



Situación actual sobre la calidad, comercialización y disponibilidad de ranitidina

Q.F. Dra. en Bioquímica Irene Wood; Dr. Alejandro Goyret

Perfil farmacológico

Ranitidina (ATC A02BA02) actúa como antagonista de los receptores H₂ de histamina, dando como efecto la inhibición de la secreción ácida gástrica, tanto basal como estimulada, reduciendo el volumen y el contenido en ácido y pepsina de la secreción. Su efecto es relativamente prolongado, de manera que una dosis única de 150 mg suprime eficazmente la secreción de ácido gástrico durante doce horas (1).

Entre sus principales características farmacocinéticas se destaca que se administra por vía oral o intravenosa. Por vía oral alcanza su concentración plasmática máxima después de 1-3 horas, con una biodisponibilidad absoluta de 50-60%. Presenta escasa unión a proteínas plasmáticas (15%) y amplio volumen de distribución (96-142 L). Ranitidina no se metaboliza completamente y 6% de la dosis se recupera en orina en forma de óxido de nitrógeno, 2% como óxido de azufre, 2% en forma de desmetil-ranitidina y 1 - 2% como análogo del ácido furoico tras su administración oral. Menos del 3% de la dosis se excreta en la bilis. Su semivida plasmática es de 2-3 horas y la principal ruta de eliminación es la renal, por secreción tubular neta (1).

Formulaciones disponibles

A nivel nacional, las formulaciones farmacéuticas conteniendo ranitidina se encuentran aprobadas por el Ministerio de Salud Pública (MSP) e incluidas en el Formulario Terapéutico de Medicamentos (FTM) (2). Su uso está aprobado por vía oral e intravenosa en el tratamiento de la úlcera gastroduodenal, la gastritis y la esofagitis por reflujo gastroesofágico, así como para el tratamiento de trastornos que cursan con hipersecreción ácida gástrica (3). En Uruguay se cuenta con 8 medicamentos registrados en MSP, disponibles en 9 presentaciones (3,4).

Antecedentes internacionales y respuestas regulatorias

En 2019 la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) informó de la retirada, como medida de precaución, de todos los lotes de ranitidina en comprimidos disponibles en el mercado, debido a la detección de NDMA en algunos de los lotes analizados en la revisión llevada a cabo a nivel europeo. No obstante, inicialmente se consideró que los medicamentos con ranitidina intravenosa (iv) podían permanecer en el mercado al ser esenciales en algunas indicaciones terapéuticas - prevención de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión con taxanos - por lo que no se procedió a su retirada del mercado, a condición de demostrar que cumplían con las condiciones autorizadas para evitar la suspensión. Esta medida tuvo efecto hasta la suspensión de la autorización de las presentaciones de ranitidina iv por no demostrar cumplir con los requisitos exigidos, cuando se dispuso de formulaciones con famotidina iv. En 2020 se estableció la suspensión de todos los registros nacionales por haber identificado niveles de NDMA superiores a los establecidos en



análisis realizados en distintos lotes de ingrediente farmacéutico activo (IFA), ranitidina clorhidrato, y producto terminado (PT), comprimidos o suspensión conteniendo ranitidina. Por otra parte, se advirtió en 2022 que las fórmulas magistrales (FM) tienen el mismo riesgo de presencia de NDMA que las presentaciones comerciales suspendidas, por lo que, como medida de precaución la AEMPS informó que no se deben elaborar fórmulas magistrales que contengan ranitidina. Asimismo, quedaron también restringidas la prescripción médica de FM y la distribución del IFA para tal fines. Finalmente, se recomendó a los pacientes en tratamiento con FM de ranitidina no suspender sus tratamientos hasta consultar con su médico. Por otro lado, en la mayoría de los países de la Unión Europea, está suspendida su comercialización (5–7).

En 2019 y 2020 la FDA de Estados Unidos estableció el retiro de lotes de productos farmacéuticos conteniendo ranitidina (8,9). La causa de dicho retiro fue el incumplimiento de calidad de los productos, dado por la presencia de cantidades no permitidas de nitrosaminas (en particular de N-nitrosodimetilamina (NDMA)), compuestos con potenciales efectos mutagénicos, cancerígenos y teratogénicos, dada la capacidad de sus metabolitos de formar complejos (aductos) con proteínas y ADN (10,11). Los límites tolerables de NDMA han sido previamente establecidos en agua de bebida como 0.7 ng/L, ya que NDMA es detectable tras el proceso de cloración y desinfección de aguas, y en productos farmacéuticos como 26.5 ng/día (10,12).

