



COMITÉ DE EVALUACIÓN DE
NUEVOS MEDICAMENTOS DE EUSKADI



| | |
|------------------------------------|---|
| Principio activo: | RANOLAZINA |
| Nombre Comercial y presentaciones: | ▲ RANEXA® (Laboratorios Menarini S.A.) 375 mg 60 comp. liberación prolongada (77,27 euros) 500 mg 60 comp. liberación prolongada (77,27 euros) 750 mg 60 comp. liberación prolongada (77,27 euros) |
| Condiciones de dispensación: | Receta médica. Aportación reducida |
| Fecha de evaluación: | Mayo 2010 |
| Fecha de comercialización: | Enero 2010 |
| Procedimiento de autorización: | Centralizado |
| Código ATC: | C01EB18 - Otros preparados para el corazón |

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento complementario de pacientes sintomáticos 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).

CONTRAINDICACIONES¹

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/minuto)
Insuficiencia hepática moderada o grave.
Administración concomitante de inhibidores potenciales del CYP3A4 (ej, zumo de pomelo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, claritromicina, telitromicina, nefazodona).
Administración concomitante de antiarrítmicos de clase Ia (ej, quinidina) o clase III (ej, dofetilida, sotalol) distintos de la amiodarona.

MECANISMO DE ACCIÓN¹

El mecanismo de acción de la ranolazina es prácticamente desconocido. Una hipótesis es que inhibe la corriente tardía de sodio en las células cardíacas. El resultado es una reducción de la acumulación intracelular de sodio y en consecuencia, una rebaja de la sobrecarga de calcio intracelular. Se considera que la ranolazina reduce esos desequilibrios iónicos intracelulares durante la isquemia. Cabe esperar que esta reducción de la sobrecarga de calcio celular aumente la relajación miocárdica y por tanto reduzca la rigidez diastólica de la cavidad ventricular izquierda.

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

FARMACOCINÉTICA¹

Tras la administración oral, las concentraciones plasmáticas máximas ocurren a las 2-6 horas. El estado estacionario se alcanza por lo general a los 3 días de una administración de dos veces al día.

La biodisponibilidad absoluta media varió del 35 al 50%, presentando una alta variabilidad interindividual. Aproximadamente el 62% se encuentra unido a proteínas plasmáticas. Se elimina menos del 5% de la dosis de forma inalterada en la orina y las heces. Tras la administración oral de una única dosis de 500 mg a sujetos sanos, se recuperó un 73% en la orina y un 23% en heces.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

Adultos. La dosis inicial recomendada es de 375 mg dos veces al día. Después de 2-4 semanas se debe subir la dosis a 500 mg y en función de la respuesta del paciente, se podrá subir adicionalmente hasta una dosis máxima recomendada de 750 mg dos veces al día.

Si un paciente experimenta reacciones adversas relacionadas con el tratamiento (p ej. mareos, náuseas o vómitos), puede ser necesario reducir la dosis de ranolazina 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.

La ranolazina se comercializa en comprimidos de liberación prolongada de 375 mg, 500 mg y 750 mg. Los comprimidos deben tragarse enteros, no machacarlos, romperlos ni masticarlos. Pueden tomarse con o sin alimentos.

Los envases contienen, además del prospecto, una tarjeta de alerta para el paciente, que debe presentar, junto con la lista de medicamentos que toma, en cada visita a un profesional sanitario.

EFICACIA CLÍNICA

Estudios frente a placebo

Se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo para determinar la eficacia antianginosa de la ranolazina, pero solo un ensayo estableció su eficacia en la indicación autorizada de terapia combinada y a las dosis autorizadas (estudio CARISA). En estos ensayos se han utilizado también dosis más altas que las máximas recomendadas en la ficha técnica (750 mg/12 h).

ESTUDIO CARISA²

Se determinó la eficacia de ranolazina a dosis de 750 mg/12 h y de 1 g/12 h frente a placebo en 823 pacientes de al menos 21 años. Los pacientes estaban diagnosticados de angina estable crónica al menos 3 meses antes del inicio del estudio y en la prueba de esfuerzo presentaban síntomas limitantes y signos de isquemia miocárdica.

Todos los pacientes llevaban tratamiento antianginoso: 180 mg diltiazem o 50 mg atenolol o 5 mg amlodipino. Una limitación de este estudio fue que estos fármacos se utilizaban a dosis de inicio y no a la dosis máxima tolerada. Se permitía también la utilización de nitroglicerina sublingual³.

El estudio duró 12 semanas. Las características de los pacientes eran similares para todos los grupos al comienzo del ensayo. La edad media de los pacientes era de 63,9 años, siendo el 77,5% hombres.

