

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Ranolazina Umedica 375 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 375 mg de ranolazina

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto contiene 6,75 mg de lactosa (como monohidrato)

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada

Comprimidos oblongos de color azul claro, de aproximadamente 15,00 mm × 7,20 mm y grabados con la inscripción RAN375 en una cara y lisos en la otra.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Ranolazina Umedica está indicado en adultos como tratamiento sintomático complementario para pacientes con angina de pecho estable intolerantes o no regulados suficientemente con los tratamientos antianginosos de primera línea (como betabloqueantes y/o antagonistas del calcio)

4.2 Posología y forma de administración

Posología

Este medicamento está disponible en comprimidos de liberación prolongada de 375 mg, 500 mg y 750 mg.

Adultos

La dosis inicial recomendada de ranolazina es de 375 mg dos veces al día. Después de un periodo de tiempo de entre 2 y 4 semanas, se debe aumentar la dosis a 500 mg dos veces al día y, en función de la respuesta del paciente, se podrá volver a aumentar hasta una dosis máxima recomendada de 750 mg dos veces al día (ver sección 5.1).

Si un paciente experimenta reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (p. ej., mareos, náuseas o vómitos), puede ser necesario reducir la dosis de ranolazina a 500 mg o 375 mg dos veces al día. Si los síntomas no se resuelven tras la reducción de la dosis, habrá que suspender el tratamiento.

Tratamiento concomitante con inhibidores del CYP3A4 y la glucoproteína P (P-gp)

Se recomienda un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes tratados con inhibidores moderados del CYP3A4 (p. ej., diltiazem, fluconazol, eritromicina) o inhibidores de la P-gp (p. ej., verapamilo, ciclosporina; ver secciones 4.4 y 4.5).

Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (ver secciones 4.3 y 4.5).

Insuficiencia renal

Se recomienda un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 80 ml/min; ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2). La ranolazina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min; ver secciones 4.3 y 5.2).

Insuficiencia hepática

Se recomienda un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (ver secciones 4.4 y 5.2). La ranolazina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (ver secciones 4.3 y 5.2).

Personas de edad avanzada

El ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada debe realizarse con prudencia (ver sección 4.4). Las personas de edad avanzada pueden experimentar una mayor exposición a la ranolazina como consecuencia de la disminución de la función renal con la edad (ver sección 5.2). Se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas en personas de edad avanzada (ver sección 4.8).

Personas de peso bajo

Se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas en pacientes de peso bajo (≤ 60 kg). El ajuste de la dosis en pacientes de peso bajo debe realizarse con prudencia (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

Insuficiencia cardíaca congestiva (ICC)

El ajuste de la dosis en pacientes con ICC moderada o grave (clases III-IV de la NYHA) debe realizarse con prudencia (ver secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de la ranolazina en niños menores de 18 años.

No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos de ranolazina deben tragarse enteros, no machacarlos, romperlos ni masticarlos. Pueden tomarse con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min; ver secciones 4.2 y 5.2). Insuficiencia hepática moderada o grave (ver secciones 4.2 y 5.2).

Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, claritromicina, telitromicina, nefazodona; ver secciones 4.2 y 4.5).

Administración concomitante de antiarrítmicos de clase Ia (p. ej., quinidina) o clase III (p. ej., dofetilida, sotalol) distintos de la amiodarona.

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Hay que tener precaución cuando se prescriba o se aumente la dosis de ranolazina en pacientes en los que cabe esperar una exposición aumentada al fármaco producida por:

- Administración concomitante de inhibidores moderados del CYP3A4 (ver secciones 4.2 y 4.5).
- Administración concomitante de inhibidores de la P-gp (ver secciones 4.2 y 4.5).

- Insuficiencia hepática leve (ver secciones 4.2 y 5.2).
- Insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 80 ml/min; ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).
- Personas de edad avanzada (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).
- Pacientes de peso bajo (≤ 60 kg; ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).
- Pacientes con ICC moderada o grave (clases III-IV de la NYHA; ver secciones 4.2 y 5.2).

En pacientes que presentan una combinación de estos factores, cabe esperar que se produzcan incrementos adicionales de la exposición al fármaco. Es probable que se produzcan reacciones adversas dependientes de la dosis. Si se utiliza la ranolazina en pacientes que presentan una combinación de varios de estos factores, deberá hacerse un seguimiento frecuente de la aparición de reacciones adversas, deberá reducirse la dosis o incluso interrumpir el tratamiento en caso necesario.

El riesgo de que la exposición aumentada produzca reacciones adversas en estos distintos subgrupos es mayor en pacientes con ausencia de actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos, ML) que en sujetos con capacidad metabólica del CYP2D6 (metabolizadores rápidos, MR; ver sección 5.2). Las precauciones anteriormente indicadas están basadas en el riesgo observado en un paciente metabolizador lento del CYP2D6 y deben seguirse cuando se desconoce el estado del paciente respecto al CYP2D6. La necesidad de seguir estas precauciones es menor en pacientes metabolizadores rápidos del CYP2D6. Si se ha determinado (p. ej., mediante genotipificación) o se sabe de antemano que el paciente es metabolizador rápido del CYP2D6, se puede utilizar con prudencia la ranolazina aunque presente una combinación de varios de los factores de riesgo anteriormente citados.

