

Anexo II
Conclusões científicas

Conclusões científicas

Em julho de 2019, as conclusões de um laboratório privado nos Estados Unidos (EUA) indicaram que a ranitidina pode gerar NDMA como produto de decomposição. Em agosto de 2019, os resultados preliminares de uma seleção aleatória e de testes realizados por laboratórios oficiais de controlo de medicamentos (OMCL) de lotes e produtos acabados do ingrediente farmacêutico ativo (API) ranitidina disponíveis na UE revelaram níveis de NDMA que suscitaram preocupações, de acordo com os princípios da norma ICH-M7. Além disso, foram realizados estudos *in vitro* com diferentes soluções de pH de ranitidina com e sem nitritos para avaliar se as condições de pH semelhantes às das condições *in vivo* conduziriam à formação de NDMA. Embora os níveis de nitritos utilizados fossem muito superiores aos normalmente presentes no estômago humano, os resultados parecem indicar que a NDMA podia ser formada a partir da ranitidina a um pH ácido na presença de nitritos. Com base nos resultados analíticos disponíveis no início do procedimento de consulta, verificou-se que a NDMA também pode ser formada a partir da ranitidina durante determinados procedimentos analíticos, nomeadamente os que utilizam temperaturas elevadas.

No geral, considerou-se possível que a NDMA pudesse ser gerada em determinadas condições quando a DMA libertada da ranitidina é exposta a uma fonte de nitritos (por exemplo, nitrito de sódio).

A Comissão Europeia considerou necessário avaliar a pertinência destas conclusões, as potenciais causas subjacentes e o seu impacto na relação risco-benefício dos medicamentos que contêm ranitidina.

Tendo em conta o que precede, a Comissão Europeia desencadeou, em 12 de setembro de 2019, um procedimento de consulta nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE para avaliar a pertinência destas conclusões, as potenciais causas subjacentes e o seu impacto na relação risco-benefício dos medicamentos que contêm ranitidina e tomar medidas subsequentes, conforme necessário.

Resumo geral da avaliação científica

A NDMA é um potente agente cancerígeno mutagénico em várias espécies animais e com base em dados de origem animal, sendo classificada pelo Centro Internacional de Investigação do Cancro (CIIC) como «provavelmente cancerígena para o ser humano». Apesar de o impacto da NDMA na saúde humana ser atualmente extrapolado apenas a partir de estudos realizados em animais, é prudente presumir que os efeitos observados em animais também possam ocorrer nos seres humanos.

Quase todos os lotes do API ranitidina e de medicamentos testados para a NDMA contêm um nível de NDMA superior a 0,16 ppm, que se baseia numa ingestão aceitável de 96 ng/dia durante toda a vida e numa dose diária máxima de 600 mg de ranitidina durante toda a vida. Ainda não estão disponíveis as informações necessárias relacionadas com a presença de NDMA no produto acabado, incluindo a formação de NDMA como produto de degradação e/ou metabolito. O risco de contaminação com potenciais nitrosaminas cancerígenas, nomeadamente com NDMA, acima da dose diária admissível continua por apurar.

Com base na análise de todos os dados disponíveis sobre segurança e eficácia e nas informações adicionais recebidas durante as explicações orais, o CHMP considera que o risco de presença de NDMA não pode ser adequadamente clarificado nesta fase e, por conseguinte, evitar a utilização de medicamentos que contenham ranitidina até que as incertezas acima referidas sejam esclarecidas é a única medida de minimização dos riscos aceitável. O CHMP concluiu que a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm ranitidina é negativa, tendo em conta as incertezas sobre as causas subjacentes da presença de NDMA no princípio ativo e nos medicamentos, e tendo em conta o facto de que o risco de formação endógena de NDMA após a administração de ranitidina em doentes não pode ser excluído nesta fase.

