

NUEVO MEDICAMENTO A EXAMEN

COMITÉ DE EVALUACIÓN DE NUEVOS MEDICAMENTOS

Nº 170 · 2010



Informe de evaluación completo:
www.osanet.euskadi.net/cevime/es



Principio activo:

RANOLAZINA

Eficacia clínica modesta frente a un riesgo a tener en cuenta de efectos adversos y de interacciones

Nombre comercial y presentaciones:

▲ RANEXA® (Menarini S.A.)

375 mg 60 comp. liberación prolongada (77,27 €)
500 mg 60 comp. liberación prolongada (77,27 €)
750 mg 60 comp. liberación prolongada (77,27 €)

Condiciones de dispensación: Receta médica
Aportación reducida
Fecha de evaluación: Mayo 2010
Fecha de comercialización: Enero 2010
Procedimiento de autorización: Centralizado

Calificación:

NO SUPONE UN AVANCE TERAPEUTICO



La novedad no aporta ventajas frente a otros medicamentos ya disponibles en la indicación para la que ha sido autorizada.

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.

Es de gran importancia notificar a la Unidad de Farmacovigilancia del País Vasco las sospechas de reacción adversa a los nuevos medicamentos.

Posibilidades de calificación:

Importante mejora terapeútica: ***

Modesta mejora terapeútica: **

Aporta en situaciones concretas: *

No supone un avance terapeútico: ●

No valorable: información insuficiente



Comité de redacción: Iñigo Aizpurua, Julia Fernández, Susana Fernández, Juan José García, Josu Ibarra, Nekane Jaio, Itxasne Lekue, Eulali Mariñelarena, Carmela Mozo, Justo Múgica, Margarita Odriozola, Isabel Porras, Mª Teresa Santamaría, Luisa Ugedo.



Esta Ficha «Nuevo medicamento a examen» se ha extraído como resumen de un Informe de Evaluación más extenso, que está a disposición de toda persona interesada en la web. También se puede solicitar a los Farmacéuticos de Comarca, o bien al CEVIME. Tel. 945 01 92 66 - e-mail: cevime-san@ejgv.es

La calificación ha sido asignada conjuntamente por los CENM de Andalucía, Cataluña, País Vasco y Navarra. La información que aquí se presenta es la disponible hasta el momento y es susceptible de modificaciones futuras en función de los avances científicos que se produzcan.

INDICACIONES APROBADAS¹

Tratamiento complementario de pacientes sintomáticos con angina de pecho estable que sean intolerantes o que no se controlen adecuadamente con las terapias antianginosa de primera línea (como betabloqueantes y/o antagonistas del calcio).

Contraindicaciones: Insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30ml/min). Insuficiencia hepática moderada o grave. Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP3A4 (ej, pomelo, itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, claritromicina, telitromicina, nefazodona) o de antiarrítmicos de clase Ia (ej, quinidina) o clase III (ej, dofetilida, sotalol) distintos de la amiodarona.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN¹

La dosis inicial recomendada es de 375 mg dos veces al día. Después de 2-4 semanas se debe incrementar 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), se puede reducir la dosis hasta 500 mg o 375 mg dos veces al día; si los síntomas no revierten, habrá que suspender el tratamiento.

Los comprimidos de ranolazina deben tragarse enteros.

A los pacientes se les debe entregar la tarjeta de alerta (que se encuentra en el interior de la caja), indicándoles que la presenten junto con la lista de medicamentos que toman en cada una de las visitas a un profesional sanitario.

EFICACIA CLÍNICA

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).

En el **estudio CARISA²** se valoró el tiempo de ejercicio en pacientes diagnosticados de angina estable crónica en tratamiento antianginoso con 180 mg diltiazem o 50 mg atenolol o 5 mg amlodipino. Se comparó a las 12 semanas la eficacia de añadir ranolazina a dosis de 750 mg/12 h y de 1 g/12 h (dosis no aprobada) frente a placebo en 823 pacientes. El beneficio medio frente a placebo en los dos grupos de ranolazina fue de 23,9 segundos (estadísticamente significativo aunque de relevancia clínica escasa).

Ensayo ERICA⁴: examinó la eficacia de la ranolazina en pacientes con angina estable a pesar de estar tratados con 10 mg de amlodipino. Se aleatorizaron 565 pacientes a ranolazina 500 mg/12 h o placebo durante 1 semana, seguido de ranolazina 1 g/12 h (dosis no aprobada) o placebo durante 6 semanas añadido a amlodipino. A las seis semanas la frecuencia de los episodios de angina en el grupo de ranolazina fue de 2,9 frente a 3,3 en el grupo placebo (estadísticamente significativa aunque de relevancia clínica escasa).