Prolongación del intervalo QT

La ranolazina bloquea el IKr y prolonga el intervalo QTc de manera dependiente de la dosis. Un análisis poblacional de datos combinados de pacientes y voluntarios sanos mostró una estimación para la pendiente de la relación entre la concentración plasmática y el QTc de 2,4 milisegundos por cada 1000 ng/ml, lo que equivale aproximadamente a un aumento de entre 2 y 7 milisegundos a lo largo del intervalo de concentración plasmática correspondiente a las dosis de ranolazina de entre 500 y 1000 mg dos veces al día. Por lo tanto, debe primar la prudencia cuando se trate a pacientes con antecedentes de síndrome de QT largo congénito o familiar, a pacientes con prolongación adquirida del intervalo QT conocida y a pacientes tratados con otros medicamentos que afecten al intervalo QTc (ver también sección 4.5).

Interacciones medicamentosas

Cabe esperar que la coadministración con inductores del CYP3A4 produzca una pérdida de eficacia. No se debe utilizar la ranolazina en pacientes tratados con inductores del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hipérico o hierba de San Juan; ver sección 4.5).

Insuficiencia renal

La función renal disminuye con la edad y, por tanto, durante el tratamiento con ranolazina es importante controlar la función renal a intervalos regulares (ver secciones 4.2, 4.3, 4.8 y 5.2).

Lactosa

Este medicamento contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Sodio

Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) por comprimido de liberación prolongada, esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

Efectos de otros medicamentos sobre la ranolazina

Inhibidores del CYP3A4 o inhibidores de la P-gp:

La ranolazina es un sustrato del citocromo CYP3A4. Los inhibidores del CYP3A4 elevan las concentraciones plasmáticas de ranolazina. Las concentraciones plasmáticas aumentadas pueden también aumentar el potencial de reacciones adversas dependientes de la dosis (p. ej., náuseas, mareos). El tratamiento concomitante con 200 mg de ketoconazol dos veces al día aumentó el área bajo la curva (AUC) de la ranolazina entre 3,0 y 3,9 veces durante el tratamiento. Está contraindicada la combinación de ranolazina con inhibidores potentes del CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, claritromicina, telitromicina, nefazodona; ver sección 4.3). El zumo de pomelo es también un inhibidor potente del CYP3A4.

El diltiazem (de 180 a 360 mg una vez al día), un inhibidor moderadamente potente del CYP3A4, produce incrementos dependientes de la dosis de entre 1,5 y 2,4 veces en las concentraciones medias de ranolazina en equilibrio dinámico. Se recomienda realizar un ajuste cuidadoso de la dosis de ranolazina en pacientes tratados con diltiazem y con otros inhibidores moderadamente potentes del CYP3A4 (p. ej., eritromicina, fluconazol). Puede ser necesario reducir la dosis de ranolazina (ver secciones 4.2 y 4.4).

La ranolazina es sustrato de la P-gp. Los inhibidores de la P-gp (p. ej., ciclosporina, verapamilo) elevan las concentraciones plasmáticas de ranolazina. Verapamilo (120 mg tres veces al día) eleva en 2,2 veces las concentraciones de ranolazina en equilibrio dinámico. Se recomienda realizar un ajuste cuidadoso de la dosis de ranolazina en pacientes tratados con inhibidores de la P-gp. Puede que sea necesario reducir la dosis de ranolazina (ver secciones 4.2 y 4.4).

Inductores del CYP3A4:

La rifampicina (600 mg una vez al día) disminuye las concentraciones de ranolazina en equilibrio dinámico en aproximadamente un 95 %. Se debe evitar iniciar un tratamiento con ranolazina durante la administración de inductores del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hipérico o hierba de San Juan; ver sección 4.4).

Inhibidores del CYP2D6:

La ranolazina se metaboliza parcialmente por el CYP2D6; por lo tanto, los inhibidores de esta enzima pueden elevar las concentraciones plasmáticas de ranolazina. La paroxetina (20 mg una vez al día), un inhibidor potente del CYP2D6, elevó las concentraciones plasmáticas en equilibrio dinámico de una dosis de 1000 mg de ranolazina administrada dos veces al día una media de 1,2 veces. No se requiere ajuste de la dosis. Con una pauta de administración de 500 mg de ranolazina dos veces al día, la administración conjunta de un inhibidor potente del CYP2D6 podría producir un aumento del AUC de ranolazina de aproximadamente un 62 %.

Efectos de la ranolazina sobre otros medicamentos

La ranolazina es un inhibidor moderado o potente de la P-gp y un inhibidor débil del CYP3A4, y puede elevar las concentraciones plasmáticas de sustratos de la P-gp o del CYP3A4. La distribución tisular de los medicamentos transportados por la P-gp puede incrementarse.