Há que dar resposta a estes elementos relacionados com a formação de NDMA como produto de degradação e/ou metabolito e com o potencial de formação endógena. Consequentemente, o CHMP recomendou a suspensão de todas as autorizações de introdução no mercado dos medicamentos que contêm ranitidina. O CHMP observou que estão disponíveis alternativas de tratamento à ranitidina.

Para levantar a suspensão da autorização de introdução no mercado (AIM), têm de ser preenchidas todas as seguintes condições:

- o(s) titular(es) da AIM deve(m) investigar a potencial formação endógena e demonstrar que suporta uma relação risco-benefício positiva,
- introduzir no dossier da AIM um limite adequado para controlar a presença de nitrosaminas e
- estabelecer uma estratégia de controlo.
- O limite no momento da libertação do produto deve basear-se na dose diária máxima da base livre de ranitidina, tendo em conta a via de administração em conformidade com a norma ICH M7(R1), com uma dose diária máxima de NDMA de 96 ng/dia. Este limite no momento da libertação do produto deve levar em consideração qualquer aumento dos níveis de NDMA observado durante os estudos de estabilidade. O(s) titular(es) da AIM deve(m) também fornecer dados sobre o lote dos medicamentos, a fim de demonstrar que a degradação da substância medicamentosa é controlada durante todo o prazo de validade.

A norma ICH M7(R1) estabelece os princípios para a determinação de limites para impurezas mutagénicas/reativas com o ADN. Nesta norma, as N-nitrosaminas pertencem a uma «coorte de compostos que suscitam preocupação». Com base nos princípios da norma ICH M7, a exposição diária a NDMA de 96 ng foi previamente definida como dose admissível (DA), que está associada a um risco adicional de cancro de 10-5. Pressupondo uma dose diária máxima de 600 mg durante toda a vida (ou 10 anos a mais), esta DA conduz a um limite de 0,16 ppm em medicamentos que contêm ranitidina.

Um limite baseado na DA seria justificável do ponto de vista toxicológico, uma vez que o risco excessivo de cancro não excederia 10-5 (ou 1:100 000 doentes). Tendo em consideração que a NDMA é um produto de degradação, é improvável que os limites inferiores sejam alcançáveis no caso da ranitidina. Isto é diferente do caso dos sartans, nos quais uma alteração dos métodos de síntese poderia contornar adequadamente a formação de N-nitrosaminas.

Este limite baseia-se numa exposição ao longo da vida. Não é aceitável uma abordagem «inferior ao tempo de vida» que incluiria um fator de correção conducente a um limite mais elevado, tendo em consideração os riscos da NDMA, o perfil de degradação pouco claro, os benefícios da ranitidina e a potencial utilização repetida ao longo da vida ou a utilização crónica.

O(s) titular(es) da AIM deve(m) também estabelecer uma estratégia de controlo que inclua medidas atuais e prospectivas para minimizar o risco de geração/contaminação com qualquer nitrosamina (por exemplo, alteração do processo de fabrico, introdução de especificações adequadas e desenvolvimento de métodos adequados, medidas relativas às instalações e ao equipamento, tais como procedimentos de limpeza, monitorização ambiental) e controlar qualquer futura alteração que possa ter impacto sobre este risco (por exemplo, troca de fornecedor, alteração do processo de fabrico, mudança de embalagem).

Como parte da estratégia de controlo, o(s) titular(es) da AIM deve(m) introduzir todas as alterações necessárias para controlar o risco de presença de N-nitrosaminas e minimizar, tanto quanto possível, a sua presença abaixo do limite com base na dose admissível.

Procedimento de reexame

Na sequência da adoção do parecer do CHMP na reunião de abril de 2020 do Comité de Avaliação do Risco de Farmacovigilância, um titular da AIM (S.A.L.F.) expressou o seu desacordo com o parecer inicial do CHMP e, após o pedido de reexame, a S.A.L.F. apresentou os fundamentos para o reexame. O CHMP confirmou que tinha considerado a totalidade dos dados submetidos pelos titulares das AIM no contexto do procedimento de consulta inicial. Apesar disto, e tendo em consideração os fundamentos detalhados fornecidos pelo titular da AIM, o CHMP efetuou uma nova avaliação dos dados disponíveis no contexto do reexame.

