

## RANOLAZINA

**Paredero Domínguez JM. Servicio de Farmacia de la GAP de Guadalajara**  
**Núñez Martín JM. Área de Farmacia. Servicios Centrales del SESCAM**

*La ranolazina es un fármaco antianginoso que ha demostrado una modesta mejora de pacientes con angina de pecho estable, no superior a la del tratamiento convencional con beta-bloqueantes o antagonistas del calcio y mayores efectos secundarios, por lo que su uso debe quedar relegado a intolerancia al tratamiento convencional.*

### INDICACIONES

La ranolazina (RAN) está indicada como 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 betabloqueantes y/o antagonistas del calcio)<sup>1</sup>.

### POSOLÓGIA

La dosis inicial recomendada de RAN es de 375 mg dos veces al día. Después de un período de tiempo entre 2 y 4 semanas, se debe subir la dosis a 500 mg dos veces al día y, en función de la respuesta del paciente, se podrá subir adicionalmente hasta una dosis máxima recomendada de 750 mg dos veces al día, vigilando los efectos adversos e interacciones<sup>1</sup>.

### MECANISMO DE ACCIÓN Y FARMACOCINÉTICA

El mecanismo de acción de la RAN es prácticamente desconocido. La RAN podría tener ciertos efectos antianginosos por inhibición de la corriente tardía de sodio en las células cardíacas. Tal inhibición reduce la acumulación intracelular de sodio y, en consecuencia, rebaja la sobrecarga de calcio intracelular. Se considera que la RAN, a través de esa acción reductora de la corriente tardía de sodio, reduce esos desequilibrios iónicos intracelulares durante la isquemia<sup>1</sup>.

La biodisponibilidad absoluta presenta alta variación interindividual oscilando entre el 34-50%. La exposición a RAN aumenta más que lo proporcional a la dosis administrada. Se elimina principalmente mediante metabolismo. Menos de un 5% de la dosis se excreta de forma inalterada en la orina y las heces.

RAN se comporta como inhibidor de la glucoproteína P (P-gp) y del CYP3A4.

### EFICACIA CLÍNICA

Diversos ensayos clínicos han demostrado la eficacia y la seguridad de RAN en el tratamiento de pacientes con angina de pecho crónica, bien en monoterapia o en combinación, cuando los beneficios obtenidos de otros medicamentos antianginosos eran subóptimos. En todos ellos, se utilizó también la dosis de 1.000 mg dos veces/día que, finalmente, no ha sido autorizada por el aumento de efectos secundarios.

- **CARISA**<sup>2</sup>, estudio doble ciego multicéntrico, donde se añadió RAN a un tratamiento establecido con 50 mg de atenolol una vez al día, 5 mg de amlodipino una vez al día o 180 mg

de diltiazem. Se aleatorizaron 823 pacientes a recibir durante 12 semanas, como terapia complementaria, 750 mg de RAN dos veces al día, 1.000 mg de RAN dos veces al día (dosis no autorizada finalmente) o placebo. Como variable principal se midió el cambio de la situación basal de tolerancia al ejercicio. El resultado fue discreto ya que sobre un valor basal de 7 minutos, la RAN aportó 24 segundos en comparación con el placebo ( $p = 0,03$ ). No hubo diferencias en la duración del ejercicio entre ambas dosis de RAN. La administración de RAN produjo una reducción significativa en las variables secundarias: número de ataques de angina por semana y en el consumo de nitroglicerina de acción corta, en comparación con el placebo. Se utilizaron las dosis mínimas de los fármacos comparadores, desconociéndose si las diferencias observadas se mantendrían a dosis más altas.

