine está indicado en el tratamiento de angina de pecho crónica.

Como Ranolazine prolonga el intervalo QT se debe reservar su empleo para pacientes que no han logrado una respuesta adecuada con otros fármacos antianginosos. Ranolazine debiera ser utilizado en combinación con amlodipina, betabloqueantes o nitritos. El efecto de Ranolazine sobre la frecuencia de la angina de pecho y la tolerancia al ejercicio parece ser de menor magnitud en mujeres que en hombres.

CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES**Mecanismo de acción.**

El mecanismo de acción de Ranolazine no se ha dilucidado totalmente. Ranolazine tiene efectos antianginosos y antiisquémicos en el miocardio, que no dependen de la disminución de la frecuencia cardíaca o la presión arterial ni de la modificación del doble producto durante el ejercicio. Si bien Ranolazine puede inhibir el flujo celular tardío de sodio (I_{Na}), la relación de esta inhibición con la evolución de los síntomas de la angina de pecho es incierta. La prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma de superficie producida por Ranolazine es el resultado de la inhibición del flujo celular de potasio (I_{Kr}), lo que prolonga el potencial de acción ventricular.

Farmacocinética

Ranolazine se metaboliza ampliamente en el intestino e hígado y su absorción es variable. Por ejemplo, en una dosis de 1000 mg dos veces por día la concentración plasmática máxima (C_{max}) en el estado estable es de 2569 ng/mL con el 95% de los valores de C_{max} entre 420 y 6080 ng/mL. La farmacocinética de los enantiómeros (+)R y (-)S de Ranolazine es similar en los voluntarios sanos. La vida media terminal aparente de Ranolazine es de 7 horas. El estado estable se alcanza generalmente a los 3 días de la administración de dosis repetidas. En estado estable y con un rango de dosis de 500 a 1000 mg dos veces por día, la C_{max} y el área bajo la curva (AUC_{0-t}) de Ranolazine se incrementan ligeramente más que proporcionalmente (2,2 y 2,4 veces, respectivamente) en relación a la dosis. Después de la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas de Ranolazine se alcanzan entre 2 y 5 horas. Después de la administración oral de una solución de ^{14}C -Ranolazine, el 73% de la dosis está disponible sistémicamente como Ranolazine o metabolitos. Como Ranolazine es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp), los inhibidores de la P-gp pueden aumentar la absorción de Ranolazine. Los alimentos no tienen un efecto importante en la C_{max} y el AUC_{0-t} de Ranolazine, por lo que el fármaco puede tomarse con o sin alimentos. Dentro del rango de concentraciones de 0,25 a 10 $\mu g/mL$, Ranolazine está ligado a las proteínas plasmáticas humanas en un 62%, aproximadamente. Después de una única dosis oral de Ranolazine en solución, aproximadamente el 75% de la dosis se excreta por orina y el 25% por heces. Ranolazine se metaboliza rápida y ampliamente en el hígado e intestino, y menos del 5% se excreta sin cambios por orina y heces. Después de administrar dosis de 500 mg a 1.500 mg dos veces por día hasta un estado estable, los cuatro metabolitos más abundantes en plasma tienen valores de AUC que van aproximadamente del 5 al 33% de

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
 Farmacóloga
 Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
 Gerente General
 Apoderado

TEVA
 Miembro del Grupo Teva

Ranolazine, y tienen vidas medias aparentes de entre 6 y 22 horas. Ranolazine es metabolizado principalmente por CYP3A y en menor medida por CYP2D6.

Poblaciones especiales.

Tanto en pacientes como en voluntarios sanos no se ha observado un efecto clínicamente considerable de la farmacocinética de Ranolazine en relación con la edad o el género. La farmacocinética de Ranolazine no se ha investigado en pacientes menores de 18 años.

Insuficiencia renal

En un estudio de farmacocinética en pacientes con diferentes grados de insuficiencia renal, los niveles plasmáticos de Ranolazine aumentaron alrededor del 50%. La farmacocinética de Ranolazine en pacientes sometidos a diálisis no ha sido evaluada. En seis sujetos con insuficiencia renal severa que recibieron Ranolazine 500 mg dos veces por día, se observó un aumento de la presión arterial diastólica media de aproximadamente de 10 a 15 mm Hg.