La variable principal del estudio fue el cambio desde la situación basal en la duración del ejercicio en la fase valle, después de 12 semanas de tratamiento. Como variables secundarias se evaluaron el tiempo hasta el comienzo de la angina, tiempo hasta la isquemia ECG, la frecuencia de los casos de angina y la frecuencia del uso de nitroglicerina.

La duración del ejercicio en la situación basal fue de aproximadamente 7 minutos en las tres ramas del estudio.

Los dos grupos tratados con la ranolazina aumentaron de forma estadísticamente significativa el tiempo de ejercicio comparado con el placebo. No hubo sin embargo, diferencias entre las dos dosis de la ranolazina.

El beneficio medio frente a placebo analizando los dos grupos de ranolazina fue de 23,9 segundos (0,40 minutos).

Duración del ejercicio hasta angina en la prueba de esfuerzo (segundos)

| | Placebo | Ranolazina 750 mg/12 h | Ranolazina 1 g/12 h |
|--|---------|---------------------------|------------------------|
| Valor basal | 418,3 | 416,4 | 414,7 |
| Cambio en el tiempo de ejercicio hasta la angina | 91,7 | 115,4 | 115,8 |
| Diferencia media frente a placebo 12 semanas | | 23,7 (2,3 – 45,1) | 24,0 (2,4 – 45,7) |
| Valor p | | 0,03 | 0,029 |

Según los resultados obtenidos, la eficacia de ranolazina frente a placebo fue estadísticamente significativa aunque el beneficio neto fue modesto y la relevancia clínica escasa.

Las variables secundarias fueron tiempo hasta el comienzo de la angina (mostró diferencias significativas) y tiempo hasta la isquemia en el ECG (sin diferencias significativas).

Otros estudios de ranolazina frente a placebo publicados son el ensayo ERICA y MARISA.

Ensayo ERICA⁴

Examinó la eficacia de la ranolazina en pacientes con síntomas persistentes de angina a pesar de estar tratados con 10 mg de amlodipino. Los criterios de inclusión, además de otros, señalaban que los pacientes debían estar diagnosticados de angina crónica estable al menos 3 meses antes del comienzo del estudio con al menos 3 episodios de angina a la semana durante 2 semanas a pesar de estar tratados con amlodipino. Se aleatorizaron 565 pacientes a ranolazina 500 mg/12 h o placebo durante 1 semana, seguido de ranolazina 1 g / 12 h o placebo durante 6 semanas añadido a amlodipino. Los pacientes debían haber comenzado un tratamiento con amlodipino al menos 2 semanas antes de entrar en el ensayo. El resto de fármacos antianginosos no se permitían excepto nitroglicerina de acción larga o sublingual.

La variable principal fue **la comunicación personal** de los episodios de angina durante las 6 semanas de la fase de doble ciego. La diferencia entre los grupos fue estadísticamente significativa, aunque su valor mostró una relevancia clínica escasa, menor de 1 episodio menos de angina por semana en el grupo ranolazina. La frecuencia de los episodios de angina en el grupo de ranolazina fue de 2,9 frente a 3,3 en el grupo placebo (p = 0,028).

| | Placebo | Ranolazina |
|---|-------------|-------------|
| Frecuencia de episodios de angina semanal | 3,31 ± 0,22 | 2,88 ± 0,19 |
| Consumo semanal de nitroglicerina | 2,68 ± 0,22 | 2,03 ± 0,20 |

Una variable secundaria fue el consumo medio de nitroglicerina semanal que disminuyó también en 0,7 comprimidos en el grupo ranolazina. Esta diferencia también fue estadísticamente significativa.

Estudio MARISA⁵

Es un ensayo frente a placebo aleatorizado doble ciego cruzado con 4 fases de 1 semana de duración cada una. Participaron 191 pacientes con angina estable. Las dosis utilizadas fueron 500 mg, 1 g y 1,5 g de ranolazina dos veces al día. Los pacientes debían suspender la medicación antianginosa (excepto nitroglicerina sublingual si era necesario). La variable principal fue la duración total del ejercicio a las 12 horas de tomar el fármaco (fase valle). Las variables secundarias fueron tiempo hasta comienzo de la angina y tiempo hasta la isquemia en la fase valle, después de 3 dosis de ranolazina. Se obtuvieron datos de eficacia en 175 pacientes, en los que la duración del ejercicio fue de 24 s, 34 s y 46 s más que la media de la obtenida con placebo, con dosis de 500 mg, 1 g y 1,5 g respectivamente. Todas estas diferencias fueron estadísticamente significativas. El ensayo mostró un modelo de dosis-respuesta. No obstante, los ensayos cruzados deben tener un periodo de lavado suficiente, algo que no ocurrió, lo que limita los resultados obtenidos. Los abandonos fueron mayores en el grupo de ranolazina 1,5 g (7%). La mayoría de los abandonos que se produjeron por efectos adversos se dieron con mayor proporción en este grupo (6%). Todo esto hizo que dosis mayores de 1 g /12 h no estén autorizadas.