Puede requerirse un ajuste de la dosis de sustratos sensibles al CYP3A4 (p. ej., simvastatina, lovastatina) y de sustratos del CYP3A4 con un margen terapéutico estrecho (p. ej., ciclosporina, tacrólimus, sirólimus, everólimus), ya que la ranolazina puede aumentar las concentraciones plasmáticas de estos medicamentos.

Los datos disponibles sugieren que la ranolazina es un inhibidor débil del CYP2D6. La administración de ranolazina 750 mg dos veces al día aumentó 1,8 veces las concentraciones plasmáticas de metoprolol. Por lo tanto, la exposición a metoprolol o a otros sustratos del CYP2D6 (p. ej., propafenona y flecainida o, en menor grado, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos) puede aumentar durante la administración concomitante con ranolazina, por lo que puede ser necesario reducir las dosis de esos medicamentos.

No se ha evaluado el potencial de inhibición del CYP2B6. Se recomienda prudencia durante la administración concomitante de ranolazina con sustratos del CYP2B6 (p. ej., bupropión, efavirenz, ciclofosfamida).

Digoxina:

En la administración conjunta de ranolazina y digoxina se ha descrito un aumento medio de 1,5 veces en las concentraciones plasmáticas de digoxina. Por lo tanto, deben seguirse las concentraciones de digoxina después de iniciar y al terminar cualquier tratamiento con ranolazina.

Simvastatina:

El metabolismo y el aclaramiento de la simvastatina son intensamente dependientes del CYP3A4. La administración de 1000 mg de ranolazina dos veces al día dobló tanto las concentraciones plasmáticas de simvastatina lactona, como de ácido simvastatínico. En la experiencia de la farmacovigilancia, la rabdomiólisis se ha asociado con altas dosis de simvastatina y se han notificado casos en pacientes que recibían ranolazina y simvastatina. En los pacientes que reciben cualquier dosis de ranolazina se debe limitar la dosis de simvastatina a 20 mg una vez al día.

Atorvastatina:

La administración de 1000 mg de ranolazina dos veces al día incrementó la $C_{máx}$ y el AUC de 80 mg de atorvastatina una vez al día entre 1,4 y 1,3 veces, respectivamente, y modificó la $C_{máx}$ y la AUC de los metabolitos de atorvastatina menos de un 35 %. En pacientes que toman ranolazina, se debería considerar limitar las dosis de atorvastatina y realizar una monitorización clínica adecuada. En pacientes que toman ranolazina, se debería considerar limitar la dosis de otras estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p. ej., lovastatina).

Tacrólimus, ciclosporina, sirólimus, everólimus:

Tras la administración de ranolazina, se ha observado en los pacientes un incremento en las concentraciones plasmáticas de tacrólimus, un sustrato del CYP3A4. Se recomienda monitorizar las concentraciones sanguíneas de tacrólimus cuando se administra conjuntamente con ranolazina y, en base a ello, ajustar la dosis de tacrólimus. Esto también se recomienda para otros sustratos del CYP3A4 con un margen terapéutico estrecho (p. ej., ciclosporina, sirólimus, everólimus).

Medicamentos transportados por el transportador de cationes orgánicos 2 (OCT2):

En pacientes con diabetes *mellitus* de tipo 2, la exposición plasmática de metformina (1000 mg dos veces al día) aumentó en 1,4 y 1,8 veces cuando se administró conjuntamente con 500 mg o 1000 mg de ranolazina dos veces al día, respectivamente. La exposición de otros sustratos del OCT2, el pindolol y la vareniclina entre otros, podría verse afectada en un grado similar.

Existe el riesgo teórico de que el tratamiento concomitante de ranolazina con otros medicamentos que prolonguen el intervalo QTc pueda dar lugar a una interacción farmacodinámica y aumente el posible riesgo de arritmias ventriculares. Entre los ejemplos de medicamentos que prolongan el intervalo QTc se incluyen algunos antihistamínicos (p. ej., terfenadina, astemizol, mizolastina), algunos antiarrítmicos (p. ej., quinidina, disopiramida, procainamida), la eritromicina, y antidepresivos tricíclicos (p. ej., imipramina, doxepina, amitriptilina).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo

No hay datos o éstos son limitados sobre la utilización de ranolazina en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3). Se desconoce el posible riesgo en los seres humanos. No debe utilizarse la ranolazina durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia

Se desconoce si la ranolazina se excreta en la leche materna. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas muestran que ranolazina se excreta en la leche (para mayor información ver sección 5.3). No se puede excluir el riesgo en lactantes. La ranolazina no debe utilizarse durante la lactancia.

Fertilidad

Los estudios de reproducción en animales no indicaron efectos adversos en la fertilidad (ver sección 5.3). Se desconoce el efecto de la ranolazina en la fertilidad en humanos.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de la ranolazina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. La ranolazina puede provocar mareos, visión borrosa, diplopía, confusión, coordinación anormal y alucinaciones (ver sección 4.8), que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Las reacciones adversas que se producen en pacientes en tratamiento con ranolazina son, por lo general, de gravedad leve o moderada y suelen aparecer durante las dos primeras semanas de tratamiento. Éstas se notificaron durante el programa de desarrollo clínico de fase 3, que incluyó a un total de 1030 pacientes con angina crónica tratados con ranolazina.