- **ERICA**<sup>3</sup>, estudio doble ciego multicéntrico, donde se añadió RAN al tratamiento con amlodipino 10 mg una vez al día (la dosis máxima marcada). Se aleatorizaron 565 pacientes a recibir una dosis inicial de 500 mg de RAN dos veces al día o placebo durante 1 semana, seguida de una dosis de mantenimiento de 1.000 mg de RAN o placebo dos veces al día durante las siguientes 6 semanas. La variable principal fue la disminución de ataques de angina semanales y la secundaria, la disminución de consumo de nitroglicerina. Partiendo de  $5,63 \pm 0,18$  ataques/semana, la RAN redujo a  $2,88 \pm 0,19$  ataques/semana, frente a  $3,31 \pm 0,22$  del placebo ( $p = 0,028$ ). El consumo de nitroglicerina de acción corta se redujo de  $4,72 \pm 0,21$  tabletas/semanales a  $2,03 \pm 0,20$  con RAN vs,  $2,68 \pm 0,22$  del placebo ( $p = 0,014$ ); en todos los casos las diferencias fueron estadísticamente significativas, si bien se utilizaron dosis de RAN finalmente no autorizadas (1g dos veces al día). Los resultados de eficacia del estudio no deben ser extrapolados a terapias a largo plazo.

- **MARISA**<sup>4</sup>, estudio doble ciego cruzado de RAN en monoterapia frente a placebo. Se aleatorizaron 191 pacientes a recibir 1 semana de tratamiento con cada uno de los siguientes regímenes: 500 mg de RAN dos veces/día, 1g dos veces/día, 1,5 g dos veces/día frente a placebo. La variable principal fue la duración total del ejercicio a las 12 horas de tomar el fármaco. La RAN obtuvo mejoras en la duración de ejercicio en segundos de 23,8, 33,7 y 45,9 con las dosis de 500 mg, 1 g y 1,5 g respectivamente. Se observaron efectos secundarios dosis dependientes lo que motivó que la dosis máxima autorizada sea de 750 mg dos veces/día.

- **MERLIN-TIMI**<sup>5</sup>, El estudio se diseñó para demostrar la eficacia de RAN en el síndrome coronario agudo pero no

demostró ser menor que el placebo en sus resultados, a dosis finalmente no autorizadas. Se trata de un estudio doble ciego, multicéntrico, sobre 6.560 pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del segmento ST. Tuvo una media de seguimiento de 348 días y con dosis de 1 g dos veces/día de RAN. No se encontraron diferencias de RAN vs placebo en la variable principal, que medía el riesgo de mortalidad por todas las causas (riesgo relativo RAN vs placebo= 0,99), muerte súbita cardíaca (riesgo relativo RAN vs placebo= 0,87) o la frecuencia de arritmias sintomáticas documentadas (un 3,0% frente a un 3,1%), cuando se añadieron a la terapia médica convencional.

## SEGURIDAD

Los efectos adversos más frecuentes (1 -10% de pacientes) son: estreñimiento, mareos, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y astenia. Puede producir un aumento del intervalo QT, por lo que se debe prestar especial atención a pacientes con una historia congénita o familiar de síndrome de QT largo, en pacientes con prolongación adquirida conocida del intervalo QT y en pacientes tratados con otros medicamentos que afecten al intervalo QT. No se debe usar en pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/minuto) o insuficiencia hepática moderada o grave.

Se debe prestar atención a las múltiples interacciones con medicamentos que inhiban el CYP3A4 (itraconazol, voriconazol, inhibidores de la proteasa del VIH, claritromicina, telitromicina, nefazodona, zumo de pomelo, diltiazem) y la P-gp (verapamilo, quinidina)<sup>6</sup>.

El medicamento se comercializa con la tarjeta de alerta para el paciente, que deberán presentar en cada una de las visitas a

su profesional sanitario, junto con la lista de medicamentos que toma.

## LUGAR EN LA TERAPÉUTICA

La RAN aporta un modesto beneficio en el tratamiento sintomático complementario de pacientes con angina de pecho estable, pudiendo ser una alternativa, únicamente, cuando estén contraindicados los beta bloqueantes y calcio antagonistas de elección. La eficacia demostrada en los ensayos clínicos es discreta, incluso en tratamientos combinados con fármacos de elección y a dosis mayores a las autorizadas. Sus efectos secundarios son frecuentes, así como sus interacciones con múltiples medicamentos, teniendo en cuenta que está destinado a pacientes habitualmente polimedcados.