Estudio MERLIN-TIMI 36⁶

La ranolazina también se ha estudiado en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, estudio MERLIN-TIMI 36. Es el único estudio publicado que mide variables de morbimortalidad cardiovascular y con una duración de casi un año (348 días). Es un estudio doble ciego en el que participaron 6560 pacientes ingresados en el hospital. Se aleatorizaron, en las primeras 48 h de comienzo de los síntomas de isquemia, a ranolazina o placebo, inicialmente intravenoso y después oral. La

dosis oral fue de 1 g/12 h. La variable principal fue una variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e isquemia recurrente. Los resultados de seguridad incluían muerte por cualquier causa, reingreso y arritmias sintomáticas documentadas. La variable principal ocurrió en un 23,5% en el grupo placebo y en 21,8% en el grupo de la ranolazina (HR = 0,92 IC 95% = 0,83 – 1,02). Este resultado muestra la falta de beneficio de la ranolazina en el tratamiento del síndrome coronario agudo^{7,8}.

SEGURIDAD

Reacciones adversas

En los ensayos controlados no hubo efectos adversos graves relacionados con la ranolazina. Los efectos adversos fueron dosis dependientes. Los más frecuentes (<10%) incluyeron mareos, estreñimiento, náusea, astenia y dolor de cabeza. Un análisis de subgrupos de pacientes con EPOC, insuficiencia cardiaca congestiva o diabetes no alteró la frecuencia de los efectos adversos. Los pacientes >75 años experimentaron una frecuencia mayor de efectos adversos⁸.

Hay evidencia de que la ranolazina prolonga el intervalo QT lo que puede provocar una predisposición hacia arritmias cardiacas⁸. Estos efectos son dosis-dependientes. Los datos indican que el efecto arritmogénico es relativamente bajo, aunque con concentraciones plasmáticas muy altas, este potencial efecto puede llegar a ser peligroso. En los estudios MARISA y CARISA se observaron prolongaciones del intervalo QT de hasta 9,2 milisegundos con la dosis de 1 g/12 h (dosis no autorizada).

Los efectos adversos graves más frecuentes fueron los episodios de angina inestable, infarto y angina de pecho, lo que resulta esperable en la población estudiada. Un efecto adverso grave menos frecuente pero médicamente también importante fue el síncope⁷.

Determinaciones analíticas¹. 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.

Abandonos

Los abandonos por efectos adversos ocurrieron en un 8,9%. El estudio de mayor duración, MERLIN, es también el de mayor número de pacientes y en general, no aparecieron otros problemas de seguridad que los que ya habían aparecido.

El principal efecto adverso que condujo al abandono fueron mareos, náuseas y episodios de angina⁷.

Los pacientes no abandonaron los ensayos por problemas de prolongación del intervalo QT y no hubo informes de problemas de arritmias peligrosos, aunque estos estudios no tenían suficiente potencia para mostrar efectos adversos raros, por lo que hacen falta estudios a largo plazo y de mayor duración⁸.

Advertencias y precauciones de uso¹

Cuando se prescriba o se aumente la dosis de ranolazina, hay que tener en cuenta que puede esperarse una exposición aumentada al fármaco producida por:

- Administración concomitante de inhibidores moderados del CYP3A4 (diltiazem, fluconazol, eritromicina...)
- Administración concomitante de inhibidores de la P-gp (glicoproteína P) (verapamilo, ciclosporina, quinidina...)
- No se ha evaluado el potencial de inhibición del CYP2B6 por lo que se recomienda prudencia durante la administración concomitante de por ejemplo, bupropion, efavirenz y ciclofosfamida.
- Insuficiencia hepática leve
- Insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 80 ml/minuto)
- Personas de edad avanzada
- Pacientes con bajo peso (≤ 60 Kg)
- Pacientes con ICC moderada a grave (clases III-IV de la NYHA)

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 ranolazina 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). Las precauciones anteriormente indicadas están basadas en el riesgo observado en un paciente ML 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 MR del CYP2D6. Si se ha determinado o se sabe de antemano que el paciente MR del CYP2D6, ranolazina se puede utilizar con prudencia en este paciente aunque presente una combinación de varios de los factores de riesgo anteriormente indicados.

