Butlletí de
Farmacovigilància
de Catalunya

Vol. 10, n.º 5 • octubre - diciembre 2012

Generalitat de Catalunya
Departament de Salut

Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya

- Ranolazina (ΔRanexa®): alargamiento del QT y múltiples interacciones
- Medicamentos desaconsejados en caso de dieta hiposódica: presentaciones efervescentes
- Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Ranolazina (ΔRanexa®): alargamiento del QT y múltiples interacciones

La ranolazina es un antianginoso indicado para el tratamiento sintomático complementario de pacientes con angina de pecho estable que no se controlan adecuadamente o no toleran los tratamientos antianginosos de primera línea con bloqueadores β-adrenérgicos y/o bloqueadores de los canales de calcio. Fue autorizado en Europa por procedimiento centralizado y está comercializado en España desde mayo del 2009. Se dispone de tres presentaciones en comprimidos de liberación prolongada de 375, 500 y 750 mg. La dosis inicial recomendada de ranolazina es de 375 mg cada 12 horas, que se puede aumentar durante las 2-4 semanas siguientes hasta los 500 mg cada 12 horas. La dosis máxima autorizada es de 750 mg cada 12 horas.[1]

El mecanismo de acción antianginoso de la ranolazina es nuevo y poco conocido.[2] Parece que inhibe de forma selectiva la corriente tardía de entrada de sodio en las células cardíacas, evita la acumulación de sodio intracelular e impide la sobrecarga intracelular de calcio. Se considera que esta acción reduce los desequilibrios iónicos intracelulares que se asocian a la isquemia cardíaca, y mejora las anomalías en la repolarización ventricular y la contractilidad miocárdica. No parece tener efecto sobre la presión arterial, la frecuencia cardíaca y la vasodilatación.[3]

La ranolazina, añadida al tratamiento antianginoso estándar, ha mostrado un efecto modesto para reducir los síntomas de la angina y mejorar la capacidad de ejercicio en los pacientes con angina crónica estable. La relevancia clínica de estos resultados es cuestionable, ya que la bibliografía consultada indica que no ha mostrado beneficio en la reducción de la morbimortalidad y no aporta ventajas en seguridad a las alternativas disponibles.[2,4,5]

Los principales datos de seguridad de la ranolazina proceden de tres ensayos clínicos comparativos con placebo de hasta 12 semanas de duración en pacientes con angina estable (MARISA, CARISA y ERICA)[6-8] y de otro de un año de duración (MERLIN-TIMI36)[9] en pacientes con síndrome coronario agudo sin elevación del ST. Los efectos adversos más frecuentes fueron mareo, cefaleas, náuseas, estreñimiento y astenia. Se observan con mayor frecuencia en pacientes mayores de 75 años, en los que tienen un peso inferior a los 60 kg y en pacientes con insuficiencia renal. En un estudio de seguridad a largo plazo, un 9,7% de los pacientes abandonaron el tratamiento con ranolazina a causa de los efectos adversos.[10]

Otras reacciones adversas poco frecuentes o raras fueron: bradicardia, hipotensión, palpitaciones, síncope, ansiedad, insomnio, confusión, visión borrosa, vértigo, angioedema y alargamiento del intervalo QT.

Alargamiento del intervalo QT y riesgo de arritmias ventriculares

Los ensayos clínicos han puesto de manifiesto que la ranolazina puede producir cambios electrocardiográficos como el alargamiento del intervalo QT y alteraciones de la onda T. Se cree que estos efectos de la

ranolazina se deben a la inhibición de la corriente de potasio de rectificación rápida, que alarga el potencial de acción ventricular. En el estudio MARISA[6] se observó un alargamiento del QTc dosis dependiente de 6 y 7 milisegundos (ms) en los pacientes tratados con 500 y 1.000 mg cada 12 h, respectivamente, y en el estudio CARISA,[7] 6,1 y 9,2 ms en los tratados con 750 y 1.000 mg cada 12 h, respectivamente. En el estudio ROLE[10], de seguridad a largo plazo, se observó un alargamiento medio del QTc respecto al valor basal de 2,4 ms cada 1.000 ng/ml de concentración plasmática de ranolazina, que se traduce en un alargamiento de 2 a 7 ms a las dosis de 500 y 1.000 mg cada 12 h.[11] Aunque este alargamiento del intervalo QT puede dar lugar a arritmias ventriculares graves,[12] sólo se describieron dos casos de *torsades de pointes* en el estudio MERLIN-TIMI 36, uno en el grupo tratado con ranolazina y otro en el grupo placebo.[9]