Insuficiencia hepática

Se estudió la disposición de Ranolazine administrado a razón de 500 mg dos veces por día en 16 sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada y 16 voluntarios sanos. Las concentraciones plasmáticas de Ranolazine aumentaron en los sujetos con deficiencia hepática leve (Child-Pugh Clase A) y moderada (Child-Pugh Clase B) con un factor de 1,3 y 1,6 respectivamente, en relación con los voluntarios sanos. En el mismo estudio, los pacientes con deficiencia hepática leve y moderada tuvieron incrementos del intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca (QTc) que fueron mayores a los de sujetos normales con el mismo nivel plasmático de Ranolazine.

Insuficiencia cardíaca congestiva

La presencia de insuficiencia cardíaca congestiva Clase I a IV de New York Heart Association (NYHA) no influye significativamente sobre la farmacocinética de Ranolazine. Ranolazine tuvo efectos mínimos sobre la frecuencia cardíaca y la presión arterial en pacientes con angina de pecho e insuficiencia cardíaca congestiva.

Diabetes mellitus

La evaluación de la farmacocinética de Ranolazine en pacientes con angina de pecho y diabetes mellitus no resultó diferente a la observada en sujetos sanos.

Interacciones farmacológicas

Efectos de otras drogas sobre Ranolazine:

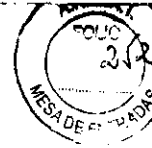
Estudios en voluntarios sanos confirman que Ranolazine es metabolizado principalmente por el citocromo CYP3A. En dosis de 1000 mg dos veces por día, los niveles plasmáticos de Ranolazine se incrementan 3,2 veces cuando se coadministra ketoconazol en dosis de 200 mg dos veces por día debido al potente efecto inhibitorio del ketoconazol sobre el CYP3A. En dosis de 1000 mg dos veces por día, los niveles plasmáticos de Ranolazine se incrementan aproximadamente 1,8 a 2,3 veces por efecto de la administración concurrente de diltiazem, un moderadamente potente inhibidor del CYP3A en las dosis de 180 a 360 mg/día, respectivamente. En dosis de 750 mg dos veces por día, los niveles plasmáticos de Ranolazine se incrementan alrededor de 2 veces por efecto del inhibidor del CYP3A y P-gp verapamil administrado a razón de 120 mg tres veces por día. Ketoconazol, diltiazem, verapamil y otros inhibidores potentes o moderadamente potentes del CYP3A no deben coadministrarse conjuntamente con Ranolazine (véase ADVERTENCIAS). Los inhibidores menos potentes del CYP3A como simvastatin (20 mg una vez por día) y cimetidina (400 mg tres veces por día) no aumentaron la exposición a Ranolazine en voluntarios sanos.

Rifampicina (600 mg una vez por día) disminuye la concentración plasmática de Ranolazine (1000 mg dos veces por día) en aproximadamente un 95% debido a la inducción del CYP3A y probablemente de la P-gp. La coadministración de Ranolazine y rifampicina debe evitarse. Aunque no se han realizado estudios de interacción farmacológica con otros inductores del CYP3A (por ejemplo, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina), se puede esperar una reducción de la concentración plasmática de Ranolazine a niveles subterapéuticos y por lo tanto no deben administrarse junto con Ranolazine (véase PRECAUCIONES).

Los estudios in vitro indican que Ranolazine es un sustrato de la P-gp. Debe observarse precaución al coadministrar Ranolazine e inhibidores de la P-gp como ritonavir y ciclosporina (véase PRECAUCIONES). Paroxetina, un potente inhibidor del citocromo CYP2D6 en dosis de 20 mg una vez por día, aumentó las concentraciones de Ranolazine 1,2 veces en voluntarios sanos recibiendo una dosis de 1000 mg dos veces por día de este fármaco. No se necesita ajuste de dosis de Ranolazine cuando se coadministra con fármacos que inhiben el CYP2D6.

Las concentraciones plasmáticas de Ranolazine no se alteran significativamente con la administración concomitante de digoxina en dosis de 0,125 mg una vez por día.

IVAX



3941

Efectos de Ranolazine sobre otras drogas:

Los estudios indican que Ranolazine y su metabolito O-demetilado son inhibidores del CYP3A y CYP2D6. No se conoce que Ranolazine y sus metabolitos inhiban el metabolismo de sustratos para CYP1A2, 2C9, 2C19 o 2E1 en microsomas hepáticos humanos, lo que sugiere que es improbable que Ranolazine altere la farmacocinética de fármacos metabolizados por estas enzimas.