Estudio MARISA⁵: es un ensayo frente a placebo aleatorizado doble ciego cruzado con 4 fases de 1 semana de duración. Participaron 191 pacientes con angina estable. Las dosis utilizadas de ranolazina fueron 500 mg, 1 g y 1,5 g 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). La duración del ejercicio fue de 24 s, 34 s y 46 s más que la media obtenida con placebo, con dosis de 500 mg, 1 g y 1,5 g, respectivamente. Todas estas diferencias fueron modestas, estadísticamente significativas y de significación clínica incierta.

Estudio MERLIN-TIMI 36⁶: se realizó en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST, durante aproximadamente un año y la dosis oral fue de 1 g/12 h (dosis no aprobada). La variable principal fue una variable combinada de muerte cardiovascular, infarto de miocardio e isquemia recurrente; ocurrió en un 21,8% en el grupo de la ranolazina y en un 23,5% en el grupo placebo (HR: 0,92; IC 95%: 0,83 - 1,02), diferencia no significativa.

SEGURIDAD¹

Reacciones adversas

En los ensayos los efectos adversos fueron dosis dependientes, siendo los más frecuentes (<10%) mareos, estreñimiento, náusea, astenia y dolor de cabeza.

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 médicalemente importante fue el síncope.

Hay evidencia de que la ranolazina prolonga el intervalo QT lo que puede provocar una predisposición hacia arritmias cardiacas. Otros fármacos

con este potencial se han asociado con arritmias tipo torsades de pointes y muerte súbita. Al ser una característica dependiente de la dosis, no se debe utilizar dosis mayores de 1 g/12h (dosis máxima recomendada de 750 mg/12h).

Advertencias y precauciones

La exposición a la ranolazina puede incrementarse por la administración concomitante de:

- inhibidores moderados del CYP3A4 (diltiazem, fluconazol, eritromicina...).
- inhibidores de la P-gp (verapamil, quinidina, ciclosporina...).
- Se recomienda prudencia con inhibidores del CYP2B6 (bupropion, efavirenz, ciclofosfamida).
- Insuficiencia hepática leve.
- Insuficiencia renal de leve a moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 80 ml/min).
- Personas de edad avanzada.
- Pacientes con bajo peso ($\leq 60\text{Kg}$).
- Pacientes con ICC moderada a grave (clases III-IV de la NYHA).

Este riesgo de exposición aumentada es mayor en pacientes con ausencia de actividad del CYP2D6 (metabolizadores lentos).

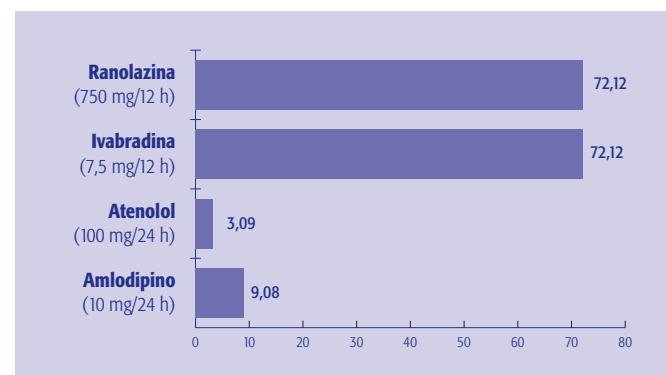
Interacciones medicamentosas

- Inductores del CYP3A4 (p.ej. rifampicina, fenitoína, fenobarbital, carbamazepina, hipérico o hierba de San Juan) por posible pérdida de eficacia.
- 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.
- La ranolazina también es un inhibidor débil del CYP2D6 y puede ser necesario reducir la dosis de los medicamentos sustratos del CYP2D6 (ej, antidepresivos tricíclicos y antipsicóticos).
- Digoxina: se ha notificado un aumento medio de 1,5 veces en los niveles plasmáticos tras la administración conjunta con la ranolazina.
- Simvastatina: la administración de ranolazina eleva las concentraciones plasmáticas de simvastatina y su actividad inhibitoria de la HMG-CoA reductasa.

Utilización en situaciones especiales

- Embarazo: no debe utilizarse excepto si fuese claramente necesario.
- Lactancia: no debe utilizarse durante la lactancia.
- Personas de edad avanzada, con insuficiencia renal y con bajo peso: es importante controlar la función renal a intervalos de tiempo regulares.
- Conducción de vehículos: puede provocar mareos y visión borrosa.

COSTE MEDIO TRATAMIENTO (€)/28 DÍAS



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 combinan con calcioantagonistas y/o nitratos de liberación prolongada.

En los ensayos, la ranolazina presenta una eficacia modesta en la prevención de episodios de angina y no sobrepasa el riesgo de efectos adversos graves. Por todo ello, en el tratamiento de la angina estable se recomienda seguir utilizando los fármacos de primera elección, los betabloqueantes y/o calcioantagonistas.

Todas las referencias bibliográficas están disponibles en el INFORME DE EVALUACIÓN DE LA RANOLAZINA en: <http://www.osanet.euskadi.net/cevime/es>