El uso de la tarjeta de alerta al paciente como elemento de seguridad adicional, tiene unos objetivos difíciles de llevar a la práctica que deberán ser debidamente valorados en su cumplimiento.

## CONCLUSIONES

1. RAN ha demostrado tener una eficacia modesta frente a placebo y en la frecuencia de ataques anginosos en el tiempo de ejercicio.
2. El tratamiento de elección en la angina de pecho estable son los betabloqueantes y/o antagonistas del calcio.
3. El uso de RAN solo está indicado como terapia complementaria de aquellos pacientes intolerantes o que no se controlen correctamente con el tratamiento de primera línea.
4. Los efectos adversos son dosis dependientes por lo que se debe prestar atención a las interacciones que aumenten su concentración plasmática.
5. Presenta un elevado riesgo de interacciones y posibilidad de aumento del intervalo QT que deberán ser seguidos de cerca.

### Presentaciones:

RANEXA® 375 mg – 60 comprimidos liberación prolongada (77,27 €)  
 RANEXA® 500 mg – 60 comprimidos liberación prolongada (77,27 €)  
 RANEXA® 750 mg – 60 comprimidos liberación prolongada (77,27 €)

### Grupo terapéutico:

C01EB Otros preparados para el corazón

### Condiciones de dispensación:

Receta médica. Aportación reducida

## COSTE TRATAMIENTO/DÍA COMPARATIVO

RANOLAZINA 500-750 MG/12 H	2,58 €
AMLODIPINO 5 MG/24 H	0,07 €
ATENOLOL 50 MG/24 H	0,08 €
NITROGLICERINA 1 PARCHE 10 MG/24 H	0,52 €
IVABRADINA 5 MG/12 H	2,51 €

Fuente: Nomenclátor digitalis diciembre 2011.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Ficha técnica de Ranexa®. Laboratorio Menarini. Fecha de autorización: 7 de mayo de 2009.
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. 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.
4. 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.
5. 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.
6. Ranexa EPAR summary, EMEA/CHMP/643056/2009.

### Comité de Redacción:

Comité de Redacción: Arroyo Pineda V, Fernández-Corada Sánchez A, Martín Alcalde E, Martínez Cruz S, Pérez Rodríguez I, Rubio Salvador AR, Fernández Agüero L, Ortiz Martín T, Sánchez de la Nieta MD, Tejada Cifuentes F, Alonso Moreno FJ, Martínez García R, Flor García A, Lara Sánchez C, Jiménez de Andrés E.

### Consejo Editorial:

Área de Farmacia del SESCAM; Comisiones del Uso Racional del Medicamento de las Gerencias de Atención Primaria de Albacete, Alcázar de San Juan, Ciudad Real, Cuenca, Guadalajara, Talavera de la Reina, Toledo y Comisiones de Farmacia y Terapéutica del Área de Salud de Puertollano, del Complejo Hospitalario de Albacete, Hospital Comarcal de Hellín, Hospital General de Ciudad Real, Hospital La Mancha Centro, Hospital Virgen de Altagracia, Hospital Gutiérrez Ortega, Hospital Virgen de la Luz, Hospital General Universitario de Guadalajara, Complejo Hospitalario de Toledo, Hospital Nacional Parapléjicos, Hospital Virgen del Valle y Hospital Ntra. Sra. del Prado.



Edita SESCAM - Área de Farmacia.

Dirección de correo: Eduardo Jiménez de Andrés. Secretaría Comité de Redacción. Área de Farmacia SESCAM. Avenida Río Guadiana, 4. Toledo 45071. Teléfono: 925/2741.00 Fax: 925/2741.44 e-mail: burm@sescam.jccm.es

I.S.S.N.: 1576-2416

D.L.: GU-142-2000