Las reacciones adversas, consideradas como mínimo posiblemente relacionadas con el tratamiento, se enumeran a continuación por el sistema de clasificación por órganos y sistemas y por su frecuencia absoluta. Según su frecuencia, las reacciones se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10\ 000$ a $< 1/1000$), muy raras ($< 1/10\ 000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: anorexia, disminución del apetito, deshidratación.

Raras: hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: ansiedad, insomnio, confusión, alucinaciones.

Raras: desorientación.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, cefalea.

Poco frecuentes: letargo, síncope, hipoestesia, somnolencia, temblor, mareos posturales, parestesia.

Raras: amnesia, nivel de consciencia disminuido, pérdida de consciencia, coordinación anormal, alteración de la marcha, parosmia.

Frecuencia no conocida: mioclonos.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa, trastornos visuales, diplopía.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo, acúfenos.

Raras: audición alterada.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: sofocos, hipotensión.

Raras: frialdad periférica, hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: disnea, tos, epistaxis.

Raras: sensación de opresión en la garganta.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, vómitos, náuseas.

Poco frecuentes: dolor abdominal, boca seca, dispepsia, flatulencia, molestias en el estómago.

Raras: pancreatitis, duodenitis erosiva, hipoestesia oral.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: prurito, hiperhidrosis.

Raras: angioedema, dermatitis alérgica, urticaria, sudor frío, erupción.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: dolor en las extremidades, calambre muscular, hinchazón articular, debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: disuria, hematuria, cromaturia.

Raras: insuficiencia renal aguda, retención urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raras: disfunción eréctil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia.

Poco frecuentes: fatiga, edema periférico.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: creatinina sanguínea elevada, urea en sangre elevada, intervalo QT corregido de electrocardiografía prolongado, recuento plaquetario o de leucocitos elevados, peso disminuido.

Raras: enzimas hepáticas aumentadas.

El perfil de reacciones adversas observadas en el estudio MERLIN-TIMI 36 fue en general similar. En este estudio a largo plazo también se comunicaron casos de insuficiencia renal aguda con una incidencia inferior al 1 % en pacientes que tomaban placebo y ranolazina. Las evaluaciones realizadas en pacientes que podían considerarse con un riesgo mayor de sufrir reacciones adversas al tratamiento con otros medicamentos antianginosos, p. ej., pacientes con diabetes, insuficiencia cardíaca de las clases I y II u obstrucción de las vías respiratorias, confirmaron que esos cuadros clínicos no estaban asociados con un aumento clínicamente significativo en la incidencia de reacciones adversas.

Se observó un aumento de la incidencia de reacciones adversas en pacientes tratados con ranolazina en el estudio RIVER-PCI (ver sección 5.1), donde los pacientes con revascularización incompleta posterior a una intervención coronaria percutánea recibieron hasta 1000 mg de ranolazina o de placebo dos veces al día durante aproximadamente 70 semanas. En este estudio, hubo una tasa mayor de notificación de insuficiencia cardíaca congestiva en el grupo de la ranolazina (2,2 % vs. 1,0 % placebo). Además, se dieron accidentes isquémicos transitorios con más frecuencia en pacientes tratados con 1000 mg de ranolazina dos veces al día en comparación con los pacientes tratados con el placebo (1,0 % vs. 0,2 %, respectivamente); sin embargo, la incidencia de ictus fue similar entre los grupos de tratamiento (ranolazina 1,7 % vs. placebo 1,5 %).

Personas de edad avanzada, con insuficiencia renal y de peso bajo

En general, las reacciones adversas se produjeron con mayor frecuencia en pacientes de edad avanzada y en pacientes con insuficiencia renal; sin embargo, el tipo de reacciones adversas notificadas en estos subgrupos fue similar al tipo de reacciones observadas en la población general. Entre las notificadas con más frecuencia, las reacciones siguientes se produjeron más a menudo durante el tratamiento con ranolazina (frecuencias corregidas con respecto al placebo) en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años) que en pacientes más jóvenes (< 75 años): estreñimiento (un 8 % frente a un 5 %), náuseas (un 6 % frente a un 3 %), hipotensión (un 5 % frente a un 1 %) y vómitos (un 4 % frente a un 1 %).

En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 -80 ml/min)

comparados con pacientes con la función renal normal (aclaramiento de creatinina >80 ml/min), las reacciones adversas más frecuentes y sus frecuencias corregidas con respecto al placebo fueron las siguientes: estreñimiento (un 8 % frente a un 4 %), mareos (un 7 % frente a un 5 %) y náuseas (un 4 % frente a un 2 %).

