

1 de marzo de 2022

SUSPENSIÓN DE COMERCIALIZACIÓN DE RANITIDINA INTRAVENOSA

En octubre de 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 la impureza N-Nitrosodimetilamina (NDMA) en algunos de los lotes analizados en la revisión llevada a cabo a nivel europeo¹.

En noviembre de 2020 se estableció la suspensión de todas sus autorizaciones nacionales fijando un período de aplazamiento que expiró el 25 de noviembre de 2021. Al no haber cumplido ningún titular de autorización de comercialización con las condiciones para evitar su suspensión, la AEMPS ha procedido a la suspensión de todos los registros nacionales que incluyen ranitidina en su composición para su administración parenteral².

Los medicamentos que contenían **ranitidina intravenosa**, al ser el único antagonista de los receptores H₂ de la histamina (antiH₂) endovenoso disponible en España, se consideraron esenciales en algunas indicaciones terapéuticas, tales como la prevención de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión con taxanos (paclitaxel y cabazitaxel) y patisiran. Por ello, fueron objeto del aplazamiento de la suspensión en España.

Actualmente, una vez suspendida definitivamente la comercialización de ranitidina IV, la AEMPS está gestionando la **importación del medicamento extranjero FAMOTIDINA (2 ml) 10 mg/ml miligramo(s)/mililitro 5 unidades Suspensión inyectable**. Este medicamento está disponible a través de la **aplicación de Medicamentos en Situaciones Especiales (MSE)** para la prevención de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la infusión con taxanos y patisiran.

Para el resto de casos, hay disponibles en el mercado nacional medicamentos con otros principios activos, como los inhibidores de la bomba de protones (omeprazol, pantoprazol, lansoprazol, esomeprazol) u otros antiH₂ vía oral como la famotidina.

ALTERNATIVAS TERAPÉUTICAS EN ONCOLOGÍA

El Grupo de Farmacia Oncológica (GEDEFO) de la Sociedad Española de Farmacia Hospitalaria ha revisado la utilización de un antiH₂ endovenoso en los pacientes que reciben taxanos, como por ejemplo paclitaxel, y quiere hacer notar lo siguiente:

Obligatoriedad AntiH₂ endovenoso

Existen estudios que avalan que no es imprescindible la utilización de anti H₂ como premedicación para la prevención de hipersensibilidad y reacciones relacionadas con la administración de paclitaxel.

Un estudio prospectivo pre-post intervención que compara un régimen estándar de premedicación (corticoide y antiH₁) con ranitidina en 183 pacientes que reciben paclitaxel frente al mismo régimen estándar sin ranitidina. La incidencia de reacciones de hipersensibilidad de grado ≥ 3 fue **no inferior** en el grupo sin ranitidina (1,6%) frente al régimen de tratamiento que contenía ranitidina (4,4%) (diferencia -2,7%, IC90%: -6,2% a 0,1%). En el caso de las reacciones de cualquier grado, la incidencia del grupo sin

ranitidina fue no inferior (12%) respecto al régimen de tratamiento con ranitidina (20%) (diferencia $-8,2\%$, IC95%: $-15,0\%$ a $-1,4\%$, $p = 0,046$)³. En el mismo número de la revista *British Journal of Cancer*, Gelderblom y col⁴ publican un editorial en el que se razona sobre la evidencia débil que sustenta el uso de antiH₂ para prevenir las reacciones de hipersensibilidad y se aboga por evitar su uso en este contexto.

Otro estudio realizado en 449 pacientes con cáncer de mama que recibieron paclitaxel con premedicación durante los 2 primeros ciclos y si no experimentaron reacciones de hipersensibilidad se retiró la premedicación. Este estudio demostró que el 0,85% de las pacientes a las que se le retiró la premedicación necesitaron medicación de rescate por reacción de hipersensibilidad⁵.

