

FICHA TÉCNICA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Labigat 500 mg comprimidos de liberación prolongada EFG

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido contiene 500 mg de ranolazina.

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

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido de liberación prolongada.

Comprimido ovalado de color naranja claro, con longitud: aproximadamente 17 mm, ancho: aproximadamente 8 mm, grosor: aproximadamente 7 mm, grabado con “500” en una cara.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Labigat está indicado en adultos como terapia complementaria para el tratamiento sintomático de pacientes con angina de pecho estable que sean intolerantes o que no se controlen adecuadamente con las terapias antianginosas de primera línea (como betabloqueantes y/o antagonistas del calcio).

4.2 Posología y forma de administración

Posología

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

Adultos: La dosis inicial recomendada de Labigat es de 375 mg dos veces al día. Después de un periodo de tiempo 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 Labigat hasta 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 de CYP3A4 y glicoproteína 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 de leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 80 ml/minuto) (ver secciones 4.4, 4.8 y 5.2). Labigat está contraindicado en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/minuto) (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). Labigat está contraindicado 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 con bajo peso: Se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas en pacientes con bajo peso (≤ 60 kg). El ajuste de la dosis en pacientes con bajo peso 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 a 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 Labigat en niños menores de 18 años. No se dispone de datos.

Forma de administración

Los comprimidos de Labigat 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/minuto) (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 de leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 80 ml/minuto) (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).
- Personas de edad avanzada (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).
- Pacientes con bajo peso (≤ 60 kg) (ver secciones 4.2, 4.8 y 5.2).
- Pacientes con ICC moderada a grave (clases III–IV de la NYHA) (ver secciones 4.2 y 5.2).

En pacientes que presenten 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 Labigat en pacientes que presenten una combinación de varios de estos factores, deberá monitorizarse con frecuencia la aparición de reacciones adversas, deberá reducirse la dosis e 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, Labigat se puede utilizar con prudencia en este paciente aunque presente una combinación de varios de los factores de riesgo anteriormente citados.

Prolongación del intervalo QT: Ranolazina bloquea I_{Kr} y prolonga el intervalo QTc de manera dosis dependiente. Un análisis poblacional de datos combinados de pacientes y voluntarios sanos mostró una estimación para la pendiente de la relación entre QTc y concentración plasmática 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 rango 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 una historia de síndrome de QT largo congénito o familiar, en pacientes con prolongación adquirida conocida del intervalo QT y en pacientes tratados con otros medicamentos que afecten al intervalo QTc (ver también sección 4.5).

Interacciones medicamentosas: Cabe esperar que la administración conjunta con inductores del CYP3A4 produzca una pérdida de eficacia. No se debe utilizar Labigat 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 de tiempo regulares (ver secciones 4.2, 4.3, 4.8 y 5.2).

Labigat contiene sodio: Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) 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 de 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 de ranolazina pueden también aumentar el potencial de reacciones adversas dependientes de la dosis (p.ej. náuseas, mareos). El tratamiento concomitante con ketoconazol 200 mg dos veces al día aumentó el área bajo la curva (AUC) de ranolazina entre 3,0 y 3,9 veces durante el tratamiento con la misma. 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.

Diltiazem (de 180 a 360 mg una vez al día), que es un inhibidor moderadamente potente del CYP3A4, produce incrementos dosis-dependiente en las concentraciones medias de ranolazina en el estado

estacionario de entre 1,5 y 2,4 veces. Se recomienda realizar un ajuste cuidadoso de la dosis de Labigat en pacientes tratados con diltiazem y con otros inhibidores del CYP3A4 que sean moderadamente potentes (p.ej. eritromicina, fluconazol). Puede que sea necesario reducir la dosis de Labigat (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 los niveles plasmáticos de ranolazina. Verapamilo (120 mg tres veces al día) eleva en 2,2 veces las concentraciones de ranolazina en el estado estacionario. Se recomienda realizar un ajuste cuidadoso de la dosis de Labigat en pacientes tratados con inhibidores de la P-gp. Puede que sea necesario reducir la dosis de Labigat (ver secciones 4.2 y 4.4).