En general, los tipos y frecuencias de las reacciones adversas observadas en pacientes de peso corporal bajo (≤ 60 kg) fueron similares a las de los pacientes de mayor peso (> 60 kg). Sin embargo, las frecuencias corregidas con respecto al placebo de las siguientes reacciones adversas frecuentes fueron más altas en pacientes de peso corporal bajo que en los de mayor peso: náuseas (un 14 % frente a un 2 %), vómitos (un 6 % frente a un 1 %) e hipotensión (un 4 % frente a un 2 %).

Datos analíticos

Se han observado aumentos reversibles de pequeña magnitud, clínicamente insignificantes, en los niveles de creatinina sérica tanto de sujetos sanos como de pacientes tratados con ranolazina. Esos resultados no se relacionaron con toxicidad renal alguna. Un estudio de la función renal en voluntarios sanos mostró una reducción en el aclaramiento de creatinina sin ningún cambio en la tasa de filtración glomerular indicativo de inhibición de la secreción renal tubular de creatinina.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

En un estudio de tolerabilidad de dosis altas por vía oral realizado en pacientes con angina de pecho, la incidencia de mareos, náuseas y vómitos aumentó de forma dependiente de la dosis. Junto con esas reacciones adversas, en un estudio de sobredosis por vía intravenosa realizado en voluntarios sanos se observó diplopía, letargo y síncope. En caso de sobredosis, debe vigilarse al paciente estrictamente y el tratamiento debe ser sintomático y de apoyo.

Aproximadamente un 62 % de la ranolazina se une a las proteínas plasmáticas, por lo que no es probable que se consiga su eliminación completa mediante hemodiálisis.

En la experiencia de la farmacovigilancia ha habido casos de sobredosis intencionada de ranolazina sola o en combinación con otros medicamentos con desenlace mortal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: terapia cardiaca, otros preparados para terapia cardiaca, código ATC: C01EB18

Mecanismo de acción

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, disminuye los 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. Los datos clínicos 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 génica SCN5A Δ 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.

Efectos farmacodinámicos

Efectos hemodinámicos:

Se han observado disminuciones mínimas en la frecuencia cardíaca media (<2 latidos por minuto) y la tensión arterial sistólica media (<3 mm Hg) de pacientes tratados con ranolazina bien en monoterapia o en combinación con otros medicamentos antianginosos en estudios controlados.

Efectos electrocardiográficos:

En pacientes tratados con ranolazina se han observado aumentos relacionados con la dosis y la concentración plasmática en el intervalo QTc (aproximadamente 6 milisegundos a 1000 mg dos veces al día), reducciones en la amplitud de la onda T y, en algunos casos, aparición de ondas T melladas. Se cree que estos efectos de la ranolazina sobre el electrocardiograma de superficie son resultado de la inhibición de la corriente de potasio de rectificación rápida, que prolonga el potencial de acción ventricular, y de la inhibición de la corriente tardía de sodio, que reduce el potencial de acción ventricular. Un análisis poblacional de datos combinados de 1308 pacientes y voluntarios sanos mostró un aumento medio del QTc con respecto al valor basal de 2,4 milisegundos por cada 1000 ng/ml de concentración plasmática de ranolazina. Ese valor concuerda con los datos obtenidos en estudios clínicos pivotaes, en los que los cambios medios en el QTcF (corrección de Fridericia) con respecto al valor basal tras dosis de 500 y 750 mg dos veces al día fueron 1,9 y 4,9 milisegundos, respectivamente. La pendiente es mayor en pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa.

En un estudio a gran escala (MERLIN-TIMI 36) en 6560 pacientes con SCA de AI/IMSEST no se encontraron diferencias entre los tratamientos con ranolazina y con placebo en cuanto al riesgo de mortalidad por todas las causas (riesgo relativo de ranolazina:placebo de 0,99), muerte cardíaca súbita (riesgo relativo de ranolazina:placebo de 0,87) o la frecuencia de arritmias sintomáticas documentadas (un 3,0 % frente a un 3,1 %).

En 3162 pacientes tratados con ranolazina no se observaron efectos arritmógenos en una monitorización Holter de 7 días realizada como parte del estudio MERLIN-TIMI 36. Hubo una incidencia significativamente inferior de arritmias en pacientes tratados con ranolazina (80 %) en comparación con el placebo (87 %), incluyendo taquicardias ventriculares de ≥ 8 latidos (un 5 % frente a un 8 %).

Eficacia clínica y seguridad

Diversos ensayos clínicos han demostrado la eficacia y la seguridad de ranolazina en el tratamiento de pacientes con angina de pecho crónica, bien en monoterapia o en combinación, cuando los beneficios obtenidos de otros medicamentos antianginosos eran mejorables.

En el estudio pivotal CARISA se añadió ranolazina a un tratamiento establecido que consistía en 50 mg de atenolol una vez al día, 5 mg de amlodipino una vez al día o 180 mg de diltiazem una vez al día. Se aleatorizaron 823 pacientes (un 23 % mujeres) a recibir durante 12 semanas 750 mg de ranolazina dos veces al día, 1000 mg de ranolazina dos veces al día o un placebo. En las dos dosis estudiadas, la ranolazina mostró una mayor eficacia que el placebo en la prolongación del tiempo de ejercicio en concentraciones mínimas después de 12 semanas como tratamiento complementario. Sin embargo, no hubo diferencias en la duración del ejercicio entre ambas dosis (24 s en comparación con el placebo; $p \leq 0,03$).

