

Anexo II
Conclusiones científicas

Conclusiones científicas

En julio de 2019, los resultados de un laboratorio privado en Estados Unidos (EE.UU.) indicaron que la ranitidina puede generar NDMA como producto de descomposición. En agosto de 2019, los resultados preliminares en una selección al azar y realización de análisis por laboratorios oficiales de control de medicamentos (LOCM) de productos finales y lotes de IFA de ranitidina disponibles en la UE mostraron niveles de NDMA en un intervalo que generó preocupación según los principios de la directriz M7 de la ICH. Asimismo, se realizaron estudios *in vitro* con soluciones de ranitidina con diferentes pH con y sin nitrito para evaluar si unas condiciones de pH similares a las condiciones *in vivo* podían dar lugar a la formación de NDMA. Aunque los niveles de nitrito utilizados fueron mucho más elevados que los presentes habitualmente en el estómago humano, los resultados parecen indicar que se puede formar NDMA a partir de ranitidina con un pH ácido en presencia de nitrito. Según los resultados analíticos disponibles al inicio del procedimiento de arbitraje, se observó que también puede formarse NDMA a partir de ranitidina durante determinados procedimientos analíticos, especialmente aquellos en los que se emplean altas temperaturas.

En general, se consideró posible la formación de NDMA en determinadas condiciones cuando la DMA liberada a partir de la ranitidina se expone a una fuente de nitrito (por ejemplo, nitrito sódico).

La Comisión Europea consideró necesario evaluar la significación de estos resultados, las posibles causas profundas y su impacto en la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen ranitidina.

En vista de lo anterior, el 12 de septiembre de 2019 la Comisión Europea inició un procedimiento de arbitraje de conformidad con el artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para evaluar la significación de estos hallazgos, las posibles causas profundas y su impacto en la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen ranitidina, y tomar cualquier medida posterior necesaria.

Resumen general de la evaluación científica

La NDMA es un potente carcinógeno mutágeno en varias especies animales diferentes y, según los datos en animales, la NDMA está clasificada por el Centro Internacional de Investigaciones sobre el Cáncer (CIIC) como «probablemente carcinógena para el ser humano». Pese a que el impacto de la NDMA en la salud humana actualmente solo se extrapola a partir de estudios en animales, es prudente asumir que los efectos observados en animales también pueden producirse en humanos.

Casi todos los lotes de ranitidina y medicamentos que se han analizado para la detección de NDMA contienen esta sustancia en un nivel superior a 0,16 ppm, que se basa en una ingesta admisible de 96 ng/día a lo largo de la vida y una dosis de ranitidina diaria máxima de 600 mg a lo largo de la vida. Todavía no se dispone de la información necesaria en relación con la presencia de NDMA en el producto final, incluida la formación de NDMA como producto de degradación o metabolito. El riesgo de contaminación con nitrosaminas potencialmente carcinógenas, especialmente con NDMA, por encima de la ingesta diaria admisible, no se ha resuelto.

Según la revisión de todos los datos disponibles sobre seguridad y eficacia y la información adicional recibida durante las explicaciones orales, el CHMP considera que el riesgo de presencia de NDMA no se puede abordar adecuadamente en esta fase, por lo que evitar el uso de productos que contienen ranitidina hasta que se aborden las incertidumbres anteriores es la única medida de minimización del riesgo aceptable. El CHMP concluyó que la relación riesgo/beneficio de los medicamentos que contienen ranitidina es negativa en vista de las incertidumbres en torno a las causas primeras de la presencia de NDMA en el principio activo y los medicamentos y en vista de que el riesgo de formación endógena de NDMA después de la administración de ranitidina a los pacientes no se puede descartar en esta fase.

Es preciso dar respuesta a estas cuestiones relacionadas con la formación de NDMA como producto de degradación o metabolito y su posible formación endógena. Como consecuencia, el CHMP ha recomendado que se suspendan todas las autorizaciones de comercialización para los medicamentos que contienen ranitidina. El CHMP señaló que están disponibles alternativas de tratamiento a la ranitidina.