Inductores del CYP3A4: La rifampicina (600 mg una vez al día) disminuye las concentraciones de ranolazina en el estado estacionario en aproximadamente un 95%. Se debe evitar iniciar un tratamiento con Labigat 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 este enzima pueden elevar las concentraciones plasmáticas de ranolazina. La paroxetina (20 mg una vez al día), que es un inhibidor potente del CYP2D6, elevó las concentraciones plasmáticas en el estado estacionario 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 dosificación 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 de moderado a 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 a CYP3A4 (p.ej. simvastatina, lovastatina) y de sustratos de CYP3A4 con un margen terapéutico estrecho (p.ej. ciclosporina, tacrolimus, sirolimus, everolimus), ya que Labigat 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 Labigat, 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 bupropion, 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, los niveles de digoxina deben monitorizarse después de iniciar y al terminar cualquier tratamiento con Labigat.

Simvastatina: El metabolismo y el aclaramiento de la simvastatina son altamente 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 post-comercialización, se ha asociado rabdomiolisis con altas dosis de simvastatina, y se han notificado casos de rabdomiolisis en pacientes que tomaban ranolazina y simvastatina. En los pacientes que toman cualquier dosis de Labigat 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 Cmax y el

AUC de atorvastatina 80 mg una vez al día entre 1,4 y 1,3 veces, respectivamente, y modificó la Cmax y la AUC de los metabolitos de atorvastatina menos de un 35%. En pacientes que toman Labigat, se debería considerar limitar las dosis de atorvastatina y realizar una monitorización clínica adecuada.

En pacientes que toman Labigat, se debería considerar limitar la dosis de otras estatinas metabolizadas por el CYP3A4 (p.e. lovastatina).

Tacrolimus, ciclosporina, sirolimus, everolimus: tras la administración de ranolazina, se ha observado en pacientes un incremento en las concentraciones plasmáticas de tacrolimus, un sustrato de CYP3A4. Se recomienda monitorizar los niveles en sangre de tacrolimus cuando se administra conjuntamente con Labigat, y en base a ello ajustar la dosis de tacrolimus. Esto también se recomienda para otros sustratos de CYP3A4 con un margen terapéutico estrecho (p.ej. ciclosporina, sirolimus, everolimus).

Medicamentos transportados por el transportador de cationes orgánicos-2 (OCT2): En pacientes con diabetes mellitus 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 ranolazina 500 mg o 1000 mg dos veces al día, respectivamente. La exposición de otros sustratos de OCT2, incluyendo pero no limitado a pindolol y vareniclina, 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), eritromicina, y antidepresivos tricíclicos (p.ej. imipramina, doxepina, amitriptilina).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Embarazo: Existe una cantidad limitada de datos sobre la utilización de ranolazina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales demostraron toxicidad embrionaria (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Labigat no debería utilizarse durante el embarazo excepto si fuese claramente necesario.

Lactancia: Se desconoce si la ranolazina se excreta en la leche materna humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en ratas han mostrado la excreción de ranolazina en la leche (para más detalles ver sección 5.3). No se puede excluir un riesgo para el bebé lactante. No se debe utilizar Labigat durante el periodo de lactancia.

Fertilidad: En animales, los estudios de reproducción 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 ranolazina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Labigat puede provocar mareos, visión borrosa, diplopia, 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 a moderada, y suelen aparecer durante las 2 primeras semanas de tratamiento. Éstas se

notificaron durante el programa de desarrollo clínico Fase 3, que incluyó a un total de 1030 pacientes con angina crónica tratados con ranolazina.

Las reacciones adversas, consideradas como al menos 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 ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$).

Trastornos del metabolismo y de la nutrición

Poco frecuentes: anorexia, disminución del apetito, deshidratación.

Raros: hiponatremia.

Trastornos psiquiátricos

Poco frecuentes: ansiedad, insomnio, confusión, alucinaciones.

Raros: desorientación.

Trastornos del sistema nervioso

Frecuentes: mareos, cefalea.

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

Raros: amnesia, disminución del nivel de conciencia, pérdida del conocimiento, coordinación anormal, alteración de la marcha, parosmia.

Frecuencia no conocida: mioclonia.

Trastornos oculares

Poco frecuentes: visión borrosa, trastornos visuales, diplopia.

Trastornos del oído y del laberinto

Poco frecuentes: vértigo, acúfenos.

Raros: hipoacusia.

