

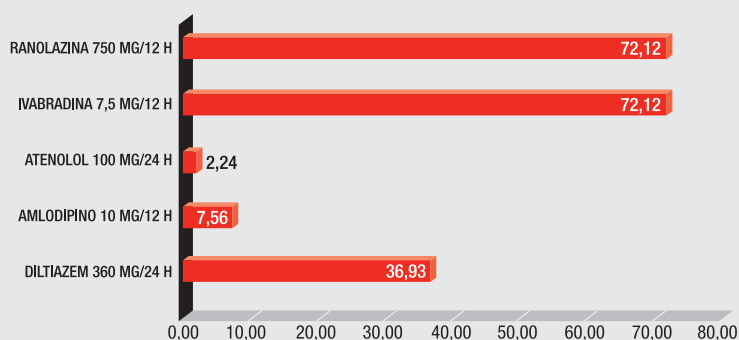
03/2011

Ranolazina[▲] (Ranexa[®]) para el tratamiento de la angina estable

Muchos inconvenientes para ningún beneficio relevante

[-]	0	1	2	3	4	[+]
	INFORMACIÓN INSUFICIENTE	NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO	SÓLO APORTA EN SITUACIONES CONCRETAS	MODESTA MEJORA TERAPÉUTICA	IMPORTANTE MEJORA TERAPÉUTICA	

Coste medio tratamiento 28 días (€)



- La ranolazina está indicada en la angina estable como tratamiento complementario en pacientes intolerantes o que no se controlan con los tratamientos de primera elección.
- Presenta una eficacia modesta en el tiempo de ejercicio (24 segundos más) y en la frecuencia de angina (0,4 episodios menos, en 7 semanas). Sólo se ha estudiado frente a placebo.
- No ha demostrado reducción de la morbimortalidad coronaria.
- Presenta riesgo de prolongación del intervalo QT y gran variedad de interacciones con medicamentos utilizados en la enfermedad cardiovascular.
- La modesta eficacia de la ranolazina no compensa el riesgo de efectos adversos graves.

Indicaciones terapéuticas¹

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).

Mecanismo de acción y farmacocinética¹

El mecanismo de acción es prácticamente desconocido. Parece reducir el calcio celular, aumentando la relajación miocárdica y reduciendo la rigidez del ventrículo izquierdo. Estos efectos no dependen de cambios en la frecuencia cardiaca, tensión arterial ni de la vasodilatación.

Se recomienda seguir utilizando betabloqueantes y/o antagonistas del calcio



La C_{max} se alcanza a las 2-6 horas y el estado estacionario a los 3 días. La biodisponibilidad es del 35-50%, con gran variabili-

dad interindividual. El 62% se une a proteínas plasmáticas. Se elimina en orina y heces.

Posología y forma de administración¹

Adultos. La dosis inicial es de 375 mg/12h. Después de 2-4 semanas se debe subir a 500 mg y, según la respuesta, hasta la dosis máxima de 750 mg/12h. Si aparecen reacciones adversas, reducir la dosis hasta 500 mg ó 375 mg/12h. Si los síntomas continúan, suspender el tratamiento. Los comprimidos deben tragarse enteros, con o sin alimentos.

El paciente debe llevar una tarjeta de alerta, donde se apuntan todos los medicamentos que toma.

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los Comités de Evaluación de Nuevos Medicamentos de Andalucía, Cataluña, País Vasco, Aragón y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones en función de los avances científicos que se produzcan. Se recuerda la gran importancia de notificar al Centro de Farmacovigilancia las sospechas de reacciones adversas de los nuevos medicamentos.

Eficacia clínica

Se han realizado varios ensayos clínicos aleatorizados frente a placebo para determinar la eficacia de la ranolazina. Sólo uno se realizó en la indicación autorizada y en terapia combinada (ensayo CARISA).

Ensayo CARISA². Participaron 823 pacientes diagnosticados de angina estable, que se aleatorizaron a placebo o ranolazina (750 mg ó 1g/12h), seguidos durante 12 semanas. Todos llevaban tratamiento antianginoso (diltiazem, atenolol o amlodipino). Una limitación del ensayo fue que estos fármacos se utilizaban a dosis de inicio y no a la dosis máxima tolerada. Se permitía la utilización de nitroglicerina sublingual³. La variable principal fue el cambio en la duración del ejercicio desde la situación basal, que en las tres ramas fue de unos 7 minutos. El beneficio neto fue modesto, 24 segundos, lo que resulta ser de relevancia clínica escasa.

Ensayo ERICA⁴. Se aleatorizaron 565 pacientes con angina crónica, a pesar de estar tratados con amlodipino, a ranolazina 500 mg/12h o placebo durante 1 semana, seguido de ranolazina 1 g/12h o placebo durante 6 semanas, añadido al amlodipino. Se permitía utilizar nitroglicerina de acción larga o sublingual. La variable principal fue la comunicación personal de los episodios de angina. El resultado fue de 2,9 episodios en el grupo ranolazina frente a 3,3 en el placebo, $p=0,028$.

Ensayo MARISA⁵. Ensayo aleatorizado doble ciego cruzado con 4 fases de 1 semana cada una. Se aleatorizaron 191 pacientes con angina estable a recibir placebo o ranolazina (500 mg, 1 g ó 1,5 g/ 12h). Los pacientes podían utilizar nitroglicerina sublingual. La variable principal fue la duración total del ejercicio en la fase valle y los resultados fueron 24 segundos, 34 s y 46 s respectivamente. Una limitación del estudio es que los ensayos cruzados deben tener un periodo de lavado suficiente, algo que no ocurrió. Los abandonos fueron mayores en el grupo ranolazina 1,5 mg (7%).

