

# Wirkstoff AKTUELL

EINE INFORMATION DER KBV IM RAHMEN DES § 73 (8) SGB V IN ZUSAMMENARBEIT MIT DER ARZNEIMITTELKOMMISSION DER DEUTSCHEN ÄRZTESCHAFT ONLINE UNTER: [HTTP://AIS.KBV.DE](http://ais.kbv.de)

## Ranolazin



Zur medikamentösen Langzeitprophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen können Betarezeptorenblocker, Kalziumantagonisten oder Nitrate eingesetzt werden. Mittel der Wahl sind Betarezeptorenblocker. Ranolazin (Ranexa®) erhöht die Behandlungskosten und bringt keine zusätzlichen Vorteile.

### Indikation

Ergänzungstherapie zur symptomatischen Behandlung von Patienten mit stabiler Angina pectoris, die unzureichend behandelt sind oder antianginöse Mittel der ersten Wahl (wie Betablocker und/oder Kalziumantagonisten) nicht tolerieren.

### Empfehlungen zur wirtschaftlichen Verordnungsweise

- Für die medikamentöse Langzeittherapie der stabilen Angina pectoris sind diejenigen Wirkstoffe als Mittel der ersten Wahl anzusehen, für die eine sekundärpräventive Wirksamkeit im Sinne der Reduktion der kardiovaskulären Morbidität und Mortalität belegt werden konnte (1).
- Alle Patienten mit stabiler Angina pectoris sollten mit Thrombozytenfunktionshemmern behandelt werden. Acetylsalicylsäure ist hierfür Mittel der ersten Wahl. Bei Unverträglichkeit oder Kontraindikationen kann Clopidogrel eine Alternative sein (1).
- Zur medikamentösen Langzeitprophylaxe von Angina-pectoris-Anfällen stehen Betarezeptorenblocker, Kalziumantagonisten und Nitrate zur Verfügung. Betarezeptorenblocker sind hier als Mittel der ersten Wahl anzusehen, da für sie – im Gegensatz zu den anderen Wirkstoffen – neben der günstigen Beeinflussung von pektanginösen Beschwerden und Belastungstoleranz auch eine sekundärpräventive Wirksamkeit nachgewiesen ist (1).
- Patienten mit stabiler Angina pectoris sollten über schnell wirkendes Glyceroltrinitrat zur Kupierung akuter Anfälle verfügen (1).
- Eine Prognoseverbesserung bei der Koronaren Herzkrankheit (KHK) ist für Ranolazin weder als Alternative zu den etablierten Wirkstoffen noch als Ergänzungstherapie zu diesen durch valide Studien nachgewiesen. Nur bei Unverträglichkeit sowohl von Betarezeptorenblockern als auch Kalziumantagonisten kann Ranolazin als Behandlungsversuch in Erwägung gezogen werden. Zu beachten sind aber seine zahlreichen Wechselwirkungen mit anderen Wirkstoffen sowie das Risiko einer dosisabhängigen QT-Zeit-Verlängerung (2).

## Kosten

Wirkstoff	Präparat	DDD-Angaben <sup>1</sup> in mg, oral	Dosis (mg/Tag) <sup>2</sup>	Kosten pro Jahr [€] <sup>3</sup>
Ranolazin	Ranexa® Retardtabletten	1500	1000	817,75 <sup>4</sup>
<b>Betarezeptorenblocker</b>				
Bisoprololhemifumarat	Generikum, Tabletten	10	10	45,81
<b>Kalziumantagonisten</b>				
Amlodipin	Generikum, Tabletten	5	5	32,70
<b>Isosorbiddinitrat</b>				
Isosorbiddinitrat	Generikum, Retardkapseln	60	60	54,93

Stand Lauertaxe: 15.01.2011

<sup>1</sup>nach (3), <sup>2</sup>Dosierung gemäß Fachinformation, <sup>3</sup>Kostenberechnung bezogen auf die Tagesdosis der Fachinformation anhand des kostengünstigsten Präparates einschließlich Import; gesetzliche Pflichtrabatte der Apotheken und pharmazeutischen Unternehmen wurden berücksichtigt; <sup>4</sup>zuzüglich Kosten für eine antianginöse Basistherapie.

Die Kostentabelle zeigt nur anhand eines Vertreters der Wirkstoffklasse einen Kostenvergleich und erhebt keinen Anspruch auf Vollständigkeit.

