

## **DI-2020-9209-APN-ANMAT#MS**

VISTO la Ley 16.463, sus Decretos Reglamentarios Nros. 9763/64, 150/92 (T.O. Dec. 177/93), el Decreto 1490/92, la Resolución 706/93 del ex Ministerio de Salud y Acción Social de creación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia, la Disposición ANMAT 5358/12 de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica, la Decisión Administrativa 761/19 aprobatoria de la estructura organizativa de la ANMAT, el Expediente EX-2020-72701096- -APN-INAME#ANMAT de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

### **CONSIDERANDO:**

Que en sus Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos del mes de septiembre de 2019 el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo informó que ante una solicitud de la Comisión Europea la Agencia Europea de Medicamentos (EMA) había comenzado una revisión de los medicamentos que contenían ranitidina luego de observar en los tests realizados en estos productos una impureza denominada N-nitrosodimetilamina (NDMA).

Que se señalaba además que la NDMA se encuentra clasificada como un probable carcinógeno humano sobre la base de estudios en animales y que se encuentra presente en algunos alimentos o en algunos suministros de agua, pero no es esperable que ocasione daño cuando se ingiere en muy bajas concentraciones.

Que en octubre de 2019 un comunicado de esta ANMAT informó a la población que, luego de haber analizado la evidencia científica disponible bajo los principios de precaución e incertidumbre del ingrediente farmacéutico activo ranitidina, no se había hallado entonces evidencia suficiente para sugerir la suspensión de los tratamientos con la misma y que la Administración se encontraba trabajando y monitoreando el tema, con el fin de establecer los lineamientos necesarios para fortalecer los procesos de control y evitar la presencia de la impureza NDMA en las especialidades medicinales que contengan el ingrediente farmacéutico activo mencionado y/o establecer los niveles aceptables de seguridad.

Que en el comunicado mencionado en el considerando anterior se informó que hasta tanto se contara con información fehaciente acerca del contenido de la impureza NDMA en medicamentos que contengan ranitidina como principio activo, se suspendería preventivamente la elaboración de nuevos lotes en formas farmacéuticas orales por parte de los titulares de producto, que se sugería no interrumpir los tratamientos y que, en caso de existir alguna duda, era el profesional médico quien debía evaluar la alternativa terapéutica existente en el mercado apropiada para cada paciente en particular.

Que la EMA, en abril de 2020, refirió que existía alguna evidencia de que la NDMA podía formarse a partir de la degradación de la ranitidina misma, con concentraciones crecientes durante su vida útil, que no estaba claro si la NDMA podía también formarse dentro del organismo y que el Comité de Medicamentos de Uso Humano (CHMP) había recomendado suspender preventivamente todos los medicamentos que contenían ranitidina en la Unión Europea.

Que, también en abril de 2020, la Administración de Medicamentos y Alimentos (FDA) de los Estados Unidos de América comentó que nuevas evaluaciones impulsadas en otros laboratorios confirmaron que las concentraciones de NDMA se incrementaban en la ranitidina incluso bajo condiciones normales de almacenamiento y se había hallado que la NDMA se incrementaba significativamente en muestras almacenadas a mayores temperaturas, incluyendo temperaturas a las que el producto podía estar expuesto durante la distribución y la manipulación por los consumidores.

Que según dicha agencia los tests también mostraron que cuanto más antiguo era el producto con ranitidina, o mayor el tiempo desde que se había fabricado, mayor era la concentración de NDMA y que estas condiciones podían elevar la concentración de NDMA por encima del límite de ingesta diaria admisible.

Que la FDA envió cartas a los laboratorios solicitando el retiro de los medicamentos del mercado.

Que en sus Novedades Internacionales y Nacionales en Seguridad de Medicamentos del mes de septiembre de 2020 el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo informó que el CHMP de la EMA había confirmado su recomendación de suspender todos los medicamentos que contienen ranitidina en la Unión Europea debido a la presencia de bajas concentraciones de la impureza

denominada N-nitrosodimetilamina (NDMA) y que se había hallado NDMA en varios medicamentos que contienen ranitidina por encima de las concentraciones consideradas aceptables, existiendo preguntas sin resolver acerca de la fuente de esta impureza y alguna evidencia de que la NDMA podría formarse a partir de la degradación de la ranitidina misma, con concentraciones crecientes durante su vida útil, sin estar claro si la NDMA podría también formarse dentro del organismo.

Que señaló además que es esperable que la formación de NDMA en el cuerpo sea baja luego de una dosis única y baja de ranitidina administrada por inyección, en bolo o infusión.

Que el art 8° inc. ñ) del Decreto 1490/92 establece que la ANMAT entre otras, tendrá como atribución y obligación lo siguiente: "... ñ) adoptar, ante la detección de cualquier factor de riesgo relacionado con la calidad y sanidad de los productos, sustancias, elementos o materiales comprendidos en el artículo 3° del presente decreto, las medidas más oportunas y adecuadas para proteger la salud de la población conforme la normativa vigente."