Estudio MERLIN-TIMI 36⁶. Estudio de un año de duración, realizado en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. La variable principal (muerte cardiovascular, infarto de miocardio e isquemia recurrente) ocurrió un 23,5% con placebo y un 21,8% con ranolazina [HR = 0,92 (0,83–1,02)], lo que muestra la falta de beneficio de la ranolazina en el tratamiento del síndrome coronario agudo^{7,8}.

Seguridad y precauciones de empleo

Reacciones adversas

Los abandonos por efectos adversos ocurrieron en un 9%. Los efectos adversos fueron dependientes de la dosis, siendo los más

frecuentes (>10%) mareos, estreñimiento, náusea, astenia y dolor de cabeza. Esta frecuencia aumenta en pacientes >75 años⁹.

Los efectos adversos graves más frecuentes fueron angina inestable, infarto y angina de pecho. Un efecto adverso poco frecuente, pero grave, fue el síncope⁷.

La ranolazina prolonga el intervalo QT, lo que puede predisponer hacia arritmias cardíacas⁹. Los datos indican que el efecto arritmogénico es relativamente bajo, aunque con concentraciones plasmáticas muy altas puede resultar peligroso.

Contraindicaciones y precauciones¹

Contraindicaciones. Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes, insuficiencia renal grave, insuficiencia hepática moderada o grave, administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (zumo de pomelo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, claritromicina, telitromicina, nefazodona), inductores del CYP3A4 (rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hipérico o hierba de San Juan). Tampoco se debe utilizar en pacientes con prolongación QT (incluido síndrome QT alargado congénito o hipopotasemia no corregida), historia conocida de taquicardia ventricular y pacientes que tomen otros fármacos que puedan prolongar el intervalo QT, como antipsicóticos (ziprasidona) y antiarrítmicos clase IA (quinina) y clase III (dofetilida, sotalol).

Precauciones. Administración concomitante de inhibidores moderados del CYP3A4 (diltiazem, fluconazol, eritromicina), de inhibidores de la P-gp (glicoproteína P) (verapamilo, ciclosporina, quinidina), o del CYP2B6 (bupropion, efavirenz, ciclofosfamida), insuficiencia hepática leve, insuficiencia renal de leve a moderada, personas de edad avanzada, pacientes con bajo peso (≤ 60 kg) y pacientes con ICC moderada a grave (clases III y IV de la NYHA).

Interacciones¹

Los inhibidores de la CYP3A4, de la P-gp y del CYP2D6 pueden aumentar las concentraciones de ranolazina, mientras que los inductores del CYP3A4 pueden disminuirlas.

La ranolazina puede elevar las concentraciones de los fármacos que son sustratos del CYP3A4, de la P-gp y de la CYP2D6 (antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos). No se ha evaluado la inhibición que produce en el CYP2B6, por lo que se recomienda prudencia. Produce también aumentos de concentraciones plasmáticas de digoxina y simvastatina.

Situaciones especiales

Embarazo y lactancia. No debe utilizarse. **Mujeres.** Los efectos sobre la frecuencia de la angina y la tolerancia al ejercicio fue considerablemente menor en mujeres que en hombres. **Personas de edad avanzada, con insuficiencia renal y/o con bajo peso.** Las reacciones adversas se producen con mayor frecuencia en este tipo de pacientes. **Niños y adolescentes.** No se debe utilizar en menores de 18 años. **Conducción de vehículos.** La ranolazina puede provocar mareos y visión borrosa.

Lugar en la terapéutica

El tratamiento inicial de la angina incluye un estilo de vida saludable y el control de las comorbilidades. En pacientes con angina estable leve a moderada, los betabloqueantes son de primera elección. Si la monoterapia no controla los síntomas, se combina con antagonistas del calcio y/o nitratos de liberación prolongada. Los pacientes cuyos síntomas no se controlan con dosis máximas toleradas de dos fármacos deberían ser remitidos al cardiólogo.

En el ensayo CARISA, único que responde a la indicación del fármaco, los pacientes del grupo ranolazina aumentaron su tolerancia al ejercicio hasta la angina en 24 segundos (valor basal = 7 minutos). Una limitación del ensayo es que se utilizaron dosis bajas del tratamiento de base. El estudio ERICA encontró una diferencia de 0,4 episodios menos de angina con ranolazina después de 7 semanas de tratamiento. El estudio MERLIN-TIMI 36, mostró una falta de beneficio en una variable combinada de morbimortalidad, en el síndrome coronario agudo.

Presenta riesgo de prolongación del intervalo QT y una gran cantidad de interacciones medicamentosas, que pueden potenciar el riesgo de arritmias. El paciente deber llevar una tarjeta con la lista de fármacos que toma.

Debido a su modesta eficacia y al riesgo de efectos adversos graves, se recomienda seguir utilizando los fármacos de primera elección, betabloqueantes y/o antagonistas del calcio.

Presentaciones

Ranexa[®] (Laboratorios Menarini S.A.) 375 mg 60 comp. (77,27 €), 500 mg 60 comp. (77,27 €) y 750 mg 60 comp. (77,27 €). Con receta médica. Aportación reducida.

Bibliografía

Puede consultarse en el informe completo sobre la ranolazina disponible en: <http://www.bit.navarra.es>



Servicio Navarro de Salud
Osasunbidea

INFORMACIÓN:

Servicio de Prestaciones Farmacéuticas Plaza de la Paz s/n, 4ª planta - 31002 Pamplona T 848429047 F 848429010

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS:

Iñaki Abad, M^a José Ariz, Ana Azparren, Juan Erviti, Javier Garjón, Javier Gorricho, Antonio López, Rodolfo Montoya, Mikel Moreno, Lourdes Muruzábal