Prolongación del intervalo QT:

La ranolazina ha mostrado prolongación del intervalo QT dosis dependiente. Mientras la significación clínica de esta hecho es desconocida en el caso de la ranolazina, otros fármacos con este potencial se han asociado con arritmias tipo *torsades de pointes* y muerte súbita⁸.

Al ser una característica dependiente de la dosis, no se debe utilizar dosis mayores de 1 g/12 h.

No hay estudios que examinen los efectos de ranolazina en pacientes con prolongación preexistente del intervalo QT o que tomen otros fármacos que prolonguen el intervalo QT. Debido a los posibles efectos aditivos, la ranolazina debe evitarse en pacientes con prolongación QT conocida (incluida síndrome QT alargado congénito, hipopotasemia no corregida), historia conocida de taquicardia ventricular y pacientes que tomen otros fármacos que puedan prolongar el intervalo QT, como antiarrítmicos clase IA (quinidina) y clase III (dofetilido, sotalol) y antipsicóticos (tioridazida, ziprasidona).

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

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.

Interacciones medicamentosas y otras formas de interacción¹

Efectos de otros medicamentos sobre la ranolazina

Inhibidores de CYP3A4 o inhibidores de la P-gp: La ranolazina es un sustrato del CYP3A4. Los inhibidores del CYP3A4 elevan las concentraciones plasmáticas de ranolazina que pueden también aumentar el potencial de reacciones adversas dependientes de la dosis (ej, náuseas, mareos). Está contraindicada la combinación de ranolazina con inhibidores potentes del CYP3A4. El zumo de pomelo es también un inhibidor del CYP3A4. Diltiazem (de 180 a 360 mg/día) es un inhibidor moderadamente potente del CYP3A4, produce incrementos dosis-dependientes 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 en pacientes tratados con diltiazem y con otros inhibidores del CYP3A4 que sean moderadamente potentes (ej, eritromicina, fluconazol). Puede ser necesario reducir la dosis de ranolazina.

La ranolazina es sustrato de la P-gp. Los inhibidores de la P-gp (ej, ciclosporina, quinidina, 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 aun tratamiento con ranolazina durante la administración de inductores del CYP3A4 (ej, rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hipérico o hierba de San Juan).

Inhibidores del CYP2D6: La ranolazina se metaboliza parcialmente por el CYP2D6 por lo que 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%.

Efecto 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 P-gp puede incrementarse

Los datos disponibles sugieren que la ranolazina es un inhibidor débil del CYP2D6. La exposición a los sustratos del CYP2D6 (ej, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos) puede aumentar durante la administración concomitante de ranolazina, por lo que puede ser necesario reducir la dosis de estos medicamentos.

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

Digoxina. En la administración conjunta se ha notificado 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 o al terminar cualquier tratamiento con la ranolazina.

Simvastatina. El metabolismo y el aclaramiento de la simvastatina son altamente dependientes del CYP3A4, dando lugar a elevación de la concentración de simvastatina. Asimismo, aumentó la actividad de inhibición de la HMG-CoA reductasa entre 1,4 y 1,6 veces.

Existe riesgo teórico de que el tratamiento concomitante de ranolazina con otros medicamentos que prologuen 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 incluyan en algunos antihistamínicos (ej, terfenadina, astemizol mizolastina), algunos antiarrítmicos (ej, quinidina disopiramina, procainamida), eritromicina y antidepresivos tricíclicos (ej, imipramina, doxepina, amitriptilina).

Uso en situaciones especiales¹

- **Embarazo.** No existen datos suficientes sobre su utilización por lo que no debe utilizarse excepto si fuese claramente necesario.
- **Lactancia.** Se desconoce si se excreta en la leche materna, por lo que no debe utilizarse durante la lactancia.
- **Mujeres.** el efecto sobre la frecuencia de la angina y la tolerancia al ejercicio fue considerablemente menor en mujeres que en hombres. En el estudio CARISA la mejora en la prueba de esfuerzo en mujeres fue un 33% del efecto obtenido en hombres a la dosis de 1 g/12 h. En el estudio ERICA donde la variable principal fue la frecuencia de los ataques de angina, la media de reducción semanal de ataques de angina fue 0,3 para mujeres y 1,3 para hombres⁸.
- **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 notificada en estos subgrupos fueron similares al tipo de reacciones recogidas en la población general. Las reacciones adversas que se produjeron con mayor frecuencia en pacientes de ≥ 75 años que en menores de 75 años (las frecuencias están corregidas con placebo): estreñimiento (8% frente a 5%), náuseas (6% frente a 3%), hipotensión (5% frente a 1%) y vómitos (4% frente a 1%). En pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina ≥ 30 -80 ml/min) comparados con pacientes con función renal normal (aclaramiento de creatinina > 80 ml/min), las reacciones adversas comunicadas con más frecuencia fueron las siguientes (las frecuencias están corregidas con placebo): estreñimiento (8% frente a 4%), mareos (7% frente a 5%) y náuseas (4% frente a 2%). En pacientes con bajo peso ≤ 60