## Wirkungsweise

Der Wirkungsmechanismus von Ranolazin, einem Piperazinderivat, ist nicht abschließend geklärt. Ranolazin soll den bei Ischämie und Herzinsuffizienz deutlich verstärkten späten Einwärtsstrom von Na<sup>+</sup>-Ionen (I<sub>Na</sub>-late) in kardiale Myozyten inhibieren. Dadurch soll die intrazelluläre Natriumkonzentration und konsekutiv die Kalziumüberladung, die zu elektrischer Instabilität, erhöhter Wandspannung sowie reduzierter Kontraktilität und zellulärer Schädigung führt, in der Zelle vermindert werden. Dies soll dann zu einer Verbesserung

der myokardialen Funktion führen. Nach oraler Anwendung lag die durchschnittliche absolute Bioverfügbarkeit von Ranolazin im Bereich von 35 % bis 50 %, bei großer interindividueller Variabilität. Ranolazin wird überwiegend durch CYP3A4 und CYP2D6 metabolisiert und ist ein Substrat für den Transporter P-Glykoprotein (P-gp). Die Eliminationshalbwertszeit von oralem Ranolazin liegt bei etwa 7 Stunden. Ranolazin wird überwiegend über den Harn ausgeschieden, 25 % werden über die Fäzes eliminiert (2;4).

## Wirksamkeit

In einer doppelblinden, randomisierten Cross-Over-Studie erhalten 191 Patienten (73 % Männer) nach Absetzen ihrer antianginösen Therapie jeweils über eine Woche zweimal täglich 500 mg, 1000 mg oder 1500 mg Ranolazin oder Placebo. 12 Stunden nach der letzten Einnahme verbesserte sich die Belastungsdauer

entsprechend um 94, 103 und 116 Sekunden gegenüber 70 Sekunden unter Placebo (p < 0,005). Für Frauen wurde keine gesonderte Analyse durchgeführt (5). Die alleinige Placebokontrolle dieser Studie lässt keinerlei Vergleich mit etablierten Therapien zu. In einer weiteren zulassungsrelevanten, doppelblinden,

randomisierten Studie erhielten 823 Patienten (78 % Männer) über 12 Wochen ergänzend eine Basistherapie mit 50 mg Atenolol/Tag oder 5 mg Amlodipin/Tag oder 180 mg Diltiazem/Tag, zweimal täglich 750 mg oder 1000 mg Ranolazin oder Placebo. In beiden Ranolazin-Gruppen erhöhte sich die Belastungszeit auf jeweils 115,6 Sekunden im Vergleich zu 91,7 Sekunden unter Placebo ( $p = 0,01$ ); eine geschlechtsspezifische Analyse erfolgte nicht. Ranolazin führte zu einer Abnahme der mittleren Anzahl der Anginaattacken pro Woche von 3,3 (Placebo) auf 2,5 (750 mg Ranolazin-Gruppe) ( $p = 0,006$ ) und auf 2,1 (1000 mg

Ranolazin-Gruppe) ( $p < 0,001$ ). Bei den untersuchten Frauen wurde keine Verlängerung der Belastungszeit gefunden. Die Abnahme der Anginahäufigkeit und des Nitratverbrauchs war der der Männer ähnlich (2;6). Da nach aktuellen Leitlinien bei nicht ausreichendem Ansprechen eines Betarezeptorenblockers bzw. eines Kalziumantagonisten eine Kombination von Vertretern dieser beiden Arzneimittelgruppen angezeigt ist, eignet sich der hier vorliegende Vergleich von Ranolazin mit Placebo auf Basis einer Monotherapie nicht zur Beschreibung seines Stellenwerts als Ergänzungstherapie zum therapeutischen Standard (7).

### Nebenwirkungen, Risiken und Vorsichtsmaßnahmen (2;4)\*

- Kontraindikationen
  - Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der sonstigen Bestandteile
  - mäßige oder schwere Leberfunktionsstörung
  - schwere Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance  $< 30$  ml/min)
  - begleitende Anwendung starker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Itraconazol, Ketoconazol, HIV-Proteasehemmer, Clarithromycin)
  - begleitende Anwendung von Antiarrhythmika der Klasse Ia (z. B. Chinidin) oder Klasse III (z. B. Dofetilid, Sotalol) mit Ausnahme von Amiodaron
- Interaktionen
  - Ranolazin sollte nicht gleichzeitig mit CYP3A4-Induktoren (z. B. Rifampicin, Phenytoin, Phenobarbital, Carbamazepin, Johanniskraut) angewendet werden, da dies zu einem Wirkverlust von Ranolazin führen kann.
- Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen
  - Vorsicht ist geboten bei der Verordnung oder Aufwärtstitrierung von Ranolazin an Patienten, bei denen eine erhöhte Exposition erwartet wird:
    - begleitende Anwendung mittelstarker CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Diltiazem, Fluconazol, Erythromycin)
    - begleitende Anwendung von CYP2D6-Inhibitoren (z. B. Paroxetin)
    - fehlende CYP2D6-Aktivität (schlechte Metabolisierung)
    - begleitende Verabreichung von P-gp-Inhibitoren (z. B. Verapamil, Cyclosporin)
    - Patienten mit geringem Gewicht ( $\leq 60$  kg)
    - Patienten mit mittelgradiger bis schwerer chronischer Herzinsuffizienz (linksventrikuläre Auswurffraktion  $< 40$  % und/oder NYHA III–IV)
  - Eine Kombination von Ranolazin mit Wirkstoffen, die ebenfalls die QT<sub>c</sub>-Zeit verlängern, sollte vermieden werden.
  - Die größere Empfindlichkeit von Frauen gegenüber QT-Zeit verlängernden Pharmaka sollte berücksichtigt werden (8).