La administración de ranolazina produjo una reducción significativa tanto en el número de crisis de angina por semana como en el consumo de nitroglicerina de acción corta en comparación con el placebo. No se desarrolló tolerancia a la ranolazina durante el tratamiento ni se observó un aumento rebote de las crisis de angina tras una interrupción brusca.

La mejora en la duración del ejercicio para las mujeres fue de aproximadamente un 33 % de la mejora observada para los hombres en la dosis de 1000 mg dos veces al día. En cambio, tanto hombres como

mujeres mostraron reducciones similares en la frecuencia de crisis de angina y el consumo de nitroglicerina. Dadas las reacciones adversas dependientes de la dosis y la similar eficacia de 750 y 1000 mg dos veces al día, se recomienda una dosis máxima de 750 mg dos veces al día.

En un segundo ensayo, ERICA, se añadió la ranolazina al tratamiento con 10 mg de amlodipino una vez al día (la dosis máxima establecida). Se aleatorizaron 565 pacientes a recibir una dosis inicial de 500 mg de ranolazina dos veces al día o placebo durante una semana seguida de una dosis de mantenimiento de 1000 mg de ranolazina o placebo dos veces al día durante las siguientes seis semanas como complemento al tratamiento concomitante con 10 mg de amlodipino una vez al día. Además, un 45 % de la población del estudio recibió también nitratos de acción prolongada. La ranolazina conllevó una reducción significativa del número de crisis de angina por semana ($p = 0,028$) y del consumo de nitroglicerina de acción corta ($p = 0,014$) en comparación con el placebo. Los valores promedio tanto de los crisis de angina como de comprimidos de nitroglicerina consumidos disminuyeron en aproximadamente uno a la semana.

En el principal estudio de búsqueda de dosis MARISA la ranolazina se utilizó como monoterapia. En este ensayo clínico de diseño cruzado, se aleatorizaron 191 pacientes a recibir una semana de tratamiento con cada una de las siguientes pautas: 500 mg de ranolazina dos veces al día, 1000 mg dos veces al día, 1500 mg dos veces al día y un placebo. Se observó que ranolazina fue significativamente superior al placebo con todas las dosis estudiadas en la prolongación del tiempo de ejercicio, en el tiempo hasta la aparición de angina y en el tiempo hasta obtener una depresión del segmento ST de 1 mm, observándose una relación entre dosis y respuesta. Con las tres dosis de ranolazina el aumento de la duración del ejercicio fue estadísticamente significativo en comparación con el obtenido en el grupo del placebo desde 24 s con 500 mg dos veces al día a 46 s con 1500 mg dos veces al día, mostrando una respuesta dependiente de la dosis. En este ensayo, la duración más larga del ejercicio correspondió al grupo de 1500 mg; no obstante, en este grupo del ensayo se produjo un aumento desproporcionado de las reacciones adversas, por lo que no se continuó estudiando la dosis de 1500 mg.

En un estudio a gran escala (MERLIN-TIMI 36) en 6560 pacientes con SCA de AI/MSEST no se encontraron diferencias entre los tratamientos complementarios con ranolazina y con placebo en cuanto al riesgo de mortalidad por todas las causas (riesgo relativo de ranolazina:placebo de 0,99), muerte cardíaca súbita (riesgo relativo de ranolazina:placebo de 0,87) o la frecuencia de arritmias sintomáticas documentadas (un 3,0 % frente a un 3,1 %) cuando se añadieron al tratamiento médico convencional (que incluía betabloqueantes, bloqueantes del canal de calcio, nitratos, antiagregantes plaquetarios, medicamentos hipolipemiantes e inhibidores de la ECA). Aproximadamente la mitad de los pacientes del estudio MERLIN-TIMI 36 tenían antecedentes de angina. Los resultados mostraron que la duración del ejercicio fue 31 s mayor en los pacientes que recibieron ranolazina frente a los que recibieron placebo ($p = 0,002$). El cuestionario de Seattle para la angina mostró efectos significativos en varias dimensiones, entre ellas la frecuencia de la angina ($p < 0,001$), en comparación con los pacientes tratados con placebo.

Los ensayos clínicos controlados realizados incluyeron una proporción pequeña de sujetos no caucásicos; por lo tanto, no es posible extraer conclusiones acerca de la eficacia y la seguridad de ranolazina en poblaciones distintas a la caucásica.