Para levantar la suspensión de la autorización de comercialización (AC), deben cumplirse todas las condiciones siguientes:

- Los TAC deben investigar la posible formación endógena y demostrar que favorece una relación riesgo-beneficio positiva.
- Deben introducir en el expediente de AC un límite suficiente para controlar la presencia de nitrosaminas.
- Deben aplicar una estrategia de control.
- El límite en la liberación deberá basarse en la dosis diaria máxima de base libre de ranitidina teniendo en cuenta la vía de administración de conformidad con la directriz M7(R1) de la ICH, con una ingesta diaria máxima de NDMA de 96 ng/día. Este límite en la liberación debe tener en cuenta cualquier aumento en los niveles de NDMA observado durante los estudios de estabilidad. Los TAC también deberán facilitar los datos de los lotes para los medicamentos para demostrar que la degradación del principio activo está controlada durante todo el período de validez.

La directriz M7(R1) de la ICH establece los principios para determinar los límites de impurezas mutágenas/reactivas al ADN. Las N-nitrosaminas pertenecen a un «grupo de compuestos preocupantes» de esta directriz. Según los principios de la directriz M7 de la ICH, se estableció previamente una exposición diaria a la NDMA de 96 ng como ingesta admisible (IA), que se asocia con un riesgo tumoral adicional de 10^{-5} . Partiendo de una dosis diaria máxima de 600 mg a lo largo de la vida (o durante más de 10 años), esta IA da lugar a un límite de 0,16 ppm en los medicamentos que contienen ranitidina.

Un límite basado en la IA sería toxicológicamente justificable, ya que el exceso de riesgo tumoral no superaría 10^{-5} (o 1:100 000 pacientes). Considerando que la NDMA es resultado de la degradación, es poco probable que se puedan alcanzar límites inferiores en el caso de la ranitidina. Esto es diferente del caso de los sartanes, en los que un cambio de los métodos de síntesis permitiría eludir suficientemente la formación de N-nitrosaminas.

Este límite se basa en una exposición a la duración de la vida. El enfoque «inferior a la duración de la vida» (LTL) que incluiría un factor de corrección que produciría un límite superior no es aceptable en vista de los riesgos de la NDMA, el perfil de degradación incierto, los beneficios de la ranitidina y el posible uso repetido a lo largo de la vida o uso crónico.

Los TAC también deben aplicar una estrategia de control que incluya medidas actuales y prospectivas para minimizar el riesgo de generación/contaminación con cualquier nitrosamina (por ejemplo, modificación del proceso de fabricación, introducción de especificaciones adecuadas y desarrollo de métodos adecuados, medidas en las instalaciones y el equipo, como procedimientos de limpieza, vigilancia medioambiental), y control de cualquier cambio futuro que pueda influir en este riesgo (por ejemplo, cambio de proveedor, modificación del proceso de fabricación, cambio de embalaje).

Como parte de la estrategia de control, los TAC deben introducir cualquier cambio necesario para controlar el riesgo de presencia de N-nitrosaminas y minimizar en la mayor medida posible su presencia por debajo del límite basado en la ingesta admisible.

Procedimiento de revisión

Tras la adopción del dictamen del CHMP durante la reunión del PRAC de abril de 2020, un TAC (S.A.L.F.) expresó su desacuerdo con el dictamen inicial del CHMP y, a continuación de la petición de revisión, se han presentado los fundamentos de revisión por parte de S.A.L.F. El CHMP confirmó que había considerado la totalidad de los datos presentados por los TAC en el contexto del procedimiento de arbitraje inicial. A pesar de ello, y dados los motivos detallados expuestos por el TAC, el CHMP llevó a cabo una nueva evaluación de los datos disponibles en el contexto de la revisión.