Conclusões do CHMP relativas aos fundamentos para o reexame

Aspectos clínicos

É cientificamente plausível que a doença subjacente aumente o risco de cancros gástrico e pancreático em doentes tratados com antagonistas dos receptores H2. O impacto da NDMA na saúde humana é, por conseguinte, extrapolado a partir de estudos em animais. Os mecanismos de lesão do ADN documentados em estudos em animais são igualmente relevantes nos seres humanos, pelo que é plausível assumir que os efeitos observados em animais possam igualmente ocorrer nos humanos, após exposição a níveis suficientemente elevados desta nitrosamina. Além da exposição através da ranitidina quando contém NDMA como impureza, não é possível excluir uma exposição adicional a NDMA devido à formação endógena de NDMA a partir da ranitidina. Estes devem ser considerados fatores de risco adicionais ao risco de cancro total associado à exposição de base à nitrosamina. No entanto, qualquer potencial risco de cancro devido a exposição a NDMA associada à utilização de ranitidina é baixo e não será provavelmente detetado com estudos convencionais em animais ou estudos epidemiológicos, tendo em conta a latência do início do cancro e o facto de qualquer potencial risco de cancro devido a exposição a NDMA associada à utilização de ranitidina ser baixo, comparativamente ao risco de cancro de base ao longo de toda a vida. Por conseguinte, embora os dados de ensaios epidemiológicos ou clínicos não tenham indicado um risco acrescido de cancro em seres humanos na sequência da utilização de ranitidina, não é possível excluir um risco teórico.

Abordagem «inferior ao tempo de vida»

Tendo em consideração a proposta do titular da AIM para utilização da abordagem «inferior ao tempo de vida» tendo em conta a duração da utilização para Ranitidina S.A.L.F., o CHMP reconfirmou a sua posição de que esta abordagem só é aceite para contaminações com N-nitrosamina em circunstâncias excepcionais. O CHMP não identificou a existência de tais circunstâncias excepcionais neste caso. Salienta-se ainda a existência de incertezas quanto à possível formação endógena de NDMA a partir da administração de ranitidina, o que impede o recurso à abordagem «inferior ao tempo de vida».

Em linha com o parecer anterior do CHMP, considera-se cientificamente robusto um limite de NDMA na ranitidina com base na dose diária máxima, pressupondo a exposição durante toda a vida. Nos casos em que a duração da utilização é inferior, tal mitigaria ainda mais os riscos reais para os doentes, não permitindo porém a definição de limites superiores. O CHMP observou ainda que, no caso da administração de uma dose única, considerando um limite de NDMA de 96 ng/dia e uma dose única de 50 mg utilizada na definição da aplicação de uma dose única anterior à cirurgia para prevenção de síndrome de Mendelson, o limite de NDMA seria de 1,92 ppm.

A NDMA não se encontra presente apenas em produtos acabados de ranitidina como impureza, mas parece igualmente aumentar ao longo do tempo como consequência da degradação da substância ativa durante o prazo de validade do produto acabado. Além disso, não é possível excluir a possibilidade da formação endógena de NDMA na sequência da administração de ranitidina. Por conseguinte, não é possível a avaliação da segurança clínica de medicamentos que contêm ranitidina de forma totalmente

esclarecedora, devendo ser realizada uma investigação mais aprofundada da formação endógena de NDMA.

Pelas razões acima expostas, o CHMP considerou que a proposta do titular da AIM para a utilização da abordagem «inferior ao tempo de vida» não pode ser aceite, pelas razões explicadas nos parágrafos anteriores, e que quaisquer limites – uma vez disponíveis dados adequados quanto à degradação – devem ser orientados pela exposição ao longo da vida, ou seja, 96 ng NDMA /dia.