Los niveles plasmáticos de simvastatin, un sustrato del CYP3A, y de su metabolito activo, se incrementan aproximadamente 2 veces en sujetos sanos que reciben simvastatin 80 mg una vez por día y Ranolazine 1000 mg dos veces por día (véase DOSIS Y ADMINISTRACIÓN).

La farmacocinética de diltiazem no es afectada por Ranolazine en voluntarios sanos que reciben diltiazem 60 mg tres veces por día y Ranolazine 1000 mg dos veces por día.

Los efectos inhibitorios de Ranolazine sobre el CYP2D6 han sido evaluados en metabolizadores amplios de dextrometorfano. El estudio mostró que Ranolazine y/o sus metabolitos inhiben parcialmente el CYP2D6. El uso concomitante de Ranolazine con otros fármacos metabolizados por el CYP2D6, como los antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos, no se ha estudiado formalmente, pero pueden ser requeridas dosis menores que las usualmente prescritas de otras drogas en presencia de Ranolazine (véase PRECAUCIONES).

Los estudios in vitro sugieren que Ranolazine es un inhibidor de la P-gp. Las concentraciones de digoxina aumentan 1,5 veces en voluntarios sanos que reciben Ranolazine 1000 mg dos veces por día y digoxina 0,125 mg una vez por día. En base a ello, la dosis de digoxina puede tener que ser ajustada cuando se administra junto con Ranolazine (véase PRECAUCIONES y POSOLOGIA /MODO DE ADMINISTRACIÓN).

Efectos hemodinámicos

Se observaron cambios mínimos en la frecuencia cardíaca media (< 2 lpm) y la presión arterial sistólica (< 3 mm Hg) en pacientes con angina de pecho crónica tratada con Ranolazine en estudios controlados. Se observaron resultados similares en subgrupos de pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva NYHA Clase I o II, diabetes o enfermedades con reactividad de la vías aéreas y en pacientes ancianos. En seis sujetos con insuficiencia renal grave que recibían Ranolazine 500 mg dos veces por día, la presión arterial diastólica media aumentó aproximadamente de 10 a 15 mm Hg.

Efectos electrocardiográficos

Prolongación del intervalo de QTc relacionados con la dosis y la concentración plasmática (véase ADVERTENCIAS), reducciones en la amplitud de onda T, y en algunos casos ondas T dentadas, han sido observadas en pacientes tratados con Ranolazine. Se cree que estos efectos se deben a Ranolazine y no a sus metabolitos. La relación entre el cambio en el QTc y las concentraciones plasmáticas de Ranolazine es lineal, con una pendiente de alrededor de 2,6 mseg/1000 ng/mL de Ranolazine. Los niveles sanguíneos variables obtenidos después de una dosis particular de Ranolazine producen un amplio rango de efectos sobre el QTc. El cambio promedio en el QTc es de aproximadamente 6 mseg para el T_{max} alcanzado después de una dosis repetida de 1000 mg dos veces por día, pero la prolongación del QTc es de por lo menos 15 mseg en el 5% de la población con las concentraciones plasmáticas más elevadas. En sujetos con insuficiencia hepática leve o moderada, la relación entre el nivel plasmático de Ranolazine y el intervalo QTc es mucho más pronunciada (véase ADVERTENCIAS y CONTRAINDICACIONES). La insuficiencia cardíaca congestiva, diabetes, insuficiencia renal y el género no alteran la pendiente de la relación QTc-concentración de Ranolazine.

POSOLOGIA /MODO DE ADMINISTRACIÓN

La dosis inicial de Ranolazine es de 500 mg dos veces por día, y puede aumentarse a 1000 mg dos veces por día según sea necesario y dependiendo de los síntomas clínicos. La máxima dosis diaria recomendada de Ranolazine es de 1000 mg dos veces por día.

Debe obtenerse un electrocardiograma basal y efectuarse electrocardiogramas de seguimiento para evaluar los efectos sobre el intervalo de QT durante el tratamiento. Debe evitarse el uso de fármacos que prolonguen el intervalo QT y fármacos que aumenten las concentraciones plasmáticas de Ranolazine (véase CONTRAINDICACIONES, ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES, Interacciones farmacológicas).

La dosis de simvastatin y digoxina y de otros sustratos de P-gp, pueden tener que ser reducidas cuando se administren junto con Ranolazine. Generalmente no son necesarios ajustes de la dosis de Ranolazine debido a la edad o el género, o en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva o diabetes mellitus.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA CALOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A..
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX



3369

El uso concomitante de Ranolazine con otros medicamentos cardiovasculares comunmente administrados (amiodipina, betabloqueantes, nitratos, agentes antihipertensivos) es usualmente bien tolerada.