En un estudio de fase 3, con doble ciego, controlado con un placebo y supeditado al número de acontecimientos (RIVER-PCI), se aumentó la dosis hasta 1000 mg dos veces al día (dosis no autorizada en la ficha técnica actual) a 2604 pacientes de 18 años o más con antecedentes de angina crónica y revascularización incompleta tras una intervención coronaria percutánea (ICP). No se observaron diferencias significativas en la variable principal compuesta (tiempo hasta la primera revascularización por isquemia o de hospitalización por isquemia sin revascularización) en el grupo de la ranolazina (26,2 %) en comparación con el grupo del placebo (28,3 %); cociente de riesgos instantáneos de 0,95, IC del 95 %: 0,82-1,10, $p = 0,48$. El riesgo de todas las causas de mortalidad, muerte cardiovascular o acontecimientos adversos cardiovasculares mayores (MACE) y hospitalización por insuficiencia cardíaca fue similar entre los grupos de tratamiento en la población global. Sin embargo, se notificaron MACE con mayor frecuencia en pacientes ≥ 75 años tratados con ranolazina en comparación con el placebo (17,0 % en comparación con 11,3 %, respectivamente); además, se produjo un aumento numérico de todas las causas de mortalidad en pacientes ≥ 75 años (9,2 % frente a 5,1 %, $p = 0,074$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de ranolazina por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{m\acute{a}x}$) se observan habitualmente entre 2 y 6 horas después de la administración. El equilibrio dinámico se alcanza por lo general en el plazo de 3 días tras la administración dos veces al día.

Absorción

La biodisponibilidad absoluta media de ranolazina tras la administración por vía oral de comprimidos de ranolazina de liberación inmediata varió del 35 al 50 %, presentando una alta variabilidad interindividual. La exposición a la ranolazina aumenta más que lo proporcional a la dosis administrada. En equilibrio dinámico, se observó un aumento del AUC de entre 2,5 y 3 veces cuando se aumentó la dosis de 500 mg a 1000 mg dos veces al día. En un estudio farmacocinético realizado en voluntarios sanos, tras la administración de una dosis de 500 mg dos veces al día el valor promedio de la $C_{m\acute{a}x}$ en equilibrio dinámico fue de aproximadamente 1770 ng/ml (DE: 1040), y el valor promedio del AUC₀₋₁₂ en equilibrio dinámico fue de 13 700 ng × h/ml (DE: 8290). La ingesta de alimentos no afecta ni a la velocidad ni al grado de absorción de la ranolazina.

Distribución

Aproximadamente un 62 % de la ranolazina se une a las proteínas plasmáticas, mayoritariamente a la α -1-glucoproteína ácida y débilmente a la albúmina. El volumen de distribución medio en equilibrio dinámico (V_{ss}) es de aproximadamente 180 litros.

Eliminación

La ranolazina se elimina principalmente mediante metabolismo. Menos de un 5 % de la dosis se excreta de forma inalterada en la orina y las heces. Tras la administración por vía oral de una dosis única de 500 mg de [¹⁴C]-ranolazina a sujetos sanos se recuperó un 73 % de la radiactividad en la orina y un 25 % en las heces.

La eliminación de la ranolazina depende de la dosis, disminuyendo la eliminación al aumentar la dosis. La semivida de eliminación es de aproximadamente 2 a 3 horas tras la administración por vía intravenosa. La semivida terminal en equilibrio dinámico tras la administración de ranolazina por vía oral es de aproximadamente 7 horas, debido a que la eliminación está limitada por la velocidad de absorción.

Biotransformación

La ranolazina sufre una metabolización rápida y extensa. En adultos jóvenes sanos, la ranolazina supone aproximadamente el 13 % de la radiactividad medida en plasma tras la administración por vía oral de una dosis única de 500 mg de [¹⁴C]-ranolazina. Se ha identificado un gran número de metabolitos tanto en el plasma humano (47 metabolitos) como en la orina (>100 metabolitos) y en las heces (25 metabolitos). Se han identificado catorce vías principales de metabolización, de las que la *O*-desmetilación y la *N*-desalquilación son las más importantes. Los estudios *in vitro* realizados utilizando microsomas hepáticos humanos indican que la ranolazina se metaboliza principalmente por el CYP3A4 pero también por el CYP2D6. Con la dosis de 500 mg dos veces al día, los sujetos sin actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos, ML) presentaban un valor de AUC un 62 % más alto que el de los sujetos con capacidad metabólica del CYP2D6 (metabolizadores rápidos, MR); la diferencia correspondiente con la dosis de 1000 mg dos veces al día fue del 25 %.

Poblaciones especiales

La influencia de distintos factores sobre la farmacocinética de la ranolazina se determinó en una evaluación farmacocinética poblacional realizada en 928 pacientes con angina de pecho y sujetos sanos.

Efectos del sexo

El sexo no mostró ningún efecto de relevancia clínica en los parámetros farmacocinéticos.

Pacientes de edad avanzada

La edad por sí misma no mostró un efecto clínicamente relevante sobre los parámetros farmacocinéticos.

No obstante, las personas de edad avanzada pueden experimentar una mayor exposición a la ranolazina como consecuencia de la disminución de la función renal asociada a la edad.

Peso corporal

En sujetos con un peso de 40 kg se estimó que la exposición era aproximadamente 1,4 veces mayor en comparación a la exposición de los sujetos de 70 kg de peso.