Riesgo de interacciones

La ranolazina se metaboliza a través de las isoenzimas CYP3A4 y CYP2D6 del citocromo P450, y también es sustrato de la glicoproteína P, por lo que presenta un elevado riesgo de interacciones farmacocinéticas. Los fármacos que inhiben el CYP3A4 pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ranolazina (diltiazem, fluconazol, eritromicina), especialmente los inhibidores potentes como el itraconazol, ketoconazol, voriconazol, posaconazol, los inhibidores de la proteasa del VIH, la claritromicina, la telitromicina, etc. Los fármacos que inhiben la glicoproteína P, como el verapamilo, la ciclosporina y la quinidina, aumentan las concentraciones plasmáticas de ranolazina. Por otra parte, hay que tener presente que dado que la ranolazina aumenta las concentraciones plasmáticas de simvastatina y digoxina, puede ser necesario reducir las dosis.[1,3]

Condiciones de uso

Se recomienda **precaución** al prescribir o aumentar la dosis de ranolazina en los pacientes de edad avanzada, en los de peso inferior a los 60 kg y en los que presentan insuficiencia hepática leve, insuficiencia renal leve o moderada (aclaramiento de creatinina entre 30 y 80 ml/min), insuficiencia cardíaca congestiva moderada o grave (clases III y IV de la NYHA). Además, en pacientes que presentan combinaciones de estos factores, la exposición al medicamento se puede ver incrementada y también el riesgo de que se produzcan reacciones adversas que dependen de la dosis. Por tanto, en caso de utilizar ranolazina en estos pacientes se deberá monitorizar con frecuencia la aparición de reacciones adversas, reducir la dosis e interrumpir el tratamiento en caso necesario.

El uso de ranolazina está **contraindicado** en pacientes con alargamiento preexistente del intervalo QTc, insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina <30 ml/min), insuficiencia hepática moderada o grave y en pacientes en tratamiento con inhibidores potentes del CYP3A4, antiarrítmicos de clase Ia (quinidina) o de clase III (sotalol, dofetilida), u otros medicamentos que también puedan alargar el intervalo QT (otros antiarrítmicos, antipsicóticos, antihistamínicos, antidepresivos tricíclicos, etc).[1,5]

Dado que muchos pacientes con angina estable están polimedicados, el elevado riesgo de interacciones farmacológicas de la ranolazina complica el tratamiento y aumenta el riesgo de efectos adversos. El perfil desfavorable de seguridad de este medicamento ha motivado que a los pacientes en tratamiento con ranolazina se les tenga que entregar una tarjeta de alerta que deben presentar junto con el resto de medicación que toman en las visitas al médico.[1] Es dudoso que esta medida sea útil para prevenir o minimizar los riesgos identificados.

Hasta octubre de 2012, el Sistema Español de Farmacovigilancia ha recibido 31 notificaciones de sospecha de reacciones adversas por ranolazina. Estas notificaciones describen 66 reacciones adversas y las más frecuentes han sido los trastornos gastrointestinales (18,2%) y del sistema nervioso (18,2%). Las reacciones adversas individuales más notificadas han sido el mareo (7) y las náuseas (4). Entre los 15 casos graves, es preciso destacar la notificación de dos casos de *torsades de pointes* en dos mujeres de 67 y 78 años con otros factores que predisponen al alargamiento del intervalo QT, en los que no se habían seguido adecuadamente las condiciones de uso establecidos en la ficha técnica.

Conclusiones

La ranolazina es un nuevo antianginoso de eficacia limitada y manejo complejo, que presenta un elevado riesgo de efectos adversos graves.