Si se olvidara una dosis de Ranolazine, deberá tomarse la dosis recetada en el siguiente horario programado sin duplicar dicha dosis. Ranolazine se puede tomar junto con las comidas o alejado de ellas. Los comprimidos deben tragarse enteros y no deben ser triturados, partidos o masticados.

CONTRAINDICACIONES

Ranolazine está contraindicado en:

Pacientes con prolongación preexistente del intervalo electrocardiográfico QT.

Pacientes con deficiencia hepática (Child-Pugh Clases A [leve], B [moderada] o C [grave]) (véase CARACTERISTICAS FARMACOLOGICAS/PROPIEDADES, insuficiencia hepática y efectos electrocardiográficos)

Pacientes que reciben fármacos que prolongan el intervalo electrocardiográfico QT.

Pacientes que reciben inhibidores de CYP3A potentes y moderadamente potentes, incluyendo diltiazem, verapamil y ketoconazol.

Embarazo, lactancia, niños.

ADVERTENCIAS

Prolongación del intervalo QT.

Se ha demostrado que Ranolazine prolonga el intervalo QTc en relación con la dosis. Aunque se desconoce la importancia clínica de la prolongación del intervalo QTc producida por Ranolazine, otros fármacos con este potencial han sido relacionados con arritmias tipo torsades de pointes y muerte súbita.

El cambio promedio en el QTc es de aproximadamente 6 mseg para el Tmax alcanzado después de una dosis repetida de 1000 mg dos veces por día, pero la prolongación de QTc es de por lo menos 15 mseg en el 5% de la población con las concentraciones plasmáticas más elevadas.

La edad, peso, género, raza, frecuencia cardíaca, insuficiencia cardíaca congestiva NYHA Clase I a IV y diabetes, no tienen un efecto considerable sobre la relación entre el nivel plasmático de Ranolazine y el incremento del intervalo QTc. La relación entre los niveles de Ranolazine y el QTc permanece lineal en un rango de concentración hasta 4 veces superior a las concentraciones producidas por 1000 mg dos veces por día, y no se ve afectado por cambios en la frecuencia cardíaca.

No debieran usarse dosis de Ranolazine superiores a 1000 mg dos veces por día.

No hay estudios disponibles que hayan examinado los efectos de Ranolazine en pacientes con prolongación del QT preexistente o que reciban otros fármacos que prolonguen QT. Debido a los posibles efectos aditivos sobre el intervalo QT, debe evitarse el uso de Ranolazine en pacientes con prolongación del QT previamente conocida (incluyendo síndrome del QT prolongado congénito, hipokalemia no corregida), historia conocida de taquicardia ventricular y en pacientes que reciben fármacos que prolongan el intervalo de QTc, como los antiarrítmicos Clase Ia (por ej., quinidina) y Clase III (por ej., dofetilida, sotalol) y algunos antipsicóticos (por ej., tioridazina, ziprasidona).

Debido a que el efecto de prolongación del QTc aumenta aproximadamente 3 veces en pacientes con disfunción hepática, Ranolazine está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática leve, moderada y grave (véase Poblaciones especiales e Insuficiencia hepática).

Ranolazine es metabolizado principalmente por el CYP3A. El uso de Ranolazine con inhibidores potentes y moderadamente potentes del CYP3A debe evitarse porque la administración concomitante aumentará los niveles plasmáticos de Ranolazine y la prolongación del intervalo QTc. Estos inhibidores incluyen ketoconazol y otros antifúngicos azoles, diltiazem, verapamil, antibióticos macrólidos, inhibidores de proteasa VIH y jugo de pomelo o productos que contengan pomelo.

Tumores

Un estudio publicado muestra que Ranolazine promovió la formación de tumores y la progresión a la malignidad cuando se administró a ratones transgénicos APC (min/+) en una dosis de 30 mg/kg dos veces por día. La importancia clínica de este hallazgo no está determinada (véase PRECAUCIONES, carcinógenesis, mutagénesis, deficiencia de la fertilidad).

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacóloga
Directora Técnica

Wex
IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

PRECAUCIONES

La coadministración de Ranolazine y digoxina aumenta las concentraciones plasmáticas de digoxina aproximadamente 1,5 veces, por lo que en estas circunstancias la dosis de digoxina puede tener que ser reducida. La dosis de otros sustratos de P-gp también puede tener que ser reducida cuando se administren junto con Ranolazine.