Trastornos vasculares

Poco frecuentes: sofocos, hipotensión.

Raros: frialdad de las extremidades, hipotensión ortostática.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos

Poco frecuentes: disnea, tos, epistaxis.

Raros: tirantez en la garganta.

Trastornos gastrointestinales

Frecuentes: estreñimiento, vómitos, náuseas.

Poco frecuentes: dolor abdominal, sequedad de boca, dispepsia, flatulencias, molestias estomacales.

Raros: pancreatitis, duodenitis erosiva, hipoestesia oral.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo

Poco frecuentes: prurito, hiperhidrosis.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo

Poco frecuentes: dolor en las extremidades, calambres musculares, hinchazón de las articulaciones, debilidad muscular.

Trastornos renales y urinarios

Poco frecuentes: disuria, hematuria, cromaturia.

Raros: insuficiencia renal aguda, retención urinaria.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama

Raros: disfunción erétil.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración

Frecuentes: astenia.

Poco frecuentes: fatiga, edema periférico.

Exploraciones complementarias

Poco frecuentes: creatinina sanguínea aumentada, urea sanguínea aumentada, intervalo QT corregido prolongado, recuento de plaquetas o leucocitos aumentado, disminución de peso.

Raros: niveles elevados de enzimas hepáticas.

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 fallo renal agudo, en pacientes que tomaban placebo y ranolazina, con una incidencia menor a 1%. Las evaluaciones realizadas en pacientes que podían considerarse que presentaban 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 efectos adversos entre los pacientes tratados con ranolazina en el estudio RIVER-PCI (ver sección 5.1), donde los pacientes con revascularización incompleta post-ICP (intervención coronaria percutánea) recibieron hasta 1000 mg de ranolazina dos veces al día o placebo, de forma aproximada, durante 70 semanas. En este estudio, hubo una tasa de notificación mayor de insuficiencia cardíaca congestiva en el grupo de ranolazina (2,2% vs. 1,0% placebo). Además, se dieron accidentes isquémicos transitorios con más frecuencia en pacientes tratados con ranolazina 1000 mg dos veces al día, comparado con pacientes tratados con placebo (1,0% vs. 0,2% respectivamente); sin embargo, la incidencia de accidente cerebrovascular fue similar entre los grupos de tratamiento (ranolazina 1,7% vs. placebo 1,5%).

Personas de edad avanzada, con insuficiencia renal y con bajo peso: 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 fueron similares al tipo de reacciones observadas en la población general. Entre las notificadas con más frecuencia, durante el tratamiento con ranolazina, las reacciones siguientes se produjeron más a menudo en pacientes de edad avanzada (≥ 75 años de edad) que en pacientes más jóvenes (< 75 años de edad). Las frecuencias mostradas a continuación están corregidas con respecto a placebo: 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/minuto) comparados con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/minuto), las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron las siguientes: Las frecuencias mostradas a continuación están corregidas con respecto a placebo: 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 con bajo peso corporal (≤ 60 kg) fueron similares a las ocurridas en pacientes de mayor peso (> 60 kg). Sin embargo, las frecuencias corregidas respecto a placebo de las siguientes reacciones adversas habituales fueron más altas en pacientes de bajo peso corporal 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%).

Determinaciones analíticas: 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 cambios en la tasa de filtración glomerular, que es consistente con la 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 Sobre dosis

En un estudio de tolerabilidad a dosis altas por vía oral realizado en pacientes con angina de pecho, la incidencia de mareos, náuseas y vómitos aumentó de forma dosis-dependiente. Junto con esas reacciones adversas, en un estudio de sobredosis por vía intravenosa realizado en voluntarios sanos se observó diplopía, letargia y sícope. En caso de sobredosis, el paciente debe ser vigilado estrechamente y el tratamiento debe ser sintomático y de soporte.