La ranolazina alarga el intervalo QT de manera dosis dependiente, y en casos de hipopotasemia o cuando se asocia a otros fármacos que producen hipopotasemia o bradicardia, existe un riesgo de *torsades de pointes*. Además, presenta interacciones farmacológicas con una gran variedad de medicamentos de uso común en pacientes con enfermedades cardiovasculares que pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ranolazina y por tanto, el riesgo de efectos adversos.

En caso de utilizarla, hay que ajustarse a la indicación autorizada y seguir cuidadosamente las condiciones establecidas en la ficha técnica. Hay que monitorizar atentamente la aparición de efectos adversos y notificarlos al Centro de Farmacovigilancia de Cataluña.

Bibliografía

1 Ficha técnica de Ranexa®. Disponible en: www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000805/WC500045937.pdf Consultado 10 de diciembre de 2012.
2 Ranolazine, angor stable: le jeu n´en vaut pas la chandelle. Rev Prescrire 2009; 29:168-71.
3 Tamargo J, Amorós I, Barana A, et al. Farmacología clínica de la ranolazina, un nuevo fármaco en el tratamiento de la angina crónica estable. Rev Esp Cardiol Supl. 2010;10:41B-54B.
4 Ranolazina. Novedades terapéuticas 2010 (I).Butlletí d'Informació Terapèutica 2010:22(7):44-45.
5 Ranolazina. Comitè d'Avaluació de Nous Medicaments de l'ICS. Diciembre de 2010. Disponible en: http://www.gencat.cat/ics/professionals/medicaments/dictamen_ranolazina.pdf Consultado 10 de diciembre de 2012.
6 Chaitman BR, Skettino SL, Parker JO, Hanley P, Meluzin J, Kuch J, et al. Antiische-

mic effects and long-term survival during ranolazine monotherapy in patients with chronic severe angina. J Am Coll Cardiol 2004;43:1375-82.
7 Chaitman BR, Pepine CJ, Parker JO, Skopal J, Chumakova G, Kuch J, 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;291:309-16.
8 Stone PH, Gratsiansky NA, Blokhin A, Huang IZ, Meng L; ERICA Investigators. Antianginal efficacy of ranolazine when added to treatment with amlodipine: The ERICA (Efficacy of Ranolazine in Chronic Angina) trial. J Am Coll Cardiol 2006;48:566-75.
9 Morrow DA, Scirica BM, Karwatowska-Prokopczuk E, Murphy SA, Budaj A, Varshavsky S, et al; MERLIN-TIMI 36 Trial Investigators. Effects of ranolazine on recurrent cardiovascular trial coronary syndromes: The MERLIN-TIMI 36 randomized trial. JAMA 2007;297:1775-83.
10 Koren MJ, Crager MR, Sweeney M. Long-term safety of a novel antianginal agent in patients with severe chronic stable angina: the Ranolazine Open Label Experience (ROLE). J Am Coll Cardiol 2007;49:1027-34.
11 Ranexa: CHMP Assessment Report. European Medicines Agency. Disponible en: http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/EPAR_-_Public_assessment_report/human/000805/WC500045942.pdf Consultado 10 de diciembre de 2012.
12 Riesgo de alargamiento del intervalo QT y arritmias cardíacas por fármacos. Butlletí de Farmacovigilància de Catalunya 2010;8:13-14. Disponible en: http://www20.gencat.cat/docs/canalsalut/Minisite/Medicaments/Professionals/Documents/Arxius/BFVC%20CAST/BFVC%204-2010%20es.pdf Consultado 10 de diciembre de 2012.