Ranolazine puede inhibir la actividad de CYP2D6 y por lo tanto el metabolismo de fármacos que son metabolizados principalmente por esta enzima (por ej., antidepresivos tricíclicos y algunos antipsicóticos) puede reducirse y la exposición a estos fármacos incrementarse. La dosis de dichos fármacos debe reducirse cuando se administren junto con Ranolazine.

Los estudios in vitro indican que Ranolazine es un sustrato de P-gp. Debe observarse precaución al coadministrar Ranolazine e inhibidores de P-gp como ritonavir y ciclosporina.

Ranolazine es metabolizado principalmente por el CYP3A y es un sustrato de P-gp. La administración conjunta de Ranolazine y un inductor del metabolismo CYP3A y P-gp (por ej., rifampicina y compuestos estructuralmente relacionados como rifabutina y rifapetina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina y hierba de San Juan) debieran ser evitados (véase Interacciones farmacológicas).

Uso en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva. No se requiere un ajuste de la dosis de Ranolazine en pacientes con insuficiencia cardíaca congestiva NYHA Clase I a IV (véase CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS/PROPIEDADES).

Uso en pacientes con Diabetes Mellitus

No se requiere un ajuste de la dosis de Ranolazine en pacientes con diabetes mellitus (véase CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS /PROPIEDADES).

Uso en pacientes con insuficiencia renal severa

Ranolazine aumenta la presión arterial en alrededor de 15 mm Hg en pacientes con insuficiencia renal grave. La presión arterial debe controlarse regularmente después del inicio del tratamiento con Ranolazine en dichos pacientes.

Parámetros de laboratorio

Se han observado elevaciones promedio de la creatinina en suero del orden de 0,1 mg/dL en pacientes con angina de pecho tratados con Ranolazine. En pacientes con insuficiencia renal, el porcentaje de incremento de la creatinina en comparación con los valores pretratamiento fue de la misma magnitud que en pacientes con angina de pecho. No se observó un incremento del nitrógeno ureico. Estas elevaciones tienen un inicio rápido, no muestran señales de progresión durante el tratamiento a largo plazo y son reversibles después de la discontinuación de Ranolazine. Los resultados de un estudio especial de función renal en voluntarios sanos que recibían Ranolazine 1000 mg dos veces por día, demostró que el índice de filtrado glomerular no se vio afectado. La elevación de los niveles de creatinina probablemente se deban a un bloqueo de la secreción tubular de creatinina provocado por Ranolazine o uno de sus metabolitos. Los resultados del análisis de orina no fueron afectados por Ranolazine.

Rara vez se observó eosinofilia transitoria en personas que reciben Ranolazine. En estudios controlados se observaron pequeñas disminuciones promedio en el hematocrito (1,2%) con Ranolazine. No obstante, no hubo evidencias de pérdida de sangre oculta en materia fecal.

Los pacientes deben informar a su médico sobre cualquier antecedente personal o familiar de prolongación del intervalo electrocardiográfico QTc, síndrome de QT prolongado congénito o patologías proarrítmicas como hipokalemia. El paciente debe informar al médico sobre cualquier otro medicamento que tome junto con Ranolazine, incluyendo medicamentos de venta libre.

El paciente debe ponerse en contacto con el médico si experimenta palpitaciones o desmayos mientras toma Ranolazine. El enfermo debe ser advertido que Ranolazine puede causar mareos; por lo tanto, los pacientes deben saber cómo reaccionan a este fármaco antes de conducir un automóvil, manejar una máquina o participar en actividades que requieran alerta mental o coordinación. Se debe advertir al paciente que evite tomar jugo de pomelo o productos con pomelo mientras se encuentren bajo tratamiento con Ranolazine. Se debe advertir al paciente que Ranolazine no debe ser utilizado con el propósito de aliviar un episodio agudo de angina de pecho.

Interacciones farmacocinéticas: Efectos de otras drogas sobre Ranolazine

Ketoconazol: Como inhibidor potente del CYP3A, ketoconazol (200 mg dos veces por día) aumenta 3,2 veces las concentraciones plasmáticas promedio de Ranolazine en estado estable. Ranolazine no debiera usarse durante el tratamiento con ketoconazol (véase CONTRAINDICACIONES).