Utilização de ranitidina por via parentérica apenas na profilaxia da síndrome de Mendelson

O titular da AIM propôs, em alternativa à definição do limite de NDMA com base na abordagem «inferior ao tempo de vida» para os seus medicamentos, limitar as atuais indicações terapêuticas apenas à pré-medicação anestésica para doentes com risco de desenvolver síndrome de aspiração de ácido (síndrome de Mendelson). O titular da AIM defendeu que, dado tratar-se de uma administração única, o teor de nitrosamina é irrelevante.

Neste procedimento de reexame, a única medida de minimização do risco identificada pelo titular da AIM para reduzir a exposição a NDMA foi a limitação da utilização de ranitidina a uma administração única para a indução da anestesia em doentes com risco de desenvolver síndrome de aspiração de ácido (síndrome de Mendelson). Tal como referido anteriormente, a medida proposta reduziria a exposição, mas não o risco para os doentes expostos. O CHMP também não identificou circunstâncias excepcionais para esta indicação que justificassem a abordagem «inferior ao tempo de vida» neste contexto, pelos mesmos motivos referidos acima.

O CHMP considerou que existem demasiadas incertezas quanto ao risco de formação endógena de NDMA a partir da ranitidina e de degradação ao longo do tempo da substância ativa conducente à NDMA. O CHMP considerou que estes riscos são superiores aos benefícios, pelo que confirmou a sua posição inicial de que a relação risco-benefício para todas as formulações de ranitidina (incluindo de administração parentérica) é atualmente negativa.

Porém, o CHMP reconheceu a validade do argumento do titular da AIM de que o risco pode ser inferior na utilização de ranitidina administrada por via parentérica em dose única baixa. Tal tem como fundamento o facto de ser plausível que, com a administração de uma dose mais baixa (e de utilização única), a relevância da possível formação endógena de NDMA nos rins ser inferior neste contexto clínico, devido à menor exposição após a administração de uma dose única. Não pode portanto ser excluído o facto de o potencial risco com a utilização única ser muito baixo ou negligenciável.

O CHMP concordou em considerar este elemento nos requisitos para definir uma relação risco-benefício positiva e em adaptar os dados esperados a apresentar por forma a justificar uma relação risco-benefício positiva destes medicamentos. Assim, a 1ª condição para o levantamento da suspensão apenas dos medicamentos que contêm ranitidina de administração única por via parentérica obriga o titular da AIM a discutir a relevância da formação endógena de NDMA a partir destes medicamentos da seguinte forma:

1. Para sustentar uma relação risco-benefício positiva para estes medicamentos, o titular da AIM deve discutir a relevância da formação endógena de NDMA com base, por exemplo, em dados sobre a formação endógena de NDMA em seres humanos a partir da ranitidina, dados experimentais adicionais (*in vitro/in vivo*) ou informação da literatura.

Mantêm-se as restantes condições requeridas na fase inicial deste procedimento para todos os medicamentos:

2. «Deve ser estabelecido um limite para a NDMA na especificação de liberação do medicamento. Este limite deve levar em consideração qualquer aumento dos níveis de NDMA observado durante os estudos de estabilidade. O limite no final do prazo de validade deve basear-se na dose diária

máxima da base livre de ranitidina, tendo em conta a via de administração em conformidade com a norma ICH M7(R1), com uma dose diária máxima de NDMA de 96 ng/dia.

3. A conformidade com o limite para a NDMA até ao final do prazo de validade do medicamento deve ser demonstrada através de dados adequados de lotes do medicamento.
4. O titular da AIM deve implementar uma estratégia de controlo em relação às N-nitrosaminas para os medicamentos que contêm ranitidina.»

Para todos os restantes casos (formulações orais ou outras indicações para formulações parentéricas), deve aplicar-se a 1^a condição para o levantamento de uma suspensão acordada na fase inicial da consulta:

1. «O titular da AIM deve apresentar dados quantitativos sobre a formação endógena de NDMA em seres humanos a partir da ranitidina e demonstrar se os resultados suportam uma relação risco-benefício positiva do medicamento.»