Conclusiones del CHMP sobre los fundamentos de la revisión

Aspectos clínicos

Es científicamente plausible defender que las enfermedades subyacentes aumentan el riesgo de cáncer pancreático y gástrico en los pacientes tratados con antagonistas del receptor H2. En la actualidad, los efectos de la NDMA en la salud humana se han extrapolado únicamente a partir de estudios en animales. Los mecanismos por los que se provoca el deterioro del ADN documentado en los estudios de animales también son relevantes en los seres humanos, por lo que resulta plausible asumir que los efectos observados en los animales también pueden producirse en los seres humanos tras su exposición a una cantidad suficientemente grande de nitrosaminas. Aparte de la exposición a través de la ranitidina cuando contiene la NDMA como impureza, no puede excluirse una exposición adicional a la NDMA por formación endógena a partir de la ranitidina. Estos se pueden considerar como factores de riesgo adicionales que se añaden al riesgo tumoral asociado a una exposición de fondo por nitrosamina. Sin embargo, cualquier posible riesgo de cáncer debido a la exposición a la NDMA asociada al uso de ranitidina tiene un nivel muy bajo y probablemente no se detectará con estudios convencionales con animales ni con estudios epidemiológicos teniendo en cuenta la latencia para el inicio del cáncer y que cualquier posible riesgo de cáncer debido a la exposición a la NDMA asociado a la ranitidina es de bajo nivel comparado con el riesgo de cáncer de fondo a lo largo de toda la vida. Por lo tanto, si bien los datos epidemiológicos o los precedentes de ensayos clínicos no indicaban un aumento del cáncer en humanos tras el uso de la ranitidina, no se puede excluir un riesgo teórico.

Enfoque "inferior a la duración de la vida" (LTL)

A la vista de la propuesta del TAC de utilizar el enfoque LTL a la hora de considerar la duración de uso de la Ranitidina S.A.L.F., la CHMP vuelve a confirmar su posición de que este enfoque solo es aceptado para las contaminaciones por N-nitrosamina en circunstancias excepcionales. El CHMP no ha identificado en este caso tales circunstancias excepcionales. También se ha señalado que se presentan incertidumbres en cuanto a la posible formación endógena de la NDMA a partir de la ingesta de ranitidina, que impide utilizar el enfoque LTL.

En concordancia con la anterior opinión del CHMP, se considera científicamente sólido establecer un límite para la NDMA presente en la ranitidina tomando como base la dosis máxima diaria y asumiendo la exposición vital. Cuando la duración de uso sea más corta, esto permitiría mitigar los riesgos reales para los pacientes, pero no permitiría establecer límites más elevados. El CHMP también ha señalado que, en el caso de administración de una sola dosis, considerando un límite de NDMA de 96 ng/día y una sola dosis de 50 mg se utiliza en un entorno de aplicación de un solo uso antes de la cirugía para prevenir el síndrome de Mendelson, esta sería de 1,92 ppm de NDMA.

La NDMA no solo está presente en los productos acabados de la ranitidina como impureza sino que también parece incrementarse con el tiempo como consecuencia de la degradación de la sustancia activa durante el periodo de validez del producto acabado. Además, no se puede excluir la posibilidad de que la formación endógena de NDMA surja de la administración de ranitidina. Por lo tanto, la evaluación de la seguridad clínica de los productos de ranitidina no puede evaluarse por completo, y se deben realizar otras investigaciones referentes a la formación endógena de la NDMA.

Por las razones anteriores, el CHMP ha considerado que la propuesta del TAC en cuanto a utilizar el enfoque LTL no se puede aceptar por las razones que se explican en los párrafos anteriores y que cualquier límite, una vez que estén disponibles datos adecuados sobre la degradación, debe estar guiado por la exposición durante la duración de la vida, es decir, 96 ng de NDMA/día.