Que el artículo 3° de la Resolución Conjunta N° 988/1992 MEOYSP Y 748/1992 MSYAS, establece que "... las condiciones del registro podrán ser modificadas o ampliadas, así como también suspendidas o canceladas, cuando tales cambios o medidas se hayan producido en el registro de algunos de los países del Anexo I."

Que la Decisión Administrativa 761/19 establece en su Anexo II, entre las acciones del Instituto Nacional de Medicamentos, las de: "... 4. Ejercer la vigilancia sobre la eficacia y la detección de los efectos adversos que resulten del consumo y utilización de los productos de su incumbencia, como también la referida a la presencia en los mismos de todo tipo de sustancias o residuos, orgánicos e inorgánicos, que puedan afectar la salud de la población" y también "... 9. Proponer, ante la detección de cualquier factor de riesgo relacionado con la calidad y sanidad de los productos, sustancias, tecnologías y procesos referidos a los productos de su incumbencia, las acciones reguladoras y medidas para proteger la salud de la población, conforme a la normativa vigente."

Que la mencionada Decisión Administrativa 761/19 establece en su Anexo IV, entre las acciones del Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo, la de "... 7. Identificar los riesgos y efectos adversos de los medicamentos, y sugerir medidas correctivas, como la restricción de los usos terapéuticos, ampliación o incorporación de advertencias, suspensión de la comercialización de forma temporaria o definitiva."

Que entre las medidas regulatorias contempladas en el apartado 1.4.6. de la Disposición ANMAT 5358/12 se encuentran las "restricciones por motivos de seguridad (tales como suspensión de comercialización y uso o cancelación de registro de un producto)."

Que en vista de las competencias conferidas por las normativas mencionadas el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo considera necesario suspender preventivamente la comercialización de las formas farmacéuticas de administración oral de las especialidades medicinales con ranitidina y proceder a su retiro del mercado.

Que el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo, el Instituto Nacional de Medicamentos y la Dirección de Asuntos Jurídicos han tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACION NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGIA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- SUSPENSIÓN PREVENTIVA. Suspéndese preventivamente la comercialización en todo el territorio nacional de todas las especialidades medicinales que contengan RANITIDINA como Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), como monodroga o en asociación con otros IFA, en sus formas farmacéuticas orales, en todas sus concentraciones y presentaciones, por los fundamentos expuestos en el considerando de la presente disposición.

ARTICULO 2°.- RETIRO DEL MERCADO. Los laboratorios titulares de certificados de especialidades medicinales que contengan RANITIDINA como Ingrediente Farmacéutico Activo (IFA), como

monodroga o en asociación con otros IFA, en formas farmacéuticas orales, deberán proceder al retiro del mercado de todas las unidades alcanzadas por la presente medida, en un plazo de 30 días corridos a partir de la entrada en vigencia de la presente disposición, debiendo presentar ante el Instituto Nacional de Medicamentos la documentación respaldatoria correspondiente.

ARTÍCULO 3º.- SOLICITUDES DE INSCRIPCIÓN. Establécese que, en virtud de lo establecido en el artículo 1º, se suspenderá la tramitación de las solicitudes de inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de especialidades medicinales que contengan RANITIDINA como IFA, como monodroga o en asociación con otros IFA, en sus formas farmacéuticas orales, en todas sus concentraciones y presentaciones, que se encuentren en trámite a la entrada en vigencia de la presente disposición.

ARTICULO 4º.- REINSCRIPCIONES. Establécese que la medida dispuesta en el artículo 1º no impedirá la tramitación de las solicitudes de reinscripción de certificados de especialidades medicinales que contengan RANITIDINA como IFA, como monodroga o en asociación con otros IFA, que se inicien o que se encuentren en trámite a la entrada en vigencia de la presente disposición, sin perjuicio de lo cual las especialidades medicinales en cuestión estarán sujetas a la suspensión de comercialización en el marco de lo previsto en el referido artículo 1º.

ARTICULO 5º.-: SANCIONES. El incumplimiento de la presente disposición hará pasible a los infractores de las sanciones previstas en la Ley 16.463 y en el Decreto 341/92.

ARTICULO 6º.- VIGENCIA. La presente Disposición entrará en vigencia a partir del día siguiente al de su publicación en el Boletín Oficial.

ARTICULO 7º.- Regístrese. Dése a la Dirección Nacional del Registro Oficial para su publicación. Comuníquese a la Dirección de Gestión de Información Técnica, a la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos, a la Dirección de Fiscalización y Gestión de Riego, al Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo, a la Dirección de Relaciones Institucionales y al Instituto Nacional de Medicamentos, a sus efectos. Cumplido, archívese.

Manuel Limeres