Relação risco-benefício final

A 3 de junho de 2020, um titular da AIM (S.A.L.F.) apresentou fundamentos detalhados para o reexame do parecer inicial do CHMP.

Depois de analisar os fundamentos do titular da AIM e os dados de segurança clínica disponíveis, o CHMP confirmou a sua posição anterior de que não foi identificada uma associação causal entre a terapêutica com ranitidina e o desenvolvimento de cancro nos doentes e que, por conseguinte, não é necessário alterar a respetiva informação. No entanto, qualquer potencial risco de cancro devido a exposição a NDMA associada à utilização de ranitidina é baixo e provavelmente não será detetado com estudos convencionais em animais ou estudos epidemiológicos. Embora os dados de ensaios epidemiológicos ou clínicos não tenham indicado um risco acrescido de cancro em seres humanos na sequência da utilização de ranitidina, não é possível excluir um risco teórico.

Com base em todos os dados disponíveis, e depois de avaliar atentamente os fundamentos para o reexame, o CHMP confirmou que a abordagem «inferior ao tempo de vida» não é adequada para justificar níveis mais elevados de NDMA nas formulações parentéricas que contêm ranitidina.

O titular da AIM não identificou qualquer outra medida de minimização do risco além da limitação da utilização a uma administração única para a indução de anestesia em doentes com risco de desenvolver síndrome de aspiração de ácido (síndrome de Mendelson). No entanto, embora uma duração de utilização inferior pudesse mitigar adicionalmente os riscos reais para os doentes, tal não permite a definição de limites superiores.

Por conseguinte, tendo em consideração as incertezas quanto ao risco de formação endógena de NDMA a partir da ranitidina e a degradação ao longo do tempo da substância ativa conducente à NDMA, o CHMP considerou que os riscos relacionados com a presença de NDMA em medicamentos que contêm ranitidina são superiores aos benefícios. Consequentemente, o CHMP considera que a relação risco-benefício de todos os medicamentos que contêm ranitidina é negativa.

O CHMP considerou que, no caso das formulações IV de utilização única, poderia ser plausível que, com a administração de uma dose mais baixa (e de utilização única), a relevância da possível formação endógena de NDMA nos rins fosse inferior, devido à menor exposição após a administração de uma dose única. O CHMP reviu as condições para o levantamento da suspensão das AIM para considerar este elemento para estes medicamentos específicos.

Fundamentos para o parecer do CHMP

Considerando que

- O CHMP teve em conta o procedimento realizado nos termos do artigo 31.º da Diretiva 2001/83/CE relativamente aos medicamentos que contêm ranitidina.
- Os testes realizados pelos titulares da autorização de introdução no mercado, pelos fabricantes do API, pelos laboratórios oficiais de controlo dos medicamentos e pelas autoridades competentes internacionais revelaram que a NDMA, classificada pelo CIIC como «provavelmente cancerígena para os seres humanos» (agente cancerígeno de classe 2A), foi detetada, em quase todos os lotes de substâncias e medicamentos contendo ranitidina testados, em níveis acima do nível aceitável com base nos princípios atuais estabelecidos na norma ICH M7(R1).
- O CHMP analisou todos os dados disponíveis para avaliar as potenciais causas subjacentes que podem levar à presença de NDMA na substância e medicamento contendo ranitidina. O CHMP considerou igualmente os fundamentos apresentados por um titular da AIM (S.A.L.F.) como base para o seu pedido de reexame do parecer do CHMP;
- O CHMP concluiu que a NDMA não se encontra presente apenas em medicamentos que contêm ranitidina como impureza que se pode formar durante o processo de fabrico, mas também devido à degradação da ranitidina como substância medicamentosa. Atualmente, a degradação da ranitidina em substâncias e medicamentos não está suficientemente caracterizada.
- Além disso, o CHMP concluiu que o risco de formação endógena de NDMA após a administração da ranitidina não pode ser excluído nesta fase e que deve ser realizada uma investigação mais aprofundada.
- Embora os dados de ensaios epidemiológicos ou clínicos não tenham indicado um risco acrescido de cancro em seres humanos após a utilização de ranitidina, não se pode excluir o risco, pois os dados atualmente disponíveis podem não permitir a sua deteção.
- O grau de formação de NDMA, especialmente devido à degradação da substância medicamentosa e à potencial formação endógena, suscita graves preocupações relacionadas com a segurança dos medicamentos que contêm ranitidina. Tendo em consideração estas incertezas quanto à presença de NDMA no medicamento, o risco de formação *in vivo*, bem como a sua extensão, o CHMP não identificou outras medidas de minimização do risco, para além de evitar a sua utilização, que pudessem minimizar o risco para um nível aceitável nesta fase. Por conseguinte, o CHMP considerou que os riscos relacionados com a presença de NDMA em medicamentos que contêm ranitidina são superiores aos benefícios. Adicionalmente, devido às preocupações acima indicadas, o CHMP não sustentou a utilização de uma abordagem «inferior ao tempo de vida» para definir limites futuros de NDMA para a ranitidina.
- O CHMP considerou que, no caso das formulações parentéricas de utilização única, poderia ser plausível que a relevância da possível formação endógena de NDMA nos rins fosse inferior, devido à menor exposição após a administração de uma dose única.