Medicamentos desaconsejados en de caso dieta hiposódica: presentaciones efervescentes

El sodio ingerido a través de los alimentos y de los medicamentos puede superar la ingesta recomendada para la población general, y puede suponer un riesgo para la salud, sobre todo en las personas con hipertensión arterial o insuficiencia cardíaca o renal. En los países desarrollados, aproximadamente un 75% del sodio ingerido procede de los alimentos envasados o precocinados que contienen aditivos alimentarios, como el glutamato o el benzoato sódico, y el 25% restante procede del sodio de los alimentos de forma natural, de la sal común, de algunas aguas minerales carbonatadas y de algunos medicamentos.[1]

Una elevada ingesta de sodio se asocia a hipertensión.[2] En pacientes hipertensos se recomienda reducir la ingesta de sal a través de la dieta, porque reduce las cifras de presión arterial y puede aumentar la eficacia del tratamiento antihipertensivo y reducir la morbimortalidad cardiovascular.[3] La OMS recomienda que el consumo diario de sal en las personas mayores de 10 años no supere los 5 g al día, que equivale a una ingesta de sodio por la dieta de 2 g al día (1 g de cloruro sódico equivale a 17,1 mmol o 393,4 mg de sodio).[4]

En muchos casos los excipientes de los medicamentos contienen pequeñas cantidades de sodio en su composición, que varía entre 2,5 y 20 mg por unidad de dosis; sin embargo, **las formas farmacéuticas efervescentes presentan un contenido de sodio significativamente más alto**. Por este motivo, con la administración de varias dosis al día se podría superar la ingesta diaria recomendada y se debe advertir al paciente. La Circular 2/2008 de l'AEMPS[5] obliga a que cuando el contenido de sodio de un medicamento por unidad posológica sea mayor de 1 mmol (23 mg de sodio), se debe indicar en el etiquetaje, prospecto y ficha técnica.

Varios medicamentos, como el **paracetamol**, antiinflamatorios (**ácido acetilsalicílico, ibuprofeno**), expectorantes (**acetilcisteína**), **antiácidos**, combinaciones de **antigripales**, o **calcio con vitamina D**, entre otros, tienen presentaciones efervescentes (en comprimidos, polvos o granulados) con un elevado contenido en sodio. En la tabla siguiente se pueden consultar las presentaciones efervescentes de algunos medicamentos de uso frecuente con su correspondiente contenido de sodio por dosis.

Conclusión

Algunos medicamentos contienen cantidades elevadas de sodio que pueden pasar desapercibidas y podrían explicar la falta de efectividad de medidas dietéticas de restricción de la ingesta de sodio. Por tanto, hay que tener en cuenta la cantidad de sodio que contienen las presentaciones efervescentes para no superar la ingesta diaria recomendada, especialmente en los pacientes con restricción sódica.

En general, en los pacientes en los que se recomienda una dieta hiposódica se debería evitar el uso de formulaciones efervescentes, y optar por comprimidos o cápsulas sin disolver. Si es necesaria una formulación líquida, se deberían evitar los granulados efervescentes, y consultar antes el prospecto o la ficha técnica del medicamento.

Bibliografia

1 Riesgo del uso de medicamentos desaconsejados en pacientes con dieta hiposódica: Presentaciones efervescentes. Bol Ter Andal 2011;27:7-8.
2 Sacks FM, Campos H. Dietary therapy in hypertension. N Engl J Med 2010;362:2102-12.
3 He FJ, MacGregor GA. Salt reduction lowers cardiovascular risk: meta-analysis of outcome trials. Lancet 2011;378:380-2.
4 World Health Organization. http://www.who.int/bulletin/volumes/90/7/11-092643/en/
5 AEMPS. Instrucción sobre excipientes. Circular 2/2008, 5 de marzo.