Insuficiencia cardiaca crónica (ICC)

En los ensayos clínicos se estimó que los pacientes con ICC de las clases III y IV de la NYHA presentaban concentraciones plasmáticas unas 1,3 veces superiores.

Insuficiencia renal

En un estudio que evaluaba la influencia de la función renal sobre la farmacocinética de la ranolazina, el valor del AUC de la ranolazina en sujetos con insuficiencia renal leve, moderada y grave fue en promedio de 1,7 a 2 veces más alto que el obtenido en sujetos que presentaban una función renal normal. Se apreció una gran variabilidad interindividual en los valores del AUC de los sujetos con insuficiencia renal. El valor del AUC de los metabolitos aumentó con la disminución de la función renal. El valor del AUC de un metabolito farmacológicamente activo de la ranolazina se incrementó 5 veces en los pacientes con insuficiencia renal grave.

En el análisis farmacocinético poblacional se estimó un aumento de 1,2 veces en la exposición a la ranolazina en sujetos con insuficiencia moderada (aclaramiento de creatinina de 40 ml/min). En sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 10 a 30 ml/min) se estimó un aumento en la exposición a la ranolazina de entre 1,3 y 1,8 veces.

No se ha evaluado la influencia de la diálisis sobre la farmacocinética de la ranolazina.

Insuficiencia hepática

Se ha evaluado la farmacocinética de la ranolazina en pacientes con insuficiencia hepática leve o moderada. No se dispone de datos en pacientes con insuficiencia hepática grave. El valor del AUC de la ranolazina no se alteró en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero aumentó 1,8 veces en pacientes con insuficiencia moderada. La prolongación del intervalo QT fue más pronunciada en estos pacientes.

Población pediátrica

No se han estudiado los parámetros farmacocinéticos de la ranolazina en la población pediátrica (<18 años).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Las reacciones adversas que no se han observado en los ensayos clínicos pero sí se han detectado en animales en grados similares a los que se observan tras la exposición clínica fueron las siguientes:

La ranolazina se asoció con convulsiones y una mortalidad aumentada en ratas y perros en concentraciones plasmáticas aproximadamente 3 veces más altas que la dosis clínica máxima propuesta.

Los estudios de toxicidad crónica en ratas indicaron una asociación del tratamiento con alteraciones suprarrenales con exposiciones ligeramente superiores a las observadas en pacientes clínicos. Este efecto se relaciona con concentraciones elevadas de colesterol plasmático. No se han identificado alteraciones similares en humanos. No se han observado efectos sobre el eje corticoadrenal en humanos.

En estudios de carcinogénesis a largo plazo realizados con dosis de ranolazina de hasta 50 mg/kg/día (150 mg/m²/día) en ratones y 150 mg/kg/día (900 mg/m²/día) en ratas, no se observaron aumentos relevantes en la incidencia de ningún tipo de tumor. Las dosis estudiadas en animales son equivalentes a

0,1 y 0,8 veces la dosis máxima recomendada en humanos de 2 gramos calculadas en mg/m² y representan la dosis máxima tolerada en esas especies respectivamente.

En ratas macho y hembra, la administración oral de ranolazina que produjo exposiciones (AUC) 3,6 o 6,6 veces superiores a las previstas en humanos, respectivamente, no tuvo ningún efecto en la fertilidad.

Se realizaron estudios de toxicidad embriofetal en ratas y conejos: no se observó ningún efecto en los fetos de conejo cuando las madres fueron expuestas a concentraciones (AUC) de ranolazina en plasma similares a los niveles previstos en humanos. En ratas no se observó ningún efecto en los fetos cuando las madres fueron expuestas a concentraciones (AUC) de ranolazina 2 veces mayores a las previstas en humanos, mientras que se observó una disminución del peso fetal y una osificación reducida cuando la exposición de las madres fue 7,5 veces mayor a la obtenida en humanos. No se registró mortalidad posnatal de las crías cuando la exposición de las madres lactantes fue 1,3 veces mayor que la prevista en humanos, mientras que cuando la exposición fue 3 veces superior sí se notificó mortalidad posnatal, a la vez que se observaron datos de excreción de ranolazina en la leche de las ratas. No se observaron reacciones adversas en ratas recién nacidas a concentraciones de exposición similares a las observados en humanos.

6 . DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Excipientes comunes a todos los comprimidos de Ranolazina Umedica:

Celulosa microcristalina
Lactosa monohidrato
Copolímero de ácido metacrílico y acrilato de etilo
Hidróxido de sodio
Hipromelosa
Estearato de magnesio

Otros excipientes del comprimido de 375 mg:

Dióxido de titanio
Macrogol
Triacetina
Laca de aluminio de carmín de índigo (E132)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

24 meses

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de color blanco opaco de PVC/PE/PVDC con lámina de cierre de aluminio que se presentan en envases de 28, 30, 56, 60 o 100 comprimidos.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Umedica Netherlands B.V.
Burg. Lemmensstraat 352,
6163JT, Geleen
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/ RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Diciembre 2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Agosto/2022 La información detallada y actualizada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) (<http://www.aemps.gob.es/>)