

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SISTOLEN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS
PROLONGADA 1000 mg

INSTITUTO DE SALUD PÚBLICA DE CHILE AGENCIA NACIONAL DE MEDICAMENTOS SUBDEPARTAMENTO DE AUTORIZACIONES SANITARIAS OFICINA PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS
<div style="border: 1px solid black; padding: 5px; width: fit-content; margin: 0 auto;"> 25 ENE 2012 </div>
Nº Ref.: <u>RF 263440/11</u> Nº Registro: <u>F-19221/12</u> Firma Profesional: <u>[Firma]</u>

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto de liberación prolongada contiene:

Ranolazina 1000 mg

Excipientes: Celulosa microcristalina, hipromelosa, povidona, colorante D y C amarillo Nº10 laca aluminica, talco, estearato de magnesio, macrogol, dióxido de titanio. C.S.

CLASIFICACION FARMACOLOGICA:

Agente antianginoso.

FARMACOLOGIA:

El mecanismo de acción de los efectos antianginosos de la ranolazina no se ha dilucidado totalmente. La ranolazina podría tener ciertos efectos antianginosos por inhibición del influjo celular tardío de sodio (I_{Na}) en las células cardíacas. Tal inhibición reduce la acumulación intracelular de sodio y en consecuencia disminuye la sobrecarga de calcio intracelular. Se considera que la ranolazina, a través de esta 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 del influjo tardío 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 Δ KPQ), en el que se observó un acortamiento significativo del intervalo QTc y una mejoría en la relajación diastólica.

Los efectos antianginosos y antiisquémicos de la ranolazina en el miocardio no dependen de la disminución de la frecuencia cardíaca, de la presión arterial ni de la vasodilatación, durante el ejercicio.

Efectos farmacodinámicos

Efectos hemodinámicos: En estudios controlados, de pacientes tratados con ranolazina tanto en monoterapia o en combinación con otros medicamentos antianginosos, se han observado disminuciones mínimas en la frecuencia cardíaca media (< 2 latidos por minuto) y en la presión arterial sistólica media (< 3 mm Hg).

Efectos electrocardiográficos: En los pacientes tratados con ranolazina, se han observado efectos relacionados con la dosis y la concentración plasmática: prolongación del intervalo QTc (aproximadamente 6 milisegundos con una dosis de 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 del influjo de potasio de rectificación rápida, que alarga el potencial de acción ventricular y de la inhibición del influjo tardío de sodio, que acorta el potencial de acción ventricular. Un análisis poblacional de datos combinados de 1.308

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SISTOLEN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1000 mg

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 pivotaes, 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.

FARMACOCINETICA:**Absorción:**

Luego de la administración oral de ranolazina, se alcanzan concentraciones plasmáticas máximas entre 2 y 6 horas post-dosificación. El estado de equilibrio se alcanza, por lo general, en un plazo de 3 días de administración dos veces al día.

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_{máx} en estado estacionario fue, de aproximadamente 1770 (SD 1040) ng/ml, y el valor promedio de AUC₀₋₁₂ en estado estacionario fue de 13700 (SD 8290) ng x h/ml. Los alimentos no tienen un efecto importante sobre la C_{máx} y el AUC de la ranolazina.

Debido a que la ranolazina es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), los inhibidores de la P-gp pueden aumentar la absorción de la ranolazina.

Distribución:

Aproximadamente el 62% de la ranolazina se encuentra unida a las proteínas plasmáticas, mayoritariamente a la α -1-glicoproteína ácida y débilmente a la albúmina. El volumen de distribución promedio en estado de equilibrio (V_{ss}) es cercano a 180 litros.

Biotransformación:

La ranolazina sufre una metabolización rápida y extensa en el hígado e intestino. Se han identificado un gran número de metabolitos, tanto en el plasma humano (47 metabolitos) como en la orina (>100 metabolitos) y en las heces (825 metabolitos). Se han identificado 14 vías de metabolización, siendo la O-desmetilación y la N-desalquilación las más importantes. Estudios *in vitro* que utilizaron microsomas hepáticos humanos indican que la ranolazina se metaboliza principalmente por el CYP3A y en menor extensión, por el CYP2D6. A la dosis de 500 mg dos veces al día, los sujetos sin actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos, ML) presentaron un valor de AUC 62% más alto que los sujetos con capacidad metabólica del CPY2D6 (metabolizadores rápidos MR); la diferencia correspondiente a la dosis de 1000 mg dos veces al día fue de 25%.

No se ha caracterizado la actividad farmacológica de los metabolitos de ranolazina.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SISTOLEN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1000 mg

Excreción:

La ranolazina se elimina principalmente mediante metabolización. 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 radioactividad en la orina y un 25% en las heces.

El clearance de la ranolazina es dosis dependiente, disminuyendo al aumentar la dosis. Tras la administración por vía intravenosa, la vida media de eliminación es aproximadamente 2 - 3 horas. Luego de la administración de ranolazina por vía oral, la vida media terminal en el estado de equilibrio es de aproximadamente 7 horas, debido a que la eliminación está limitada por la velocidad de absorción.