Utilización de la ranitidina parenteral exclusivamente para prevenir el síndrome de Mendelson

El TAC propuso como alternativa definir un límite de la NDMA para sus productos basado en el enfoque LTL para limitar las actuales indicaciones terapéuticas solo a la premedicación de la anestesia para los pacientes en riesgo de presentar el síndrome de aspiración ácida (síndrome de Mendelson). El TAC argumentó que, como se trata de una sola administración, el contenido de nitrosamina es irrelevante.

En este procedimiento de revisión, la única medida de minimización del riesgo identificada por el TAC fue reducir la exposición a la NDMA limitando el uso de la ranitidina a la administración de una sola dosis en la premedicación de la anestesia a los pacientes que puedan sufrir el síndrome de aspiración ácida (síndrome de Mendelson). Como se ha mencionado anteriormente, la medida propuesta reduciría la exposición pero no el riesgo para los pacientes expuestos. El CHMP tampoco identificó las circunstancias excepcionales de esta indicación que justificarían el enfoque de LTL en este entorno por las mismas razones que se han analizado más arriba.

El CHMP consideró que existen demasiadas incertidumbres en cuanto al riesgo de formación endógena de NDMA a partir de la ranitidina y la degradación con el paso del tiempo de la sustancia activa que da lugar a la NDMA. El CHMP consideró que estos riesgos superan los beneficios y por lo tanto este CHMP confirmó su posición inicial de que el equilibrio entre beneficios y riesgos de todas las formulaciones de ranitidina (incluida la parenteral) es negativa en la actualidad.

Sin embargo, el CHMP reconoce el argumento del TAC en cuanto a que el riesgo podría ser menor en el caso de que se utilice la ranitidina por administración parenteral con una sola dosis baja de administración. La fundamentación de este razonamiento es que puede ser plausible que, con una dosis baja (y de un solo uso), existe una menor relevancia de posible formación endógena de NDMA en el riñón en este entorno clínico debido a la menor exposición tras una sola administración. Por lo tanto, no se puede excluir que el riesgo potencial de un solo uso es muy pequeño o despreciable.

El CHMP aceptó tomar en cuenta este elemento entre los requisitos para establecer una relación riesgo-beneficio positiva y adaptar los datos esperados que se van a presentar con el fin de justificar una relación riesgo-beneficio positiva para estos productos. Por lo tanto, la primera condición para levantar la suspensión de productos medicinales que contienen la ranitidina para un solo uso parenteral exige al TAC que analice la relevancia de la formación de NDMA endógena basada en estos productos como sigue:

1. Para brindar apoyo a una relación riesgo-beneficio positiva de estos productos, el TAC debe analizar la relevancia de la formación endógena de NDMA tomando como base, por ejemplo, la formación endógena de la NFMA en seres humanos a partir de la ranitidina, y datos experimentales adicionales (*in vitro/in vivo*) o información bibliográfica.

Las otras condiciones solicitadas en la fase inicial de este procedimiento se mantienen para todos los subproductos:

2. "Debe establecerse un límite para la NDMA en la especificación de liberación del medicamento. Este límite debe tener en cuenta cualquier aumento en los niveles de NDMA observados durante los estudios de estabilidad. El límite al final del período de validez deberá basarse en la dosis diaria máxima de base libre de ranitidina teniendo en cuenta la vía de administración de conformidad con la directriz M7 (R1) de la ICH, con una ingesta diaria máxima de NDMA de 96 ng/día.

3. La conformidad con el límite para NDMA hasta el final del período de validez del medicamento debe demostrarse mediante datos adecuados de lotes del medicamento.
4. Los TAC deben aplicar una estrategia de control en relación con las N-nitrosaminas para los medicamentos que contienen ranitidina".

Para todos los casos restantes (formulaciones orales u otras indicaciones para formulaciones parenterales), se aplicará la primera condición para levantar una suspensión acordada en la fase inicial del arbitraje:

1. «El TAC deberá proporcionar datos cuantitativos sobre la formación endógena de NDMA en humanos a partir de ranitidina y demostrar si los resultados respaldan una relación riesgo-beneficio positiva del producto».