kg las reacciones adversas fueron similares a las observadas en pacientes con > 60kg. Sin embargo, las frecuencias corregidas con placebo fueron: náuseas (6% frente a 1%), vómitos (6% frente a 1%) e hipotensión (4% frente a 2%).

- **Niños y adolescentes.** No se ha estudiado los parámetros farmacocinéticas de la ranolazina en la población pediátrica (<18 años).
- **Conducción de vehículos.** No se han realizado estudios sobre la capacidad para conducir vehículos y utilizar máquinas. La ranolazina puede provocar mareos y visión borrosa que pueden afectar a la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

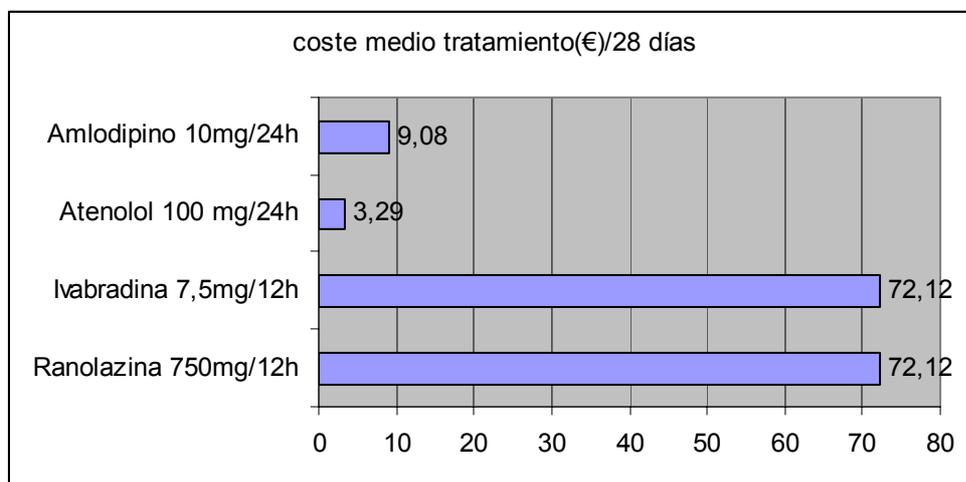
RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: nitratos, betabloqueantes y/o calcioantagonistas

No hay estudios comparativos.

No se justifica la realización únicamente de estudios frente a placebo.

COSTE COMPARATIVO



LUGAR EN TERAPÉUTICA

El tratamiento inicial de la angina incluye el estilo de vida saludable y el control de las comorbilidades. En pacientes con angina leve a moderada estable, los betabloqueantes son de primera elección. Si la monoterapia no controla los síntomas, se combina con calcioantagonistas y/o nitratos de liberación prolongada.

En el único ensayo publicado que estableció la eficacia de la ranolazina en la indicación autorizada, estudio CARISA, su beneficio fue modesto aunque estadísticamente significativo (24 segundos más de ejercicio hasta la angina con ranolazina, después de 12 semanas de tratamiento). En este estudio, se utilizaron dosis bajas del tratamiento de base (atenolol, amlodipino o diltiazem), lo que incluso limita este resultado. El estudio ERICA encontró una diferencia de 1 episodio de angina menos con ranolazina después de 7 semanas de tratamiento. El estudio MERLIN-TIMI 36, el de mayor duración, mostró una falta de beneficio en el síndrome coronario agudo.

Los efectos adversos más frecuentes fueron, en general, leves: problemas gastrointestinales (estreñimiento, náusea, vómitos) y mareos. Presenta un riesgo de prolongación del intervalo QT dosis-dependiente. La ranolazina tiene también una gran cantidad de interacciones medicamentosas que pueden dar lugar a aumentos en la concentración plasmática, potenciando el riesgo de arritmias. El paciente deber llevar una tarjeta de alerta con la lista de fármacos que toma.

Por todo ello, la modesta eficacia de la ranolazina en la prevención de episodios de angina no sobrepasa el riesgo de efectos adversos graves⁹.

En el tratamiento de la angina estable se recomienda seguir utilizando los fármacos de primera elección, los betabloqueantes y/o calcioantagonistas.