En los últimos años se han emitido alertas y solicitudes a los laboratorios responsables a nivel regional, para retirar preventivamente las formulaciones orales con ranitidina. Sin embargo, en ningún caso se revocó el registro de los medicamentos correspondientes. En el escenario regional, las ARM de referencia de Argentina, Brasil, México y Colombia (ANMAT, ANVISA, COFEPRIS e INVIMA, respectivamente) emitieron comunicados y tomaron medidas regulatorias respecto del hallazgo de NDMA en ranitidina en los medicamentos registrados en sus países. ANVISA solicitó en primer lugar a los laboratorios determinar la concentración de NDMA y estableció límite máximo de 2.13ppm, sin embargo luego tomó medidas prohibiendo todas las actividades de fabricación y comercialización. ANMAT, COFEPRIS e INVIMA decidieron entre 2019 y 2020 suspender preventivamente la comercialización de medicamentos con ranitidina. ANMAT solicitó a los laboratorios titulares el retiro del mercado, sin dar de baja los correspondientes registros. COFEPRIS recomendó a los médicos dejar de prescribir (13–16).

A raíz de lo acontecido en España, la noticia sobre los contaminantes en ranitidina desató preocupación en la industria farmacéutica y las instituciones de salud a nivel local. Frente a este panorama, la administradora nacional de salud comunicó que, en respuesta a su consulta al MSP, la autoridad sanitaria explicó que no se retiraron del mercado medicamentos con ranitidina, si bien se solicitó "a los medicamentos con principio activo ranitidina la determinación



de impurezas de NDMA, ratificando que no había pruebas suficientes para recomendar la suspensión de tratamientos”.

En este contexto uno de los laboratorios farmacéuticos que comercializan comprimidos de ranitidina en Uruguay realizó el retiro voluntario temporal de lotes de este fármaco, en concordancia con la medida preventiva tomada por la agencia regulatoria brasileña ANVISA (17).

Seguridad asociada a NDMA

Si bien no se espera que NDMA genere daños cuando se ingiere en pequeños niveles, cuando los niveles son superiores a los recomendados en una exposición por largos períodos de tiempo, podría existir cierto riesgo carcinogénico. La Agencia Internacional para el Estudio en Cáncer (*International Agency for Research on Cancer, IARC*) clasifica NDMA como grupo 2A, probable carcinogénico humano, dado que se ha reportado un aumento del riesgo de cáncer gastrointestinal (17,18).

Si bien no está del todo claro el origen de los altos niveles de NDMA hallados, si se trata de un contaminante o una impureza, las posibles fuentes de producción de esta sustancia incluyen las siguientes tres posibilidades:

1. Producción del IFA y/o medicamento

Se ha propuesto la formación de NDMA a partir de ranitidina durante los procesos de descontaminación y desinfección de aguas con cloro (12,19) o por la presencia de nitritos en agua y excipientes utilizados durante la producción del medicamento (20,21). Sin embargo, el contenido de NDMA es mayor en las formas sólidas que las líquidas, atribuible a las técnicas de producción o los excipientes utilizados (19).

2. Estabilidad/almacenamiento del principio activo y/o medicamento

El origen de NDMA puede deberse a la degradación intramolecular de ranitidina clorhidrato (IFA) o sus impurezas, producidas durante la síntesis y almacenamiento del principio activo. A mayor temperatura mayor velocidad de formación de NDMA. La presencia de algunos motivos estructurales en IFA e impurezas es necesaria para la formación de NDMA (19,21). Las diferencias en contenido de NDMA en las formulaciones pueden ser atribuidas a diferencias de estabilidad, excipientes y materiales de empaque utilizados en diferentes formas farmacéuticas. Una posible solución para evitar la presencia de NDMA sería incorporar inhibidores de la formación de nitrosaminas y establecer estrictos controles durante su manufactura y/o monitorización de temperatura y fechas de caducidad (21,22).

3. Formación *in vivo*

Con menor rendimiento y velocidad, la formación de NDMA podría ocurrir una vez administrado el medicamento, dada la presencia de nitritos endógenos en el organismo (10,19).

Antes del retiro del mercado de lotes de productos conteniendo ranitidina, existe el antecedente internacional de retiro de productos farmacéuticos conteniendo valsartan (antagonista de



receptor AT1 de angiotensina II) por presencia de NDMA, que tuvo repercusiones a nivel nacional (23,24). También se ha detectado alto contenido de nitrosaminas en formulaciones de metformina (10,25). Las estructuras de valsartán y ranitidina tienen en común la presencia de aminas terciarias, pasibles de la formación de NDMA (12,19). Para el caso de valsartán la fuente de NDMA fue atribuida al proceso de síntesis del principio activo correspondiente dada la utilización de ciertos reactivos y/o solventes contaminados y debido a la presencia de un grupo tetrazol (10,11,22). Mientras que en el caso de ranitidina, parece deberse más a la inestabilidad del IFA y/o formulaciones, ya que el contenido de NDMA aumenta durante el transcurso de la vida útil de la materia prima o los medicamentos.