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

En la experiencia pos-comercialización, ha habido casos de sobredosis intencional de ranolazina sola o en combinación con otros medicamentos con resultado mortal.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Otros preparados para el corazón; 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, reduce 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. La evidencia clínica de la inhibición de la corriente tardía de sodio por parte de la ranolazina la proporcionan los resultados de un ensayo clínico abierto de 5 pacientes con síndrome de QT largo (LQT3 con la mutación genética SCN5A ΔKPQ), 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 efectos

relacionados con la dosis y la concentración plasmática: prolongación del intervalo QTc (aproximadamente 6 milisegundos a 1000 mg dos veces al día), reducción de 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 alarga el potencial de acción ventricular, y de la inhibición de la corriente tardía de sodio, que acorta 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 es consistente con datos obtenidos en estudios clínicos pivotales, en los que los cambios medios en el QTcF con respecto al valor basal (corrección de Fridericia) tras dosis de 500 y 750 mg dos veces al día fueron 1,9 y 4,9 milisegundos, respectivamente. La pendiente es superior en pacientes con insuficiencia hepática clínicamente significativa.

En un estudio a gran escala (MERLIN-TIMI 36) en 6560 pacientes con SCA 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 ranolazina:placebo 0,99), muerte súbita cardíaca (riesgo relativo ranolazina:placebo 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 subóptimos.

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, como terapia complementaria, 750 mg de ranolazina dos veces al día, 1000 mg de ranolazina dos veces al día o placebo. En las dos dosis estudiadas, ranolazina mostró una mayor eficacia que el placebo en la prolongación del tiempo de ejercicio en concentraciones valle después de 12 semanas. Sin embargo, no hubo diferencias en la duración del ejercicio entre ambas dosis (24 segundos en comparación con el placebo; $p \leq 0,03$).

La administración de ranolazina produjo una reducción significativa tanto en el número de ataques 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 los ataques 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 a la dosis de 1000 mg dos veces al día. En cambio, tanto hombres como mujeres mostraron reducciones similares en la frecuencia de ataques de angina y el consumo de nitroglicerina. Dadas las reacciones adversas dependientes de la dosis y la similar eficacia a 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 ranolazina al tratamiento con amlodipino 10 mg 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 1 semana, seguida de una dosis de mantenimiento de 1000 mg de ranolazina o placebo dos veces al día durante las siguientes 6 semanas, como tratamiento concomitante al tratamiento establecido de 10 mg de amlodipino una vez al día. Adicionalmente, un 45% de la población del estudio recibió también nitratos de acción prolongada. ranolazina mostró a una reducción significativa del número de ataques de angina por semana ($p = 0,028$) y del consumo de nitroglicerina de acción corta ($p = 0,014$) en comparación con placebo. Los valores promedio tanto de

los ataques 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 1 semana de tratamiento con cada uno de los siguientes regímenes: 500 mg de ranolazina dos veces al día, 1000 mg dos veces al día, 1500 mg dos veces al día y placebo. Se observó que ranolazina fue significativamente superior al placebo a 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 brazo placebo desde 24 segundos a 500 mg dos veces al día a 46 segundos a 1500 mg dos veces al día, mostrando una respuesta dosis-dependiente. En este ensayo, la duración más larga del ejercicio correspondió al grupo de 1500 mg; no obstante, en este brazo 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 AI/IMSEST, 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 ranolazina:placebo 0,99), muerte súbita cardíaca (riesgo relativo ranolazina:placebo 0,87) o la frecuencia de arritmias sintomáticas documentadas (un 3,0% frente a un 3,1%) cuando se añadieron a la terapia médica convencional (que incluía betabloqueantes, bloqueantes del canal de calcio, nitratos, agentes antiplaquetarios, medicamentos indicados para reducir los niveles de lípidos e inhibidores de la ECA). Aproximadamente la mitad de los pacientes del estudio MERLIN-TIMI 36 tenían historia de angina de pecho. Los resultados mostraron que la duración del ejercicio fue 31 segundos mayor en los pacientes que recibieron ranolazina frente a los que recibieron placebo ($p = 0,002$). El cuestionario de Seattle para la angina de pecho 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, doble-ciego, controlado con placebo, de acontecimiento-dirigido (RIVER- PCI), se ajustó la dosis hasta 1000 mg dos veces al día (dosis no autorizada en la ficha técnica actual) a 2604 pacientes de edad mayor o igual a 18 años, con antecedentes de angina crónica y con revascularización incompleta tras una intervención coronaria percutánea (ICP). No se mostraron 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 ranolazina (26,2%) *versus* el grupo placebo (28,3%), cociente de riesgo 0,95%, 95% CI 0,82-1,10 $p=0,48$. El riesgo de todas las causas de mortalidad, muerte cardiovascular o acontecimientos adversos cardíovasculares 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 comparado con placebo (17,0% *vs* 11,3%, respectivamente); además, hubo un aumento numérico de todas las causas de mortalidad en pacientes ≥ 75 años (9,2% *vs* 5,1%, $p = 0,074$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Tras la administración de ranolazina por vía oral, las concentraciones plasmáticas máximas ($C_{\text{máx}}$) se observan habitualmente entre 2 y 6 horas después de la administración. El estado estacionario se alcanza por lo general en el plazo de 3 días de 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 ranolazina aumenta más que lo proporcional a la dosis