CONCLUSIÓN

- La ranolazina es un fármaco indicado en la angina estable en pacientes que sean intolerantes o que no se controlen con los tratamientos de primera elección. Su mecanismo de acción es prácticamente desconocido.
- Estudios frente a placebo han mostrado una eficacia modesta, pero estadísticamente significativa, en el tiempo de ejercicio y en la frecuencia de ataques anginosos.
- No ha demostrado reducción de la morbilidad coronaria.
- En general, es un fármaco bien tolerado cuyos efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (estreñimiento, náusea, vómitos) y mareos.
- Se recomienda precaución en la utilización de la ranolazina debido a que presenta riesgo de prolongación del intervalo QT dosis-dependiente, interacciones farmacológicas con una gran variedad de medicamentos utilizados en pacientes con enfermedad cardiovascular. También están más expuestos a reacciones adversas los pacientes con enfermedad renal, hepática o de bajo peso o ancianos.
- La modesta eficacia de la ranolazina en la prevención de episodios de angina no compensa el riesgo de efectos adversos graves.

La recomendación es seguir utilizando los fármacos de primera elección en la angina estable, que siguen siendo los betabloqueantes. Los antagonistas del calcio, amlodipino y verapamilo serían una alternativa a los anteriores.

FRASE RESUMEN: Eficacia clínica modesta frente a un riesgo a tener en cuenta de efectos adversos y de interacciones.

CALIFICACIÓN: “NO SUPONE UN AVANCE TERAPÉUTICO”.

Posibilidades de calificación:

Aporta en situaciones concretas: *

Importante mejora terapéutica: ***

No supone un avance terapéutico: ●

Modesta mejora terapéutica: **

No valorable: información insuficiente ?

BIBLIOGRAFÍA:

¹ Ficha técnica de RANOLAZINA® (Laboratorios Menarini S.A.).

http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000805/WC500045937.pdf

² Effects of Ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina. A randomized controlled trial. Chaitman BR et al. for the combination assessment of ranolazine in stable angina (CARISA) investigators. JAMA 2004;291 (3):309-16

³ Regional Drug and Therapeutics Centre Wolfson Unit, Claremont Place, Newcastle upon Tyne. http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_94_Ranolazine.pdf

⁴ Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipino: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. Stone PH et al for the ERICA investigators. Journal of the American College of Cardiology 2006;48:566-75

⁵ Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. Chaitman BR et al. and MARISA investigators. Journal of the American College of Cardiology 2004;43:1375-82

⁶ Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular events in patients with non-ST-elevation acute coronary syndromes: The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. Morrow DA et al. JAMA 2007;297(16):1775-83

⁷ Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP). Informe Público Europeo de Evaluación (EPAR). Ranexa® (Ranolazina) EMEA/CHMP/30876/2008
http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000805/WC500045942.pdf

⁸ Ranexa approval letter FDA
http://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2010/021526s012lbl.pdf

⁹ Ranolazine: new drug. Stable angina: not worth the risk. Prescrire International 2009;18(102):148-7

Esta evaluación ha sido realizada de acuerdo con el Procedimiento Normalizado de Trabajo de los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Aragón, Cataluña, Euskadi y Navarra.

La evaluación de novedades terapéuticas en el momento de su comercialización se apoya en información cuya validez puede verse limitada con el paso del tiempo, por lo que debe ser empleada con precaución.

Queda totalmente prohibido el uso de este documento con fines promocionales.

COMITÉ DE REDACCIÓN

- Iñigo Aizpurua Imaz. Farmacéutico de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- Susana Fernández Gallastegui. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Uribe. Osakidetza.
- Julia Fernández Uria. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Bilbao. Osakidetza.
- Juan José García Albás. Farmacéutico de Farmacia Hospitalaria; Hospital de Txagorritxu. Osakidetza.
- Josu Ibarra Amarica. Médico de Atención Primaria; Comarca Araba. Osakidetza.
- Nekane Jaio Atela. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Itxasne Lekue Alkorta. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Ezkerraldea-Enkarterri. Osakidetza.
- Eulali Mariñelarena Mañeru. Médica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Carmela Mozo Avellaned. Farmacéutica de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Este. Osakidetza.
- Justo Mugica Campos. Médico de Atención Primaria; Comarca Gipuzkoa Oeste. Osakidetza.
- Margarita Odriozola Altuna. Médica de Atención Primaria; Comarca Interior. Osakidetza.
- Isabel Porras Arregui. Farmacéutica de CEVIME. Departamento de Sanidad.
- María Teresa Santamarta Lozano. Farmacéutica de BIOEF. Fundación Vasca de Innovación e Investigación Sanitarias.
- Luisa Ugedo Urruela. Farmacóloga; Facultad de Medicina y Odontología. Universidad del País Vasco.