Los sucesos acontecidos con valsartán y ranitidina motivaron que, en 2019, la AEMPS solicitara a los laboratorios titulares de autorización de comercialización de medicamentos la realización de una evaluación del riesgo de formación de nitrosaminas en todos los medicamentos de uso humano de síntesis química (26).

En suma, en 2019 en nuestro país el MSP comunicó en respuesta a una consulta, que no se recomendaba suspender tratamientos con ranitidina en base a una ausencia de datos sobre presencia de NDMA por parte de los laboratorios elaboradores. Este hecho contrasta con las medidas tomadas en otros países de la región y el mundo, complementadas con una adecuada comunicación. La ausencia de comunicación proactiva y/o medidas regulatorias por parte de la autoridad correspondiente, pueden considerarse en sí mismas como una conducta regulatoria. NDMA es un producto potencialmente carcinogénico, dependiendo de la concentración y el tiempo de exposición. Es deseable conocer y difundir los niveles de NDMA contenido en las presentaciones comercializadas de ranitidina en nuestro país y con esa información realizar una recomendación para el uso, sobre todo a largo plazo por vía oral de los medicamentos con este fármaco.

Bibliografía

1. AEMPS. Ficha técnica AEMPS Ranitidina Comprimidos 57832_ft. 2019.
2. Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2021]. Formulario Terapéutico de Medicamentos - 2012. Disponible en: <https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/publicaciones/formulario-terapeutico-de-medicamentos-2012>
3. Listado Medicamentos [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://listadomedicamentos.msp.gub.uy/ListadoMedicamentos/servlet/com.listadomedicamentos.listadomedicamentos>
4. Farmanuario [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2021]. Portal de Salud y Medicamentos. Disponible en: <https://farmanuario.com/>
5. Shaik KM, Sarmah B, Wadekar GS, Kumar P. Regulatory Updates and Analytical



Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

- Methodologies for Nitrosamine Impurities Detection in Sartans, Ranitidine, Nizatidine, and Metformin along with Sample Preparation Techniques. *Crit Rev Anal Chem* [Internet]. 21 de julio de 2020;1-19. Disponible en: <https://doi.org/10.1080/10408347.2020.1788375>
6. FRANCISCO EM. European Medicines Agency. 2019 [citado 23 de diciembre de 2021]. Ranitidine-containing medicinal products. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/referrals/ranitidine-containing-medicinal-products>
 7. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. 2021 [citado 23 de diciembre de 2021]. Información a los laboratorios titulares de medicamentos de uso humano que contienen la sustancia activa ranitidina. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasinformativas/medicamentosusohumano-3/2021-medicamentosusohumano-3/informacion-a-los-laboratorios-titulares-de-medicamentos-de-uso-humano-que-contienen-la-sustancia-activa-ranitidina/>
 8. Research C for DE and. FDA. FDA; 2020 [citado 17 de diciembre de 2021]. La FDA solicita el retiro del mercado de todos los productos hechos a base de ranitidina (Zantac). Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-solicita-el-retiro-del-mercado-de-todos-los-productos-hechos-base-de-ranitidina-zantac>
 9. Research C for DE and. FDA. FDA; 2020 [citado 23 de diciembre de 2021]. La FDA anuncia el retiro voluntario del mercado de las cápsulas de ranitidina Sandoz, tras detectarse una impureza. Disponible en: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/la-fda-anuncia-el-retiro-voluntario-de-l-mercado-de-las-capsulas-de-ranitidina-sandoz-tras-detectarse>
 10. Bharate SS. Critical Analysis of Drug Product Recalls due to Nitrosamine Impurities. *J Med Chem* [Internet]. 25 de marzo de 2021;64(6):2923-36. Disponible en: <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.0c02120>
 11. Tuesuwan B, Vongsutilers V. Nitrosamine Contamination in Pharmaceuticals: Threat, Impact, and Control. *J Pharm Sci* [Internet]. septiembre de 2021 [citado 22 de diciembre de 2021];110(9):3118-28. Disponible en: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/S0022354921002446>
 12. Liu YD, Selbes M, Zeng C, Zhong R, Karanfil T. Formation mechanism of NDMA from ranitidine, trimethylamine, and other tertiary amines during chloramination: a computational study. *Environ Sci Technol* [Internet]. 2014/07/09 ed. 2014;48(15):8653-63. Disponible en: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24968236>
 13. Invima ordena el retiro del mercado de medicamentos orales que contienen Ranitidina - Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2021]. Disponible en: <https://www.invima.gov.co/invima-ordena-el-retiro-del-mercado-de-medicamentos-orales-que-contienen-ranitidina>
 14. Sanitarios CF para la P contra R. gob.mx. [citado 23 de diciembre de 2021]. La Cofepris