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLIMBO
Farmacóloga
Directora Técnica

Wex
IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

IVAX



3941

Diltiazem: Como inhibidor moderado de CYP3A, diltiazem (180 a 360 mg diarios) causa aumentos dependientes de la dosis en las concentraciones promedio de Ranolazine en estado estable en alrededor de 1,8 a 2,3 veces.

Verapamil: Verapamil 120 mg tres veces por día aumenta alrededor de 2 veces las concentraciones plasmáticas de Ranolazine en estado estable.

Cimetidina: La coadministración de cimetidina no aumenta las concentraciones plasmáticas de Ranolazine. No se requiere ajuste de dosis de Ranolazine en pacientes tratados con cimetidina.

Rifampicina: Administrada 600 mg una vez por día, disminuye la concentración plasmática de Ranolazine en aproximadamente un 95%. La coadministración de Ranolazine y rifampicina debe ser evitada.

Digoxina: La coadministración de digoxina no aumenta las concentraciones plasmáticas de Ranolazine. No se requiere ajuste de dosis de Ranolazine en pacientes tratados con digoxina.

Paroxetina: Paroxetina, un potente inhibidor de CYP2D6, aumenta 1,2 veces las concentraciones plasmáticas promedio de Ranolazine en estado estable. No se requiere ajuste de dosis de Ranolazine en pacientes tratados con paroxetina u otros inhibidores de CYP2D6.

Interacciones farmacocinéticas: Efectos de Ranolazine sobre otras drogas

Digoxina: Como resultado de la interacción a nivel de la P-gp, la administración conjunta de Ranolazine y digoxina resulta en una elevación de las concentraciones plasmáticas de digoxina en 1,5 veces. En base a ello, la dosis de digoxina puede tener que ser ajustada cuando se administra junto con Ranolazine.

Simvastatin: La administración conjunta de Ranolazine y simvastatin resulta en un aumento de 2 veces en la concentración plasmática de simvastatin y su metabolito activo.

Warfarina: Ranolazine no tiene un efecto considerable en la farmacocinética de (+)R y (-)S warfarina.

Interacciones farmacológicas/pruebas de laboratorio

No se ha encontrado que Ranolazine interfiera con alguna prueba de laboratorio.

Carcinogénesis, mutagénesis, deficiencia de la fertilidad

Ranolazine no demostró potencial mutagénico en los siguientes ensayos: Ensayo Ames de mutación bacteriana, ensayo *Saccharomyces* para conversión mitótica del gen, ensayo de aberraciones cromosómicas en células ováricas de hámsters chinos (CHO), ensayo de mutación del gen CHO/HGPRT de los mamíferos y ensayos de micronúcleo de la médula ósea de ratones y ratas.

No hubo evidencias de potencial carcinogénico en 21 de los 24 estudios en ratones y ratas. Las dosis orales más elevadas usadas en estudios de carcinogenicidad fueron de 150 mg/kg/día durante 21 meses en ratas (900 mg/m²/día) y 50 mg/kg/día durante 24 meses en ratones (150 mg/m²/día). Las dosis son equivalentes a 0,8 y 0,1 veces, respectivamente, la dosis máxima recomendada en humanos (MRHD) de 2 gramos sobre la base de mg/m² y representan la dosis máxima tolerada en estas especies.

No hay estudios adecuados que evalúen el efecto de la Ranolazine sobre la fertilidad o la capacidad reproductiva.

Embarazo

Embarazo Categoría C de Food and Drug Administration (FDA): Los estudios de reproducción en animales han mostrado efectos adversos de Ranolazine sobre las crías. No hay estudios adecuados y controlados en mujeres embarazadas que evalúen el efecto de Ranolazine sobre el feto en desarrollo. Ranolazine debe usarse durante el embarazo sólo cuando el beneficio potencial para el paciente justifica el riesgo potencial al feto.

Lactancia

Se desconoce si Ranolazine se excreta a través de la leche materna. Como muchos fármacos se excretan a través de la leche materna y debido al potencial de reacciones adversas graves de Ranolazine en lactantes, se debe decidir la discontinuación de la lactancia antes de iniciar el tratamiento con Ranolazine tomando en cuenta la importancia del fármaco para la madre.

Uso pediátrico

La seguridad y efectividad de Ranolazine en pacientes pediátricos no se ha establecido.

Uso en geriatría

No se han observado diferencias en la eficacia de Ranolazine entre los pacientes de distintas edades, así como tampoco diferencias en la seguridad de uso en pacientes de 65 años o mayores comparados con pacientes más jóvenes. Sin embargo, los pacientes de 75 años o mayores que recibieron Ranolazine tuvieron una mayor frecuencia de eventos adversos.

IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica

IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva

eventos adversos graves y discontinuación del fármaco por eventos adversos, en comparación con el placebo. La selección de la dosis para un paciente anciano debe ser cautelosa. Por lo general se comienza con el rango menor de dosis en consideración a una mayor frecuencia en la disminución de la función hepática, renal o cardíaca y la presencia de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

EFFECTOS ADVERSOS

En ensayos clínicos controlados en pacientes con angina de pecho, los eventos adversos derivados del tratamiento más frecuentemente reportados (>4%) y que ocurrieron con mayor frecuencia con Ranolazine que con el placebo fueron: mareos (6,2%), cefaleas (5,5%), constipación (4,5%) y náuseas (4,4%). En estudios abiertos de tratamiento a largo plazo, se observó un similar perfil de eventos adversos en pacientes tratados con Ranolazine.

En estudios controlados en pacientes con angina de pecho, alrededor del 6% de los pacientes tratados con Ranolazine discontinuaron el tratamiento debido a un evento adverso en comparación con alrededor de un 3% de los pacientes que recibían placebo. Los eventos adversos que más comúnmente condujeron a la discontinuación más frecuentemente con Ranolazine que con placebo fueron: mareos (1,3% versus 0,1%), náuseas (1% versus 0%), astenia, constipación y cefaleas (cada uno alrededor de 0,5% versus 0%).

Se han observado elevaciones menores y reversibles en los niveles de creatinina en suero y el nitrógeno ureico en estudios clínicos con Ranolazine. Estas elevaciones se observaron sin evidencias de toxicidad renal (véase PRECAUCIONES y pruebas de laboratorio).

Eventos adversos que ocurrieron con una incidencia $\geq 2\%$ en pacientes con angina de pecho tratados con Ranolazine en ensayos clínicos controlados con placebo

La tabla siguiente muestra los eventos adversos derivados del tratamiento en pacientes con angina de pecho crónica y que ocurrieron más frecuentemente con Ranolazine que con placebo.

	Número (%) de pacientes con angina	
	Placebo (N=552)	Ranolazine* (N=835)
Trastornos gastrointestinales		
Constipación	9 (2)	63 (8)
Náuseas	5 (1)	33 (4)
Trastornos del sistema nervioso		
Mareos	12 (2)	41 (5)
Dolores de cabeza	11 (2)	22 (3)

*Las dosis incluyen 500 mg, 750 mg y 1000 mg, dos veces por día.

Los eventos adversos relacionados con la dosis en función de la presencia de mareos y síncope aparecen en la tabla siguiente.

	Número (%) de pacientes con angina		
	Placebo (N=552)	Ranolazine 750 mg dos veces por día (N=279)	Ranolazine 1000 mg dos veces por día (N=556)
Mareos	12 (2)	10 (4)	31 (6)
Síncope	0	0	4 (0,7)

Eventos adversos que ocurrieron entre todos los pacientes con angina de pecho crónica tratados con Ranolazine

Los siguientes eventos adversos adicionales ocurrieron con una incidencia $> 0,5$ y $< 2,0\%$ en pacientes tratados con Ranolazine y fueron más frecuentemente observados que en los pacientes tratados con placebo.

Trastornos cardíacos: palpitaciones.

Trastornos del oído y laberinto: tinnitus, vértigo.

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

Trastornos generales: edema periférico.

IVAX



3941

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales: disnea.

Otros eventos adversos más raros ($\leq 0,5\%$), pero potencialmente importantes desde el punto de visto médico y que se observaron más frecuentemente con Ranolazine que con placebo en estudios controlados fueron: bradicardia, hematuria, hipoestesia, hipotensión, hipotensión ortostática, parestesia, temblor y visión borrosa.

SOBREDOSIS

No se ha informado ningún caso de sobredosis intencional o accidental con Ranolazine. En caso de sobredosis, los síntomas esperados serían mareos, náuseas/vómitos, diplopía, parestesia y confusión. Puede producirse un síncope con pérdida prolongada de la conciencia. Como el intervalo de QTc aumenta con la concentración plasmática de Ranolazine, el monitoreo electrocardiográfico continuo puede ser requerido en el caso de una sobredosis. De ser necesario, deben iniciarse medidas de apoyo generales.

Como Ranolazine se une a las proteínas plasmáticas en alrededor de un 62%, es poco probable lograr una depuración completa de Ranolazine mediante hemodiálisis.