(*) Medicamento	Contenido en sodio (mg) por unidad de dosis
ANALGÉSICOS	
ACECAT 1g polvos efervescentes, sobres	554
DAFALGAN 1g comprimidos efervescentes	567
EFFERALGAN 1 g comprimidos efervescentes	552
EFFERALGAN 500 mg comprimidos efervescentes	412
PANADOL sobres efervescentes	ND
PARACETAMOL ACCORD 1g comprimidos efervescentes	657
PARACETAMOL ACCORD 1g comprimidos efervescentes	386
PARACETAMOL CINFA 1 g polvos efervescentes, sobres	438
PARACETAMOL CINFA 1 g comprimidos efervescentes	527
PARACETAMOL CINFAMED 1 g polvos efervescentes, sobres	82
PARACETAMOL FARLINES 1 g polvos efervescentes, sobres	339
PARACETAMOL GAYOSO 1 g polvos efervescentes, sobres	545
PARACETAMOL KERN PHARMA 1 g comprimidos efervescentes	657
PARACETAMOL QUALIGEN 1 g comprimidos efervescentes	157
PARACETAMOL RATIO 1 g comprimidos efervescentes	657
PARAFLUDETEN 1 g granulado efervescente, sobres	386
PARAFLUDETEN 650 mg comprimidos efervescentes	251
RESOLVEBOHM 1 g polvos efervescentes, sobres	264
SINMOL comprimidos efervescentes	ND
TAKIPIRINA 125 mg granulado efervescente, sobres	70
TAKIPIRINA 500 mg granulado efervescente, sobres	282
TERMALGIN 1g polvos efervescentes, sobres	545
XUMADOL 1 g granulado efervescente, sobres	235
ZALDIAR 37,5/325 mg comprimidos efervescentes	179
ANTIINFLAMATORIOS	
ALADOR 1 g polvos efervescentes	545
ANTIDOL 1 g polvos efervescentes	82
ASPIRINA complejo granulado efervescente	468
ASPIRINA C comprimidos efervescentes	ND
ASPIRINA 500 mg comprimidos efervescentes	543
ESPIDIFEN 400 mg granulado para solución oral	55
ESPIDIFEN 600 mg granulado para solución oral	82
IBUPROFENO KERN PHARMA 200 mg granulado efervescente, sobres	53
IBUPROFENO KERN PHARMA 600 mg granulado efervescente, sobres	163
IBUPROFENO PENSA 600 mg granulado efervescente, sobres	161
IBUPROFENO PHARMAKERN 600 mg granulado efervescente, sobres	161
NEOBRUFEN 600 mg granulado efervescente, sobres	197
SEDERGINE C comprimidos efervescentes	480

ANTIGRIPALES	
ACTRON COMPUESTO comprimidos efervescentes	440
COD EFFERALGAN 500/30 mg comprimidos efervescentes	380
COULDINA comprimidos efervescentes	410
COULDINA C comprimidos efervescentes	395
COULDINA INSTANT granulado efervescente, sobres	337
DALSY 200 mg granulado efervescente, sobres	65
DOLMEN comprimidos efervescentes	384
FLUDETEN 500/30 mg comprimidos efervescentes	ND
FRENADOL comprimidos efervescentes	438
GRIPPAL comprimidos efervescentes	468
EXPECTORANTES	
ACETILCISTEÍNA ACOST 600 mg comprimidos efervescentes	ND
ACETILCISTEÍNA BEXAL 600 mg comprimidos efervescentes	350
ACETILCISTEÍNA CINFA 600 mg comprimidos efervescentes	200
ACETILCISTEÍNA DAVUR 600 mg comprimidos efervescentes	200
ACETILCISTEÍNA FARMASIERRA 600 mg comprimidos efervescentes	ND
ACETILCISTEÍNA KERN PHARMA 200 mg comprimidos efervescentes	99
ACETILCISTEÍNA KERN PHARMA 600 mg comprimidos efervescentes	139
ACETILCISTEÍNA PENSA 200 mg comprimidos efervescentes	99
ACETILCISTEÍNA PENSA 600 mg comprimidos efervescentes	139
ACETILCISTEÍNA RATIOPHARM 600 mg comprimidos efervescentes	ND
ACETILCISTEÍNA SANDOZ 600 mg comprimidos efervescentes	ND
ACETILCISTEÍNA TARBIS 600 mg comprimidos efervescentes	ND
ACETILCISTEÍNA TEVA EFG (600 mg comprimidos efervescentes)	200
FLUIMUCIL COMPLEX 500/200 mg comprimidos efervescentes	272
FLUIMUCIL 600 mg comprimidos efervescentes	ND
FLUMIL FORTE 600 mg comprimidos efervescentes	350
SUPLEMENTOS DE CALCIO/VITAMINA D	
CALCIO/VITAMINA D3 ROVI 1000 mg/880 UI comprimidos efervescentes	96
CALCIUM SANDOZ 500 mg comprimidos efervescentes	68
CALCIUM SANDOZ D 500 mg/400 UI comprimidos efervescentes	68
CALCIUM SANDOZ D 1000 mg/880 UI comprimidos efervescentes	96
CALODIS 1000 mg/880 UI comprimidos efervescentes	96
IBERCAL comprimidos efervescentes	ND
VITAMINAS Y OTROS SUPLEMENTOS	
BOI K ASPARTICO comprimidos efervescentes	51
LOSFERRON 695 mg (80 mg FE) comprimidos efervescentes	229
PHARMATON COMPLEX comprimidos efervescentes	235
REDOXC 1g comprimidos efervescentes	290
LAXANTES	
ALKA SELTZER comprimidos efervescentes	531
ALQUEN 150 mg comprimidos efervescentes	328
ARCID 75 mg sobres	420
RANITIDINA SANDOZ 150 mg comprimidos efervescentes	120