Unidad Académica de Farmacología y Terapéutica - HOSPITAL DE CLÍNICAS "Dr. Manuel Quintela"

informa sobre los productos que contienen dentro de su formulación al principio activo Ranitidina. Disponible en:

<http://www.gob.mx/cofepris/articulos/la-cofepris-informa-sobre-los-productos-que-contienen-dentro-de-su-formulacion-al-principio-activo-ranitidina>

15. Code M. CRF-MS. [citado 23 de diciembre de 2021]. Anvisa proíbe comercialização, distribuição, fabricação, importação, manipulação e propaganda de cloridrato de ranitidina - Farmácia - Notícias. Disponible en:
<https://www.crfms.org.br/noticias/farmacia/4945-anvisa-proibe-comercializacao-distribuicao-fabricacao-importacao-manipulacao-e-propaganda-de-cloridrato-de-ranitidina>
16. BOLETIN OFICIAL REPUBLICA ARGENTINA - ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA - Disposición 9209/2020 [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2021]. Disponible en:
<https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/239187>
17. Zhu Y, Wang PP, Zhao J, Green R, Sun Z, Roebbothan B, et al. Dietary N-nitroso compounds and risk of colorectal cancer: a case-control study in Newfoundland and Labrador and Ontario, Canada. *Br J Nutr.* 28 de marzo de 2014;111(6):1109-17.
18. Cancer IA for R on. Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs, volumes 1 to 42. En: Overall evaluations of carcinogenicity: an updating of IARC monographs, volumes 1 to 42 [Internet]. International Agency for Research on Cancer; [citado 18 de octubre de 2023]. Disponible en:
<https://bases.bireme.br/cgi-bin/wxislind.exe/iah/online/?IsisScript=iah/iah.xis&src=google&base=WHOLIS&lang=p&nextAction=Ink&exprSearch=9283214110&indexSearch=ID>
19. Aldawsari FS, Alshehry YM, Alghamdi TS. N-nitrosodimethylamine (NDMA) contamination of ranitidine products: A review of recent findings. *J Food Drug Anal.* 2021;29(1).
20. Ashworth IW, Dirat O, Teasdale A, Whiting M. Potential for the Formation of N-Nitrosamines during the Manufacture of Active Pharmaceutical Ingredients: An Assessment of the Risk Posed by Trace Nitrite in Water. *Org Process Res Dev* [Internet]. 18 de septiembre de 2020;24(9):1629-46. Disponible en:
<https://doi.org/10.1021/acs.oprd.0c00224>
21. Nanda KK, Tignor S, Clancy J, Marota MJ, Allain LR, D'Addio SM. Inhibition of N-Nitrosamine Formation in Drug Products: A Model Study. *J Pharm Sci* [Internet]. 1 de diciembre de 2021;110(12):3773-5. Disponible en:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0022354921004111>
22. Yokoo H, Yamamoto E, Masada S, Uchiyama N, Tsuji G, Hakamatsuka T, et al. N-Nitrosodimethylamine (NDMA) Formation from Ranitidine Impurities: Possible Root Causes of the Presence of NDMA in Ranitidine Hydrochloride. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 2021;69(9):872-6.
23. Boletín Farmacológico - Retiro preventivo de medicamentos que contienen valsartán. [Internet]. [citado 17 de diciembre de 2021]. Disponible en:



https://www.boletinfarmacologia.hc.edu.uy/index.php?option=com_content&task=view&id=217&Itemid=79

24. Ministerio de Salud Pública [Internet]. [citado 23 de diciembre de 2021]. Retiro preventivo de medicamentos conteniendo VALSARTAN. Disponible en:
<https://www.gub.uy/ministerio-salud-publica/comunicacion/noticias/retiro-preventivo-de-medicamentos-conteniendo-valsartan>
25. Commissioner O of the. FDA. FDA; 2020 [citado 17 de diciembre de 2021]. La FDA anuncia el retiro voluntario del mercado de varios medicamentos que contienen valsartán, tras la detección de una impureza. Disponible en:
<https://www.fda.gov/news-events/comunicados-de-prensa/la-fda-anuncia-el-retiro-voluntario-del-mercado-de-varios-medicamentos-que-contienen-valsartan-tras>
26. Información sobre nitrosaminas para titulares de autorizaciones de comercialización: evaluación del riesgo de la presencia de impurezas de nitrosamina en todos los medicamentos de uso humano de síntesis química | Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios [Internet]. [citado 18 de octubre de 2023]. Disponible en:
<https://www.aemps.gob.es/informa/notas-informativas/informacion-sobre-nitrosaminas-para-titulares-de-autorizaciones-de-comercializacion-evaluacion-del-riesgo-de-la-presencia-de-impurezas-de-nitrosamina-en-todos-los-medicamentos-de-uso-humano-de-sintesis/>