

## INFORME DE EVALUACIÓN RANOLAZINA

<b>Principio activo:</b>	<b>RANOLAZINA</b>
<b>Nombre Comercial y presentaciones:</b>	RANEXA <sup>®</sup> (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)
<b>Condiciones de dispensación:</b>	Receta médica. Aportación reducida
<b>Fecha de evaluación:</b>	Mayo 2010
<b>Fecha de comercialización:</b>	Enero 2010
<b>Procedimiento de autorización:</b>	Centralizado

### INDICACIÓN<sup>1</sup>

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<sup>1</sup>

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.

## FARMACOCINÉTICA<sup>1</sup>

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 ADMINISTRACIÓN<sup>1</sup>

A los pacientes se les debe entregar el prospecto de la especialidad de ranolazina y la tarjeta de alerta para el paciente (que se encuentra en el interior de la caja), indicándoseles que presenten su tarjeta de alerta junto con la lista de medicamentos que toman en cada una de las visitas a su profesional sanitario.

La ranolazina se comercializa en comprimidos de liberación prolongada de 375 mg, 500 mg y 750 mg.

**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 ó 375 mg dos veces al día. Si los síntomas no se resuelven tras la reducción de la dosis, habrá que suspender el tratamiento.

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

## 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 máximas (estudio CARISA).

### ESTUDIO CARISA<sup>2</sup>

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 ó 50 mg atenolol ó 5 mg amlodipino. Se permitía también la utilización de nitroglicerina sublingual. Una limitación de este estudio fue que estos fármacos se utilizaban a dosis de inicio y no a la dosis máxima tolerada.<sup>3</sup>

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 ERICA<sup>4</sup>**

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 MARISA<sup>5</sup>

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 claro de dosis-respuesta. 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 la dosis máxima de ranolazina sea 1 g /12 h.

### Estudio MERLIN-TIMI 36<sup>6</sup>

La ranolazina también se ha estudiado en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, estudio MERLIN-TIMI 36. Este estudio permite una visión amplia de la eficacia y seguridad del fármaco, debido al tipo de pacientes seleccionados. Además es un estudio a largo plazo. 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. Después de un seguimiento medio de 348 días, 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. Si se encontraron diferencias significativas en la incidencia de la isquemia recurrente HR=0,87 (IC=0,76-0,99), pero no las hubo en la muerte cardiovascular ni en la ocurrencia de infarto<sup>6,8</sup>.

## SEGURIDAD

### Efectos adversos

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 cardíaca congestiva o diabetes no alteró la frecuencia de los efectos adversos. Los pacientes >75 años experimentaron una frecuencia mayor de efectos adversos<sup>8</sup>.

Hay evidencia de que la ranolazina prolonga el intervalo QT lo que puede provocar una predisposición hacia arritmias cardíacas<sup>8</sup>. 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.

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 síncope<sup>7</sup>.

**Determinaciones analíticas<sup>1</sup>.** 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 angina<sup>6</sup>.

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 duración<sup>8</sup>.

## CONTRAINDICACIONES<sup>1</sup>

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.  
Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min)

Insuficiencia hepática moderada o grave.

Administración concomitante de inhibidores potenciales del CYP3A4 (ej, 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.

## **ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES<sup>1</sup>**

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
- Administración concomitante de inhibidores de la P-gp (glicoproteína P)
- 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 ( $\leq 60\text{Kg}$ )
- 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 súbita<sup>8</sup>.

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 co-administración 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 INTERACCIÓN<sup>1</sup>

### 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. El 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 al terminar cualquier tratamiento con la ranolazina.

**Simvastatina.** El metabolismo y el aclaramiento de la simvastatina son altamente dependiente del CYP3A4 la administración de 1000mg de ranolazina dos veces al día elevó tanto las concentraciones plasmáticas 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).

## UTILIZACIÓN EN SITUACIONES ESPECIALES<sup>1</sup>

- **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 hombres.<sup>8</sup>
- **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  $\geq 75$  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  $\geq 30-80$  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  $\leq 60$  kg las reacciones adversas fueron similares a las observadas en pacientes con  $> 60$ kg. 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
- **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.

## LUGAR EN TERAPÉUTICA

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, que siguen siendo los betabloqueantes y/o calcioantagonistas. En el único ensayo publicado que estableció su eficacia en la indicación autorizada, estudio CARISA, su beneficio fue modesto aunque estadísticamente significativo (0,40 minutos más de ejercicio hasta la angina con ranolazina, después de 12 semanas de tratamiento). 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.

Por todo ello, la modesta eficacia de la ranolazina en la prevención de episodios de angina no sobrepasa el riesgo de efectos adversos graves<sup>9</sup>.

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

## RESUMEN ANÁLISIS COMPARATIVO

Fármaco comparador: betabloqueantes y/o calcioantagonistas

**No hay estudios comparativos**

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

## CONCLUSIÓN

- La ranolazina es un antianginoso con un mecanismo de acción prácticamente desconocido.
- Ha demostrado tener una eficacia modesta pero estadísticamente significativa en el tratamiento sintomático de la angina estable. En general, es un fármaco bien tolerado cuyos efectos adversos más frecuentes son gastrointestinales (estreñimiento, náusea, vómitos) y mareos. Los cambios en la frecuencia cardíaca y la tensión sanguínea son mínimos
- Está indicado en población frágil con comorbilidades y tratamientos diversos
- Se metaboliza por el isoenzima CYP3A4 y CYP2D6 y es también sustrato de la glicoproteína P, lo que da lugar a un riesgo alto de interacciones farmacocinéticas
- Riesgo de prolongación del intervalo QT dosis-dependiente
- Riesgo de interacciones farmacodinámicas con fármacos que prolongan el intervalo QT

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.

### **CALIFICACIÓN: “NO SUPONE AVANCE TERAPÉUTICO Y EXPONE A LOS PACIENTES A POTENCIALES EFECTOS ADVERSOS GRAVES”**

*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.*

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

Se recomienda ajustar la dosis en insuficiencia renal, hepática, personas de edad avanzada, personas de bajo peso, insuficiencia cardíaca congestiva y cuando se administra concomitantemente con inhibidores de CYP3A4 y glicoproteína P (P-gp).

Está contraindicado en

**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 (ej, diltiazem, fluconazol, eritromicina) o inhibidores de la P-gp (ej, verapamilo, ciclosporina).

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 de leve a moderada (aclaramiento de la creatinina entre 30 y 80 ml/min). La ranolazina está contraindicada en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de la creatinina <30 ml/min).

**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 ( $\leq 60$  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 está recomendada para uso en niños menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

## BIBLIOGRAFÍA

<sup>1</sup> Ficha técnica de RANOLAZINA® (Menarini S.A.).

<sup>2</sup> 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

<sup>3</sup> Regional Drug and Therapeutics Centre Wolfson Unit, Claremont Place, Newcastle upon Tyne. [http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE\\_94\\_Ranolazine.pdf](http://www.nyrdtc.nhs.uk/docs/nde/NDE_94_Ranolazine.pdf)

<sup>4</sup> Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: 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

<sup>5</sup> 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

<sup>6</sup> 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

<sup>7</sup> EPAR agencia europea del medicamento

<sup>8</sup> Ranexa approval letter FDA

<sup>9</sup> Prescrire International 2009;18(102):148-7