(*) Los medicamentos que no salen en la tabla pueden no ser seguros en relación con el contenido de sodio. ND: no disponible.
Fuente: Ficha técnica. Disponible en http://www.aemps.gob.es/cima. Consultado diciembre 2012.

Comunicaciones de riesgos a medicamentos notificadas por la AEMPS

Pueden encontrar los textos completos de estas comunicaciones en:
http://www20.gencat.cat

Seguridad cardiovascular de los AINE tradicionales: revisión de los nuevos estudios publicados

En octubre pasado la AEMPS informó sobre los resultados de la revisión sobre la seguridad cardiovascular de los AINE clásicos. La seguridad cardiovascular de los AINE ya se había revisado en la Unión Europea en 2006. Aunque la relación beneficio-riesgo se consideró favorable, se les atribuyó un potencial aumento de riesgo cardiovascular aterotrombótico.

Recientemente el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) de la EMA finalizó la revisión de estudios recientes: metanálisis de ensayos clínicos, estudios observacionales y del proyecto independiente *Safety of non-steroidal anti-inflammatory drugs project* (SOS). Los AINE clásicos incluidos en estos estudios fueron diclofenaco, ibuprofeno y naproxeno. Aunque el naproxeno se ha asociado a menor riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico, se ha relacionado con un riesgo gastrointestinal más elevado que el diclofenaco y el ibuprofeno. Para el ibuprofeno, los resultados globales muestran un ligero aumento de riesgo cardiovascular comparado con naproxeno, pero inferior que el del diclofenaco y el de los coxibs. El diclofenaco tendría un riesgo cardiovascular más elevado frente a otros AINE clásicos, similar al de los coxibs y sigue en proceso de evaluación. Para otros AINE clásicos, la información disponible es insuficiente para poder descartar o confirmar un aumento de riesgo cardiovascular asociado a su uso.

Estos resultados confirman los del 2006 que ya indicaban un ligero aumento de riesgo cardiovascular de tipo aterotrombótico para los AINE clásicos, sobre todo cuando se usan durante mucho tiempo a dosis altas.

Se concluye que la relación beneficio-riesgo de los AINE clásicos se mantiene favorable en las condiciones de uso autorizadas y se recomienda a los profesionales sanitarios utilizarlos a las dosis más bajas posibles, durante el mínimo tiempo e individualizar el tratamiento según el riesgo cardiovascular y gastrointestinal del paciente.

Encontrarán más información en:
www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosUsoHumano/seguridad/2012/docs/NI-MUH_FV_15-2012.pdf

© 2007. Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.

Director Carles Constante.

Comité editorial Maria Teresa Alay, Montserrat Bosch, Núria Casamitjana, Glòria Cereza, Joan Costa, Eduard Diogène, Núria Garcia, Ma José Gaspar, Lluïsa Ibáñez, Neus Rams.

Conflicto de interés. Los miembros del comité editorial declaran no tener ningún conflicto de interés que pueda influir en las valoraciones objetivas y científicas del contenido de este boletín.

Subscripciones i bajas: en la dirección de correo electrónico farmacovigilancia@gencat.cat

ISSN 1696-4136 - Depósito Legal B-6420-2003

http://medicaments.gencat.cat