Nebenwirkungen	
häufig ( $\geq 1/100$ , $< 1/10$ )	Schwindel, Kopfschmerzen, Obstipation, Erbrechen, Übelkeit, Asthenie
gelegentlich ( $\geq 1/1000$ , $< 1/100$ )	Anorexie, verminderter Appetit, Dehydratation, Beklemmung, Insomnie, Lethargie, Synkope, Hypästhesie, Somnolenz, Tremor, orthostatischer Schwindel, verschwommenes Sehen, Sehstörung, Vertigo, Tinnitus, fliegende Hitze, Hypotonie, Dyspnoe, Husten, Epistaxis, Bauchschmerzen, Mundtrockenheit, Dyspepsie, Flatulenz, Magenbeschwerden, Pruritus, Hyperhidrose, Schmerz in den Extremitäten, Dysurie, Hämaturie, Chromaturie, Müdigkeit, peripheres Ödem, Serum-Kreatinin erhöht, Blutharnstoff erhöht, verlängertes korrigiertes QT-Intervall, Thrombozyten- oder Leukozytenzahl erhöht, vermindertes Gewicht
selten ( $\geq 1/10.000$ , $< 1/1000$ )	Desorientiertheit, Amnesie, Bewusstseinsverminderung, Bewusstlosigkeit, Parosmie, eingeschränktes Hörvermögen, periphere Kälte, orthostatische Hypotonie, Engegefühl im Rachen, Pankreatitis, erosive Duodenitis, orale Hypästhesie, allergische Dermatitis, Urtikaria, kalter Schweiß, Ausschlag, erektile Dysfunktion, Leberenzymwerte erhöht

Hinweise zu besonderen Patientengruppen	
Ältere Patienten	Bei älteren Patienten sollte die Titrierung der Dosis mit besonderer Vorsicht erfolgen. Aufgrund der altersbedingt verminderten Nierenfunktion älterer Patienten kann bei ihnen die Ranolazin-Exposition erhöht sein. Bei älteren Patienten traten unerwünschte Ereignisse häufiger auf.
Kinder und Jugendliche	Keine Zulassung für Kinder und Jugendliche unter 18 Jahren.
Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion	Bei Patienten mit leichter bis mäßiger Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance 30–80 ml/min) wird eine sorgfältige Titrierung der Dosis empfohlen. Bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance $< 30$ ml/min) ist Ranolazin kontraindiziert.
Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion	Eine sorgfältige Titrierung der Dosis wird bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung empfohlen. Bei Patienten mit mäßiger oder schwerer Leberfunktionsstörung ist Ranolazin kontraindiziert.
Anwendung bei Schwangeren und Stillenden	Ranolazin darf nicht während der Schwangerschaft verwendet werden, es sei denn, dies ist zwingend erforderlich. Ranolazin darf während der Stillzeit nicht angewendet werden.

## Literatur

1. Arzneimittelkommission der deutschen Ärzteschaft: Empfehlungen zur Prophylaxe und Therapie der stabilen koronaren Herzkrankheit. 1. Auflage. Arzneiverordnung in der Praxis (Therapieempfehlungen), Januar 2004; 31.
2. EMA: Ranexa®: Europäischer Beurteilungsbericht (EPAR): [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000805/human\\_med\\_001009.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000805/human_med_001009.jsp&url=menus/medicines/medicines.jsp&mid=WC0b01ac058001d125). Stand: 07. Juni 2010. Zuletzt geprüft: 03. Januar 2011.
3. GKV-Arzneimittelindex im Wissenschaftlichen Institut der AOK (WIdO): Deutsches Institut für Medizinische Dokumentation und Information (DIMDI) (Hrsg.): Anatomisch-therapeutisch-chemische Klassifikation mit Tagesdosen. Amtliche Fassung des ATC-Index mit DDD-Angaben für Deutschland im Jahre 2011. Berlin: DIMDI, 2011.
4. Berlin-Chemie Menarini: Fachinformation "Ranexa®". Stand: Mai 2010.
5. Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO et al.: Anti-ischemic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. J Am Coll Cardiol 2004; 43: 1375-1382.
6. Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO et al.: Effects of ranolazine with atenolol, amlodipine, or diltiazem on exercise tolerance and angina frequency in patients with severe chronic angina: a randomized controlled trial. JAMA 2004; 291: 309-316.
7. Fox K, Garcia MA, Ardissino D et al.: Guidelines on the management of stable angina pectoris: executive summary: The Task Force on the Management of Stable Angina Pectoris of the European Society of Cardiology. Eur Heart J 2006; 27: 1341-1381.
8. Regitz-Zagrosek V: Therapeutic implications of the gender-specific aspects of cardiovascular disease. Nat Rev Drug Discov 2006; 5: 425-438.