administrada. En el estado estacionario, se observó un aumento del AUC 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 $C_{\text{máx}}$ en estado estacionario fue, de aproximadamente 1770 (SD 1040) ng/ml, y el valor promedio de AUC_{0-12} en estado estacionario fue de 13700 (SD 8290) ng x h/ml. 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 encuentra unida a proteínas plasmáticas, mayoritariamente a la alfa-1-glicoproteína ácida y débilmente a la albúmina. El volumen de distribución medio en estado estacionario (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 [^{14}C]-ranolazina a sujetos sanos, se recuperó un 73% de la radiactividad en la orina y un 25% en las heces.

El aclaramiento de la ranolazina es dosis-dependiente, disminuyendo el aclaramiento al aumentar la dosis. La semivida de eliminación es de aproximadamente 2–3 horas tras la administración por vía intravenosa. La semivida terminal en estado estacionario 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 [^{14}C]-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. Estudios *in vitro* realizados utilizando microsomas hepáticos humanos indican que la ranolazina se metaboliza principalmente por el CYP3A4 pero también por el CYP2D6. A 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 a 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 de género: El género no mostró un efecto clínicamente relevante sobre 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 derivada de 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 obtenida con 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 de AUC de la ranolazina en sujetos con insuficiencia renal

leve, moderada y grave fue en promedio de 1,7 a 2 veces más alto al obtenido en sujetos que presentaban una función renal normal. Se apreció una gran variabilidad interindividual en los valores de AUC de los sujetos con insuficiencia renal. El valor de AUC de metabolitos aumentó con la disminución de la función renal. El valor de 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/minuto). En sujetos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina de 10 a 30 ml/minuto), 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 de 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 a niveles similares a los que se consiguen tras la exposición clínica fueron las siguientes: la ranolazina se asoció con convulsiones y una mortalidad aumentada en ratas y perros a 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, a exposiciones ligeramente superiores a las que se han observado 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 corticosuprarrenal 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 (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 lo esperado en humanos, respectivamente, no tuvo 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 niveles (AUC) de ranolazina en plasma similares a los niveles esperados en humanos. En ratas, no se observó ningún efecto en los fetos cuando las madres fueron expuestas a niveles (AUC) de ranolazina 2 veces mayores a los esperados 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 postnatal de las crías cuando la exposición de las madres lactantes fue 1,3 veces mayor respecto a lo esperado en humanos, mientras que cuando la exposición fue de 3 veces superior sí se notificó mortalidad postnatal, a la vez que hubo evidencia de excreción de ranolazina en la leche de las ratas. No se observaron efectos adversos en ratas recién nacidas a niveles de exposición similares a los observados en humanos.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Hipromelosa

Copolímero de ácido metacrílico-acrilato de etilo 1:1

Hidróxido de sodio

Celulosa microcristalina

Esterato de magnesio

Recubrimiento

Alcohol polivinílico (E 1203)

Dióxido de titanio (E 171)

Polietilenglicol/Macrogol (E 1521)

Óxido de hierro amarillo (E 172)

Óxido de hierro rojo (E 172)

6.2 Incompatibilidades

No procede

6.3 Periodo de validez

3 años

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blísteres de PVC/PVDC 250/90 con aluminio blanco. Cada caja contiene 30, 60 o 100 comprimidos o un frasco de HDPE blanco sellado con una tapa de plástico a rosca que contiene 60 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

Pharmathen S.A.
6, Dervenakion Str
15351 Pallini Attikis
Grecia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

90.472

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

Julio 2025

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Marzo 2025

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