En el caso de cabazitaxel no se dispone de estudios posteriores similares al descrito con paclitaxel. El fundamento de uso del antiH₂ es el mismo, si bien el riesgo de reacciones infusionales es menor al no formularse con Cremophor (como paclitaxel), sino con Polisorbato80 (igual que docetaxel, que no incluye el uso de antiH₂ en su ficha técnica).

Uso de antiH₂ oral

La premedicación para prevenir reacciones infusionales se puede administrar por vía oral, recomendándose su toma al menos 30-60 minutos antes del inicio del fármaco, por lo que se puede valorar la administración de famotidina oral⁶, en caso de considerarse necesario su uso.

En el ensayo clínico fase II de cabazitaxel se incluyeron los antagonistas H₂ como premedicación, exceptuando cimetidina. La recomendación que sugiere la ficha técnica es el uso de ranitidina o un equivalente. En la guía de Cancer Care Ontario *Management of cancer medication-related infusion reactions* indican que la administración del antiH₂ puede ser oral o endovenosa⁷.

Cabe añadir que el uso de los antagonistas H₂ en caso de anafilaxia, según una revisión reciente de Preevid, cuenta con poca evidencia que respalde su uso y no se recomienda^{8,9}.

Por todo lo expuesto, consideramos que se debería matizar la nota de la AEMPS en la cual se indica expresamente “que la premedicación endovenosa con antiH₂ es **imprescindible** para reducir el riesgo de las mencionadas reacciones infusionales”, para indicar que es un uso que ha sido habitual en este contexto sin reflejar expresamente una obligatoriedad que creemos innecesaria, y facilitar así el uso en práctica clínica de alternativas sin antiH₂ o con la formulación oral.

BIBLIOGRAFÍA

1. Revisión de los medicamentos que contienen ranitidina por la presencia de nitrosaminas [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [citado 7 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/medicamentosusohumano-3/2019-muh/revisión-de-los-medicamentos-que-contienen-ranitidina-por-la-presencia-de-nitrosaminas/>
2. Actualización sobre la suspensión de los medicamentos con ranitidina y cese de su formulación magistral [Internet]. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios. 2019 [citado 7 de febrero de 2022]. Disponible en: <https://www.aemps.gob.es/informa/notasInformativas/laAEMPS/2022/docs/NI-AEMPS-03-2022-formula.pdf?x67723>
3. Cox JM, van Doorn L, Malmberg R, Oomen-de Hoop E, Bosch TM, van den Bemt PMLA, et al. The added value of H₂ antagonists in premedication regimens during paclitaxel treatment. *Br J Cancer* 2021;124(10):1647-52.
4. Gelderblom H, Zwaveling J. No need for H₂-antagonists in premedication regimens for paclitaxel infusions: less is more. *Br J Cancer* 2021;124(10):1613-4.

5. Berger MJ, Vargo C, Vincent M, Shaver K, Phillips G, Layman R, et al. Stopping paclitaxel premedication after two doses in patients not experiencing a previous infusion hypersensitivity reaction. *Support Care Cancer* 2015;23(7):2019-24.
6. Rosello S, Blasco I, García Fabregat L, Cervantes A, Jordan K, on behalf of ESMO Guidelines Committee. Management of infusion reactions to systemic anticancer therapy: ESMO Clinical Practice Guidelines. *Ann Oncol* 2017;28(Supl 4):iv100-iv118.
7. Crespo A, Forbes L, Gallo-Hershberg D, Enright K, Kukreti V, Martelli L, et al. Management of cancer medication-related infusion reactions. *Cancer Care Ontario Guidelines*. 2019. Disponible en: <https://www.cancercareontario.ca/en/guidelines-advice/types-of-cancer/60646>.
8. Banco de Preguntas Preevid. Antihistamínicos en el manejo del paciente con angioedema y anafilaxia. *Murciasalud*, 2021. Disponible en <http://www.murciasalud.es/preevid/24188>
9. BMJ Best Practice: Anaphylaxis. Last updated: Nov 03, 2020. (Consultado en <https://bestpractice.bmj.com/> el 22/02/2022)