Parecer do CHMP

Consequentemente, o CHMP considera que a relação risco-benefício dos medicamentos que contêm ranitidina não é favorável.

Por conseguinte, nos termos do artigo 116.º da Diretiva 2001/83/CE, o CHMP recomenda a suspensão das autorizações de introdução no mercado para os medicamentos que contêm ranitidina.

Para o levantamento da suspensão dos medicamentos que contêm ranitidina, o(s) titular(es) da autorização de introdução no mercado deve(m) apresentar:

Para medicamentos que contêm ranitidina para utilização única:

1. Para sustentar uma relação risco-benefício positiva para estes medicamentos, o titular da AIM deve discutir a relevância da formação endógena de NDMA com base, por exemplo, em dados sobre a formação endógena de NDMA em seres humanos a partir da ranitidina, dados experimentais adicionais (in vitro/in vivo) ou informação da literatura.
2. Deve ser estabelecido um limite para a NDMA na especificação de liberação do medicamento. Este limite deve levar em consideração qualquer aumento dos níveis de NDMA observado durante os estudos de estabilidade. O limite no final do prazo de validade deve basear-se na dose diária máxima da base livre de ranitidina, tendo em conta a via de administração em conformidade com a norma ICH M7(R1), com uma dose diária máxima de NDMA de 96 ng/dia.
3. A conformidade com o limite para a NDMA até ao final do prazo de validade do medicamento deve ser demonstrada através de dados adequados de lotes do medicamento.
4. O titular da AIM deve implementar uma estratégia de controlo em relação às N-nitrosaminas para os medicamentos que contêm ranitidina.

Para todos os outros medicamentos que contêm ranitidina

1. O titular da AIM deve apresentar dados quantitativos sobre a formação endógena de NDMA em seres humanos a partir da ranitidina e demonstrar se os resultados suportam uma relação risco-benefício positiva do medicamento.
2. Deve ser estabelecido um limite para a NDMA na especificação de liberação do medicamento. Este limite deve levar em consideração qualquer aumento dos níveis de NDMA observado durante os estudos de estabilidade. O limite no final do prazo de validade deve basear-se na dose diária máxima da base livre de ranitidina, tendo em conta a via de administração em conformidade com a norma ICH M7(R1), com uma dose diária máxima de NDMA de 96 ng/dia.
3. A conformidade com o limite para a NDMA até ao final do prazo de validade do medicamento deve ser demonstrada através de dados adequados de lotes do medicamento.
4. O titular da AIM deve implementar uma estratégia de controlo em relação às N-nitrosaminas para os medicamentos que contêm ranitidina.