INFORME RANOLAZINA TABLA RESUMEN DE ENSAYOS CLÍNICOS CONTROLADOS (ECR)

| Referencia (Autor, publicación) | Tipo de estudio y objetivo | Población estudiada (Criterios de inclusión/exclusión) | Pauta de tratamiento | Variables de medida (end-point) | Resultados (tamaño del efecto/valores p/ intervalos de confianza) | Calidad estudio (escala Jadad) |
|--|---|--|--|---|---|--|
| Chaitman BR et al, for the CARISA Investigators JAMA 2004;291:309-16 | ECA doble ciego controlado con placebo, grupos paralelos. Objetivo: Determinar si la ranolazina mejora el tiempo total de ejercicio en la fase valle, en pacientes con síntomas de angina a pesar de estar tratados con dosis bajas de atenolol, amlodipino o diltiazem | Pacientes ≥ 21 años con cardiopatía coronaria confirmada y al menos 3 meses de historia de angina de esfuerzo con prueba de esfuerzo positiva n= 823 edad media = 63,9 años hombres = 77,5% Se excluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca grave (clase III y IV) o con síndrome coronario agudo o que se les había realizado una revascularización en los dos meses anteriores a la inclusión. | Ranolazina 750 mg/12h (279) Ranolazina 1g/12h (275) Placebo/12h (269) Todos los pacientes llevaban tratamiento antianginoso: 180 mg diltiazem o 50 mg atenolol o 5 mg amlodipino nitroglicerina sublingual si necesidad Duración: 12 semanas de tratamiento Tolerancia basal en la prueba de esfuerzo = 416,5 seg | Variable principal: tiempo que tolera el paciente en una prueba de esfuerzo Secundarias Tiempo hasta el comienzo de la angina Tiempo hasta la isquemia ECG Frecuencia de casos de angina a la semana Frecuencia del uso de nitroglicerina | Diferencia frente a placebo (seg) Ranolazina 750mg/12h 23,7 (10,9) p=0,03 Ranolazina 1g/12h 24,0 (11,0) p=0,03 Placebo = 510 segundos Diferencia frente a placebo Ranolazina 750mg/12h 29,7 (12,1) p=0,01 Ranolazina 1g/12h 26,0 (12,2) p=0,03 Placebo = 441 segundos Diferencia media frente a placebo Ranolazina 750mg/12h 19,9 (12,2) p=0,10 Ranolazina 1g/12h 21,1 (12,4) p=0,09 Placebo = 424 segundos Ranolazina 750mg/12h = 2,5 Ranolazina 1g/12h = 0 2,1 Placebo = 3,3 Efectos adversos vértigos, náuseas, astenia $\leq 7,3\%$ Aumentos de QT: Ranolazina 750mg/12h = 6,1 miliseg Ranolazina 1g/12h = 9,2 miliseg | Aleatoriz.:1+1 Ciego: 1+1 Pérdidas: 1 Total: 5 77,5% hombres y 98% caucásicos Limitaciones No se señala el análisis por intención de tratar ni el cumplimiento. Exclusión de pacientes con insuficiencia cardiaca grave (III y IV) Los antianginosos con los que se compara la ranolazina se utilizan a dosis bajas |