Relación riesgo-beneficio final

El día 3 de junio de 2020 un TAC (S.A.L.F.) presentó una fundamentación detallada para que se revisase la opinión inicial del CHMP.

El CHMP, una vez revisados los fundamentos que presenta el TAC y los datos de seguridad clínica disponibles, ha confirmado su posición anterior en cuanto a que no existe ninguna evidencia de asociación causal entre el tratamiento con ranitidina y la aparición de cáncer en pacientes y, por lo tanto, la declaración correspondiente no debe modificarse. Sin embargo, cualquier riesgo potencial de cáncer debido a la exposición a NDMA asociada al uso de ranitidina tiene un nivel bajo y probablemente no se detectará con estudios animales convencionales ni con estudios epidemiológicos. Por lo tanto, si bien los datos epidemiológicos o los precedentes de ensayos clínicos no han indicado un aumento del cáncer en humanos tras el uso de la ranitidina, no se puede excluir un riesgo teórico.

Tomando como base todos los datos disponibles y evaluando cuidadosamente los fundamentos de la revisión, el CHMP ha confirmado que el enfoque LTL no es apropiado para justificar una mayor cantidad de NDMA en las formulaciones parenterales que contengan ranitidina.

El TAC no ha identificado ninguna otra medida de minimización del riesgo que la de limitar el uso a una sola administración para la premedicación de la anestesia en pacientes con riesgo de sufrir síndrome de aspiración ácida (síndrome de Mendelson). Sin embargo, si bien una utilización en períodos más breves mitigaría los riesgos reales para los pacientes, tal cosa no puede conllevar establecer límites más elevados.

Por lo tanto, a la vista de las incertidumbres en cuanto a formación endógena de NDMA a partir de la ranitidina y la degradación con el tiempo del principio activo para dar lugar a NDMA, el CHMP consideró que los riesgos relacionados con la presencia de NDMA en productos que contienen ranitidina compensan los beneficios. En consecuencia, el CHMP considera que la relación riesgo-beneficio de todos los medicamentos que contienen ranitidina es negativa.

El CHMP consideró que para las formulaciones intravenosas de un solo uso puede ser plausible que con una dosis baja (y de un solo uso) exista una menor relevancia de posible formación endógena de NDMA en el riñón en este entorno clínico debido a la menor exposición tras una sola administración. El CHMP revisó las condiciones para levantar la suspensión de los TA para tomar en cuenta este elemento para determinados productos médicos.

Motivos para el dictamen del CHMP

Considerando lo siguiente:

- El CHMP siguió el procedimiento establecido en el Artículo 31 de la Directiva 2001/83/CE para los medicamentos que contienen ranitidina.