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

Hospital Fernandez: (011) 4801-7767/808-2655

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 28, 56, 500 y 1000 comprimidos recubiertos de liberación prolongada, siendo los dos últimos PARA USO EXCLUSIVO DE HOSPITALES.

CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO

En su envase original a temperatura no mayor a 30°C.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud

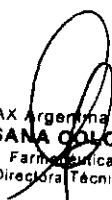
Certificado N°

IVAX ARGENTINA S.A. - Suipacha 1111 - Piso 18 - (1008) Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Directora Técnica: Rosana B. Colombo (Farmacéutica)

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

FECHA DE LA ÚLTIMA REVISION:


IVAX Argentina S.A.
ROSANA COLOMBO
Farmacéutica
Directora Técnica


IVAX Argentina S.A.
ALFREDO WEBER
Gerente General
Apoderado

TEVA
Miembro del Grupo Teva



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente N°: 1-0047-0000-015735-09-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición N° 3941, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° 1.2.1., por IVAX ARGENTINA S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LOSILAR.

Nombre/s genérico/s: RANOLAZINE.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: J. J. CASTELLI 6701, MUNRO, VICENTE LÓPEZ, PROV. DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA.

Nombre Comercial: LOSILAR

Clasificación ATC: C01EB18.

Indicación/es autorizada/s : RANOLAZINE ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ANGINA DE PECHO CRÓNICA. COMO RANOLAZINE PROLONGA EL INTERVALO



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

QT SE DEBE RESERVAR SU EMPLEO PARA PACIENTES QUE NO HAN LOGRADO UNA RESPUESTA ADECUADA CON OTROS FARMACOS ANTIANGINOSOS. RANOLAZINE DEBIERA SER UTILIZADO EN COMBINACION CON AMLODIPINA BETA BLOQUEANTES O NITRITOS EL EFECTO DE RANOLAZINE SOBRE LA FRECUENCIA DE LA ANGINA DE PECHO Y LA TOLERANCIA AL EJERCICIO PARECE SER DE MENOR MAGNITUD EN MUJERES QUE EN HOMBRES.

Concentración/es: 500 MG de RANOLAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: RANOLAZINA 500 MG.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 7 MG, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 3.5 MG, AMARILLO OCASO (LACA ALUMINICA) 0.025 MG, KOLLIDON SR 133.5 MG, OPADRY II WHITE (85F28751) 20.975 MG, KOLLICOAT SR 30D 186.7 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVC / PVDC O PVC /ACLAR.

Presentación: POR 28 56 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Contenido por unidad de venta: POR 28 56 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.



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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO DE LIBERACION PROLONGADA.

Nombre Comercial: LOSILAR

Clasificación ATC: C01EB18 .

Indicación/es autorizada/s : RANOLAZINE ESTA INDICADO EN EL TRATAMIENTO DE ANGINA DE PECHO CRÓNICA. COMO RANOLAZINE PROLONGA EL INTERVALO QT SE DEBE RESERVAR SU EMPLEO PARA PACIENTES QUE NO HAN LOGRADO UNA RESPUESTA ADECUADA CON OTROS FARMACOS ANTIANGINOSOS. RANOLAZINE DEBIERA SER UTILIZADO EN COMBINACION CON AMLODIPINA, BETA BLOQUEANTES O NITRITOS EL EFECTO DE RANOLAZINE SOBRE LA FRECUENCIA DE LA ANGINA DE PECHO Y LA TOLERANCIA AL EJERCICIO PARECE SER DE MENOR MAGNITUD EN MUJERES QUE EN HOMBRES.

Concentración/es: 1000 MG de RANOLAZINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual :

Genérico/s: RANOLAZINA 1000 MG.

Excipientes: DIOXIDO DE SILICIO 7 MG, ESTEARATO DE MAGNESIO 14 MG, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.55 MG, KOLLIDON SR 267 MG, OPADRY II WHITE (85F28751) 41.45 MG, KOLLICOAT SR 30D 373.40 MG.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER DE PVC / PVDC O PVC /ACLAR

Presentación: POR 28 56 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

HA



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

Contenido por unidad de venta: POR 28 56 500 Y 1000 COMPRIMIDOS (LOS DOS ÚLTIMOS DE USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO).

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: CONSERVAR A TEMPERATURA AMBIENTE HASTA 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA.

Se extiende a IVAX ARGENTINA S.A. el Certificado N° **55570**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **08 JUL 2010** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

3941


DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.