



## ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

### Disposición 10990/2024

#### DI-2024-10990-APN-ANMAT#MS

Ciudad de Buenos Aires, 09/12/2024

VISTO el EX-2023-51040120-APN-DERM#ANMAT y las Disposiciones ANMAT Nros. 3185 del 25 de junio de 1999, 935 del 8 de febrero del 2000, 4326 del 26 de julio del 2012, 9222 del 7 de agosto del 2017 y 9707 del 29 de noviembre de 2019; y

#### CONSIDERANDO:

Que por la Disposición ANMAT N° 3185/99 se aprobaron recomendaciones para la realización de estudios de Biodisponibilidad/Bioequivalencia entre productos con riesgo sanitario significativo y se estableció un cronograma de implementación gradual en consideración a los antecedentes internacionales en la materia.

Que en el proceso de permanente actualización de acuerdo con los avances científicos se dictó la Disposición ANMAT N° 4326/12 que estableció criterios complementarios de riesgo sanitario para la inclusión de los ingredientes farmacéuticos activos (IFA) en el cronograma de exigencia de estudios de bioequivalencia.

Que en ese marco se dictó la Disposición ANMAT N° 9222/17 por la que se estableció el requerimiento de bioequivalencia para el IFA CLOZAPINA.

Que asimismo el IFA CLOZAPINA se encuentra alcanzado por la exigencia de un plan de Farmacovigilancia intensiva de acuerdo con lo establecido por la Disposición ANMAT N° 935/00.

Que a instancias de la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos, el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo emitió el documento IF-2023-09998199-APN-INAME#ANMAT en el que informó los efectos adversos reportados respecto al referido IFA.

Que asimismo la referida Dirección informó mediante IF 2023-51077707-APN-DERM#ANMAT que evidencias de estudios de bioequivalencia de CLOZAPINA en la década del 90 realizados en voluntarios sanos pusieron en evidencia efectos adversos cardiovasculares como hipotensión y bradicardia severa.

Que agregó que estos hallazgos determinaron la revisión de las recomendaciones originales de la FDA de 1996 para estudios de bioequivalencia.



Que señaló que la última versión de este documento (2/2022) recomienda que los estudios de bioequivalencia de CLOZAPINA se realicen solo en pacientes esquizofrénicos en estado estacionario.

Que asimismo informó que las Guías Internacionales de las Agencias de Alta Vigilancia Sanitaria recomiendan que los estudios de bioequivalencia en IFAs con alto riesgo como el fármaco CLOZAPINA no se realicen con sujetos sanos.

Que realizado un análisis pormenorizado del IFA CLOZAPINA (anti psicótico de segunda generación), siendo que se encuentra en requerimiento de bioequivalencia según Disposición ANMAT N° 9222/17, y considerando los efectos adversos serios reportados tales como cardiotoxicidad y agranulocitosis, entre otros, se desaconseja la realización de dichos estudios de bioequivalencia en voluntarios sanos.

Que las recomendaciones internacionales desaconsejan la realización de estudios de bioequivalencia en personas sanas, por los potenciales efectos adversos fundamentalmente cardiovasculares.

Que por lo expuesto por cuestiones de seguridad la Dirección de Investigación Clínica y de Gestión del Registro de Medicamentos, el Departamento de Ensayos Clínicos y el Servicio de Bioequivalencia, recomiendan la realización de estudios clínicos de bioequivalencia del IFA CLOZAPINA en pacientes esquizofrénicos en estado estacionario.

Que agregó la aludida Dirección que, si bien el IFA es de Alto Riesgo Sanitario y Uso Crítico y como tal es pasible de poder ser incluido en el cronograma de Estudios de Bioequivalencia en los términos de la Disposición ANMAT N° 4326/12, poner en riesgo la seguridad de la población de sujetos sanos exponiéndolos a potenciales efectos adversos de dicha IFA en análisis, no resulta médica ni éticamente aceptable según contempla la Disposición ANMAT N° 8398/18 en su Artículo 4°.

Que la Dirección de Investigación Clínica y Gestión de Registro del Medicamento del 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 N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello;

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Establécese que los estudios clínicos de Biodisponibilidad/Bioequivalencia de productos que contienen el ingrediente farmacéutico activo (IFA) CLOZAPINA deberán realizarse en pacientes esquizofrénicos en estado estacionario.

ARTÍCULO 2°.- La presente disposición entrará en vigencia el día de su publicación en el Boletín Oficial.



ARTÍCULO 3°.- Comuníquese, publíquese, dese a la Dirección Nacional del Registro Oficial. Dese al Instituto Nacional de Medicamentos y a la Dirección de Investigación Clínica y Gestión del Registro de Medicamentos. Cumplido, archívese.

Nelida Agustina Bisio

e. 13/12/2024 N° 90209/24 v. 13/12/2024

**Fecha de publicación 13/12/2024**