- Los análisis realizados por los titulares de la autorización de comercialización, los fabricantes de principios activos, los laboratorios oficiales de control de medicamentos y las autoridades competentes internacionales mostraron que la NDMA, clasificada por el CIIC como «probablemente carcinógena para el ser humano» (carcinógeno de clase 2A), se halló en casi todos los lotes de medicamentos y principios activos de ranitidina analizados por encima del nivel aceptable según los principios actuales establecidos en la directriz M7 (R1) de la ICH.
- El CHMP revisó todos los datos disponibles para evaluar las posibles causas primeras que pueden producir la presencia de NDMA en el principio activo y el medicamento de ranitidina. El CHMP también consideró los motivos presentados por un TAC (S.A.L.F.) como fundamento de su solicitud de revisión de la recomendación del CHMP.
- El CHMP concluyó que la NDMA no solo está presente en los medicamentos que contienen ranitidina como una impureza que se puede formar durante el proceso de fabricación, sino también debido a la degradación de la ranitidina como principio activo. La degradación de la ranitidina en el principio activo y el medicamento actualmente no se ha descrito suficientemente.
- Asimismo, el CHMP concluyó que el riesgo de formación endógena de NDMA después de la administración de ranitidina no puede descartarse en esta fase y que se debe seguir investigando.
- Aunque los datos de ensayos epidemiológicos o clínicos no indicaron un mayor riesgo de cáncer en humanos después del uso de ranitidina, no puede descartarse el riesgo, ya que es posible que los datos disponibles actualmente no permitan detectar ese riesgo.
- El alcance de la formación de NDMA debido especialmente a la degradación del principio activo y la posible formación endógena plantean una gran preocupación en relación con la seguridad de los medicamentos que contienen ranitidina. En vista de estas incertidumbres sobre la presencia de NDMA en el medicamento, el riesgo de formación *in vivo* y su alcance, el CHMP no identificó otras medidas de minimización del riesgo distintas a la evitación del uso que pudieran minimizar el riesgo a un nivel aceptable en esta fase. Por ello, el CHMP consideró que los riesgos relacionados con la presencia de NDMA en los medicamentos que contienen ranitidina superan a los beneficios. Además, debido a las preocupaciones expresadas más arriba, el CHMP no presta su apoyo al enfoque «inferior a la duración de la vida» (LTL) para establecer límites futuros de la NDMA para la ranitidina.
- El CHMP consideró que, para las formulaciones intravenosas de un solo uso, puede ser plausible que exista una menor relevancia de posible formación endógena de NDMA en el riñón en este entorno clínico debido a la menor exposición tras una sola administración.

Dictamen del CHMP

En consecuencia, el CHMP considera que la relación riesgo-beneficio de los medicamentos que contienen ranitidina no es favorable.

Por consiguiente, y de conformidad con el artículo 116 de la Directiva 2001/83/CE, el CHMP recomienda la suspensión de las autorizaciones de comercialización de los medicamentos que contienen ranitidina.

Para levantar la suspensión de los medicamentos que contienen ranitidina, los titulares de las autorizaciones de comercialización deberán:

Para los medicamentos que contienen ranitidina para un solo uso:

1. Para brindar apoyo a una relación riesgo-beneficio positiva de estos productos, el TAC debe analizar la relevancia de la formación endógena de NDMA tomando como base, por ejemplo, la formación endógena de la NDMA en seres humanos a partir de la ranitidina, y datos experimentales adicionales (*in vitro/in vivo*) o información bibliográfica.
2. Debe establecerse un límite para la NDMA en la especificación de liberación del medicamento. Este límite debe tener en cuenta cualquier aumento en los niveles de NDMA observado durante los estudios de estabilidad. El límite al final del período de validez deberá basarse en la dosis diaria máxima de base libre de ranitidina teniendo en cuenta la vía de administración de conformidad con la directriz M7 (R1) de la ICH, con una ingesta diaria máxima de NDMA de 96 ng/día.
3. La conformidad con el límite para NDMA hasta el final del período de validez del medicamento debe demostrarse mediante datos adecuados de lotes del medicamento.
4. Los TAC deben aplicar una estrategia de control en relación con las N-nitrosaminas para los medicamentos que contienen ranitidina.

Para todos los restantes productos que contienen ranitidina

1. Los TAC deberán proporcionar datos cuantitativos sobre la formación endógena de NDMA en humanos a partir de ranitidina y demostrar si los resultados respaldan una relación riesgo-beneficio positiva del producto.
2. Debe establecerse un límite para la NDMA en la especificación de liberación del medicamento. Este límite debe tener en cuenta cualquier aumento en los niveles de NDMA observado durante los estudios de estabilidad. El límite al final del período de validez deberá basarse en la dosis diaria máxima de base libre de ranitidina teniendo en cuenta la vía de administración de conformidad con la directriz M7 (R1) de la ICH, con una ingesta diaria máxima de NDMA de 96 ng/día.
3. La conformidad con el límite para NDMA hasta el final del período de validez del medicamento debe demostrarse mediante datos adecuados de lotes del medicamento.
4. Los TAC deberán aplicar una estrategia de control en relación con las N-nitrosaminas para los medicamentos que contienen ranitidina.