Poblaciones especiales:

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 en sujetos de 70 kg de peso.

Insuficiencia cardíaca 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 1,3 veces superiores.

Insuficiencia renal: En un estudio que evaluó 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 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 los metabolitos aumentó a medida que disminuía 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 renal moderada (clearance de creatinina de 40 ml/minuto). En sujetos con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina de 10 a 30 ml/minuto), se estimó un aumento en la exposición a la ranolazina entre 1,3 y 1,8 veces.

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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SISTOLEN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1000 mg

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 los pacientes con insuficiencia hepática leve pero aumentó 1,8 veces en pacientes con insuficiencia hepática moderada.

La prolongación del intervalo QT fue más pronunciada en estos pacientes.

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

INDICACIONES:

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 antagonistas del calcio y/o betabloqueadores).

POSOLOGIA:

Vía de Administración: Oral. Puede tomarse con o sin los alimentos.

Los comprimidos recubiertos de liberación prolongada de ranolazina deben tragarse enteros, sin dividir, masticar o triturar.

Dosis habitual en adultos (≥18 años de edad):

Se recomienda una dosis inicial de 500 mg dos veces al día, la cual se puede aumentar a 1000 mg dos veces al día, según sea necesario y dependiendo de los síntomas clínicos.

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

Modificación de la dosis: El ajuste de la dosis puede ser necesario cuando se administra ranolazina en combinación con otros medicamentos (ver "Interacciones")

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).

La dosis máxima de ranolazina se debe limitar a 500 mg dos veces al día en los pacientes que usan simultáneamente diltiazem, verapamilo u otros inhibidores moderados del CYP3A.

Está contraindicada la administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4

Insuficiencia renal: Se recomienda un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina entre 30 y 80 ml/minuto). La ranolazina está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/minuto).

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SISTOLEN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1000 mg

Insuficiencia hepática: Se recomienda un ajuste cuidadoso de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve. La ranolazina está contraindicada en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave.

Personas de edad avanzada: El ajuste de la dosis en pacientes de edad avanzada debe realizarse con prudencia. 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. Se ha observado una mayor incidencia de reacciones adversas en personas de edad avanzada.

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.

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.

Pacientes pediátricos: La ranolazina no se recomienda en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

CONTRAINDICACIONES:

- Antecedentes de hipersensibilidad a la ranolazina o a cualquiera de los componentes de la formulación.
- Pacientes con prolongación preexistente del intervalo QT.
- Pacientes que reciben medicamentos que prolongan el intervalo QT.
- Insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/minuto).
- Insuficiencia hepática moderada o grave.
- Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (p.ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, nelfinavir, ritonavir, saquinavir).
- Administración concomitante de inductores del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hierba de San Juan).
- Administración concomitante de antiarrítmicos de clase Ia (p.ej., quinidina) o clase III (p.ej., dofetilida, sotalol) distintos de la amiodarona.

13. PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Embarazo:
No existen datos suficientes relativos al uso de ranolazina en mujeres embarazadas, se desconoce el riesgo potencial en seres humanos, por lo tanto, este medicamento no debería utilizarse durante el embarazo.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SISTOLEN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1000 mg**

- Lactancia:
Se desconoce si la ranolazina se excreta en la leche materna humana. No hay estudios en animales sobre la excreción de la ranolazina en la leche materna. No debería utilizarse ranolazina durante el período de lactancia.
- Pediatría y adolescencia:
No se ha establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en niños y adolescentes (< 18 años de edad).
- Geriátrica:
En los estudios clínicos, no se observaron diferencias en la eficacia en los pacientes ≥ 65 años de edad comparado con los pacientes más jóvenes. No hubo diferencias en la seguridad en los pacientes ≥ 65 años de edad comparado con los pacientes más jóvenes, sin embargo, los pacientes ≥ 75 años de edad presentaron con ranolazina una mayor incidencia de eventos adversos, eventos adversos serios y la suspensión del fármaco debido a eventos adversos, en comparación con el placebo. En general, la dosis para un paciente de edad avanzada por lo general debe comenzar en el extremo inferior del rango de dosis, debido que la mayor frecuencia de disminución de la función hepática, renal o cardíaca, a las enfermedades concomitantes o al tratamiento con otros fármacos.
- Insuficiencia renal:
La ranolazina está contraindicada en los pacientes con insuficiencia renal grave (clearance de creatinina < 30 ml/minuto).
La función renal disminuye con la edad, por lo tanto durante el tratamiento con ranolazina es importante controlar la función renal a intervalos de tiempo regulares.
- Insuficiencia hepática:
La ranolazina está contraindicada en los pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave. Las concentraciones plasmáticas de ranolazina aumentaron 1,8 veces en los pacientes con insuficiencia hepática moderada. La prolongación del intervalo QT aumentó 3 veces en estos pacientes.
- Se debe tener precaución cuando se prescriba o se aumente la dosis de ranolazina en los pacientes en los que cabe esperar una exposición aumentada al fármaco producida por:
 - Administración concomitante de inhibidores moderados del CYP3A4.
 - Administración concomitante de inhibidores de la glicoproteína P (P-gp).
 - Insuficiencia hepática leve.
 - Insuficiencia renal leve a moderada (clearance de creatinina entre 30 y 80 ml/min)
 - Personas de edad avanzada.
 - Pacientes con bajo peso (≤ 60 kg).
 - Pacientes con ICC moderada a grave (NYHA clases III - IV).En los 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 ranolazina en