| | | | | | | |
|---|--|--|--|--|---|---|
| <p>Stone PH, et al, for the ERICA Investigators J Am Coll Cardiol 2006;48:566-75 Financiado por CV Therapeutics</p> | <p>ECA doble ciego, controlado con placebo, grupos paralelos. Objetivo: Determinar si la ranolazina mejora la frecuencia semanal media de episodios de angina (según una valoración del paciente). Todos los pacientes presentaban síntomas persistentes a pesar del tratamiento con amlodipino</p> | <p>Pacientes \geq 18 años con cardiopatía coronaria y al menos 3 meses de historia de angina de esfuerzo y al menos 3 episodios de angina por semana, a pesar del tratamiento con amlodipino 10 mg/día n= 565 edad media = 61,6 años hombres =72,5% Se excluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca grave clase IV, infarto de miocardio o angina inestable en los dos meses anteriores a la inclusión. También se excluyeron, entre otros, pacientes con historia de torsades de pointes, que hubieran recibido fármacos que aumenten el QT o con QT aumentado ($QT_C > 500$) y pacientes que tomen fármacos que inhiban el CYP 3A4 o con enfermedad hepática o renal</p> | <p>Ranolazina 500 mg/12h o placebo (1 semana), ranolazina 1g/12 h o placebo (6 semanas) en combinación con 10 mg de amlodipino/d y nitroglicerina si es necesaria Duración: 1 semana de fase inicial + 6 semanas de doble ciego</p> | <p>Variable principal: Número medio de episodios de angina a la semana Secundarias Frecuencia del uso de nitroglicerina</p> | <p>Número medio de episodios de angina/semana Ranolazina = 2,9 episodios / semana Placebo = 3,3 episodios / semana P=0,028 Utilización media de nitroglicerina/semana Ranolazina = 2,0 episodios / semana Placebo = 2,7 episodios / semana P=0,014</p> | <p>Aleatoriz.:1 Ciego: 1 Pérdidas: 1 Total: 3 72,5% hombres y 98,5% caucásicos Limitaciones El artículo señala la comparación únicamente con amlodipino 10 mg y no con betabloqueantes combinados con amlodipino. La dosis de 1g/12h es mayor a la dosis máxima autorizada</p> |
| <p>Chaitman BR et al., for the MARISA Investigators JACC 2004;43:1375-82 Financiado por CV Therapeutics</p> | <p>ECA doble ciego controlado con placebo, cruzado. Objetivo: Determinar la relación dosis-respuesta de la ranolazina en la duración del ejercicio en la fase valle</p> | <p>Pacientes \geq 21 años con cardiopatía coronaria y al menos 3 meses de historia de angina de esfuerzo medicada n = 191 edad media = 64,3 años hombres =73,3% Se excluyeron pacientes con insuficiencia cardiaca</p> | <p>Ranolazina 500 mg/12h Ranolazina 1 g/12h Ranolazina 1,5g/12h Placebo/12h Solo se permitía utilizar nitroglicerina sublingual si era necesario</p> | <p>Variable principal: tiempo que tolera el paciente en una prueba de esfuerzo Secundarias Tiempo hasta el comienzo de la angina.</p> | <p>Diferencia frente a placebo (seg) Ranolazina 500 mg/12h 23,8 (7,9) p<0,003 Ranolazina 1 g/12h 33,7 (8,0) p<0,001 Ranolazina 1,5g/12h 45,9 (8,0) p<0,001 Placebo = 506 segundos Diferencia frente a placebo Ranolazina 500 mg/12h 27,0 (9,5) p=0,005 Ranolazina 1 g/12h</p> | <p>Aleatoriz.:1 Ciego: 1 Pérdidas: 1 Total: 3 Limitaciones Los diseños cruzados tienen dificultades para asignar la dosis más adecuada.</p> |

| | | | | | | |
|--|--|---|--|-------------------------------------|---|---|
| | | <p>congestiva clase III y IV, infarto, angina inestable o revascularización en los dos meses previos a la inclusión, aumento del QT (QT_c> 500) o cualquier fármaco que aumente el QT, pacientes que tomen o ingieran alimentos que afecten al metabolismo de CYP 3A4.</p> | <p>Duración: 4 semanas de tratamiento.</p> | <p>Tiempo hasta la isquemia ECG</p> | <p>45,9 (9,5) p<0,001 Ranolazina 1,5g/12h 59,6 (9,6) p<0,001</p> <p>Placebo = 407 segundos</p> <p>Diferencia media frente a placebo Ranolazina 500 mg/12h 27,6 (8,1) p<0,001 Ranolazina 1 g/12h 44,5 (8,1) p<0,001 Ranolazina 1,5g/12h 64,6 (8,2) p<0,001</p> <p>Placebo = 443 segundos</p> <p>Efectos adversos Ranolazina 500 mg/12h = 16,0% Ranolazina 1 g/12h = 21,7% Ranolazina 1,5g/12h = 34,2% Placebo = 15,6%</p> <p>Los efectos adversos más importantes fueron: angina, dolor de cabeza, astenia, mareos y náuseas.</p> <p>Los efectos adversos aumentaron al aumentar las dosis de ranolazina, siendo sustancialmente más frecuentes con la de 1,5 mg/12h que con la de 1g/12h.</p> <p>Los abandonos por efectos adversos se dieron especialmente con la dosis de 1,5mg/12h</p> | <p>El método de aleatorización no se señala y tampoco el análisis por intención de tratar. 88% de los participantes acabaron el estudio.</p> <p>73,5% hombres y 91,1% caucásicos</p> <p>El uso en monoterapia no está autorizado</p> |
|--|--|---|--|-------------------------------------|---|---|

Los valores corresponden a la fase valle = 12 horas post-dosis
 La dosis de 1 g/12 h no está autorizada