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SISTOLEN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1000 mg

pacientes que presenten una combinación de varios de estos factores, deberá monitorearse 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). 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, ranolazina 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:

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 entre 2 y 7 milisegundos a lo largo del rango de concentración plasmática correspondiente a las dosis de ranolazina 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, en pacientes con prolongación adquirida conocida del intervalo QT y en pacientes tratados con otros medicamentos que afecten al intervalo QTc.

- Es de esperar que la coadministración de ranolazina con inductores del CYP3A4 produzca una pérdida de eficacia. No se debe utilizar ranolazina en pacientes tratados con inductores del CYP3A4 (p. ej., rifampicina, rifabutina, rifapentina, fenobarbital, fenitoína, carbamazepina e hierba de San Juan) (ver "Contraindicaciones").

- Efectos sobre la capacidad de conducir y utilizar maquinarias:

Se ha informado que la ranolazina puede causar mareos y visión borrosa. Por lo tanto, se debe informar a los pacientes que tengan precaución a la hora de conducir y manejar maquinaria si experimentan estos efectos adversos.

INTERACCIONES:

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

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SISTOLEN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1000 mg

(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 (p. ej., tipranavir, indinavir, saquinavir, lopinavir/ritonavir, fosamprenavir, ritonavir, atazanavir, nelfinavir), claritromicina, telitromicina, nefazodona]. El jugo de pomelo es también un inhibidor potente del CYP3A4.

Diltiazem (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 entre 1,5 y 2,4 veces. Se recomienda realizar un ajuste cuidadoso de la dosis de ranolazina en los 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 ranolazina.

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 ranolazina en pacientes tratados con inhibidores de la P-gp. Puede que sea necesario reducir la dosis de ranolazina.

- 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 ranolazina durante la administración de inductores del CYP3A4 (p.ej., rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hierba de San Juan).
- 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 en promedio 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 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.

FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SISTOLEN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1000 mg

- 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., 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 monitorearse después de iniciar y al terminar cualquier tratamiento con ranolazina.
- Simvastatina: El metabolismo y el clearance de la simvastatina son altamente dependientes del CYP3A4. La administración de 1000 mg de ranolazina dos veces al día elevó tanto las concentraciones plasmáticas de simvastatina lactona, como de ácido simvastatínico. Asimismo, aumentó la actividad de inhibición de la HMG-CoA reductasa entre 1,4 y 1,6 veces.
- 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).

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.

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 adversas se definen como muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/199$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10000$ a $< 1/1000$) y muy raras ($< 1/10000$).

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SISTOLEN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1000 mg**

Trastornos del metabolismo y de la nutrición:

Poco frecuentes: Anorexia, disminución del apetito, deshidratación.

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.

Raros: Amnesia, disminución del nivel de conciencia, pérdida del conocimiento, parosmia.

Trastornos oculares:

Poco frecuentes: Visión borrosa, trastornos visuales.

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: Dermatitis alérgica, urticaria, sudor frío, erupción.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:

Poco frecuentes: Dolor en las extremidades, calambres musculares, hinchazón de las articulaciones.

Trastornos renales y urinarios:

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SISTOLEN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1000 mg**

Poco frecuentes: Disuria, hematuria, cromaturia.

Trastornos del aparato reproductor y de la mama:

Raros: Disfunción eréctil.

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.

Experiencia post-comercialización:

En la experiencia post-comercialización, se han comunicado casos de insuficiencia renal aguda, incluyendo a pacientes con insuficiencia renal leve a moderada preexistente y/o pacientes que tomaban concomitantemente medicamentos que se conoce que interactúan con la ranolazina.

SOBREDOSIS:

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

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

PRESENTACION:

Envases con xx a xx comprimidos recubiertos de liberación controlada.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en lugar fresco y seco, a no más de 25°C, protegido de la luz y fuera del alcance de los niños.

**FOLLETO INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
SISTOLEN XR COMPRIMIDOS RECUBIERTOS DE LIBERACIÓN
PROLONGADA 1000 mg**

BIBLIOGRAFIA

- "FDA, Food and Drug Administration", Center for Drug Evaluation and Research, Drugs@FDA, Approved Label, Ranexa (ranolazine) extended-release tablets (Revised 23/09/2010).
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021526s012lbl.pdf
- EMA, European Medicines Agency - Science Medicines Health. European Public Assessment Reports (EPAR) Product Information, Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, Ranexa 500 mg comprimidos de liberación prolongada. (Revised on 10/05/2010).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000805/WC500045937.pdf
- EMA, European Medicines Agency - Science Medicines Health, European Public Assessment Reports (EPAR), Ranexa - EPAR Procedural steps taken and scientific information after authorization (Revised on 07/06/2010).
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000805/WC500045942.pdf

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**