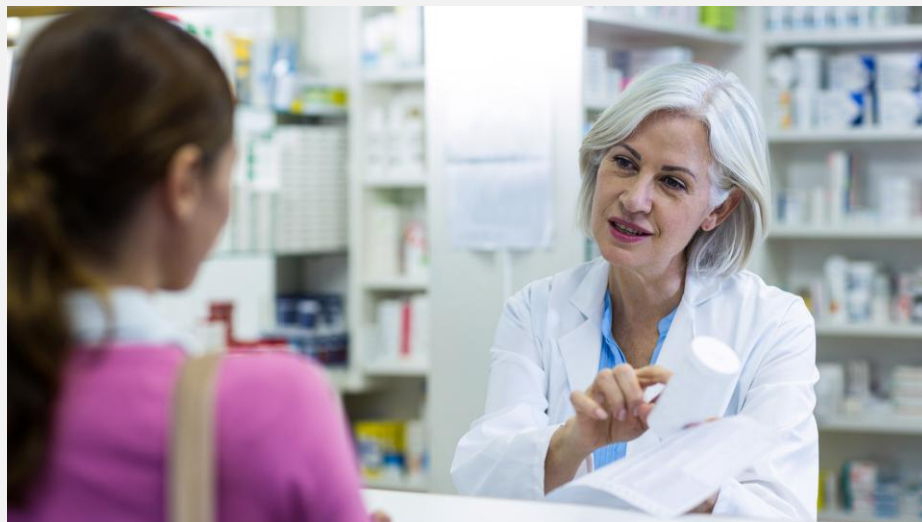


CURSO DE ACTUALIZACIÓN EN CLOZAPINAS Y FARMACOVIGILANCIA

“Espectro de la Esquizofrenia y
otros trastornos psicóticos:
Farmacología y Farmacovigilancia
en la Práctica Farmacéutica”

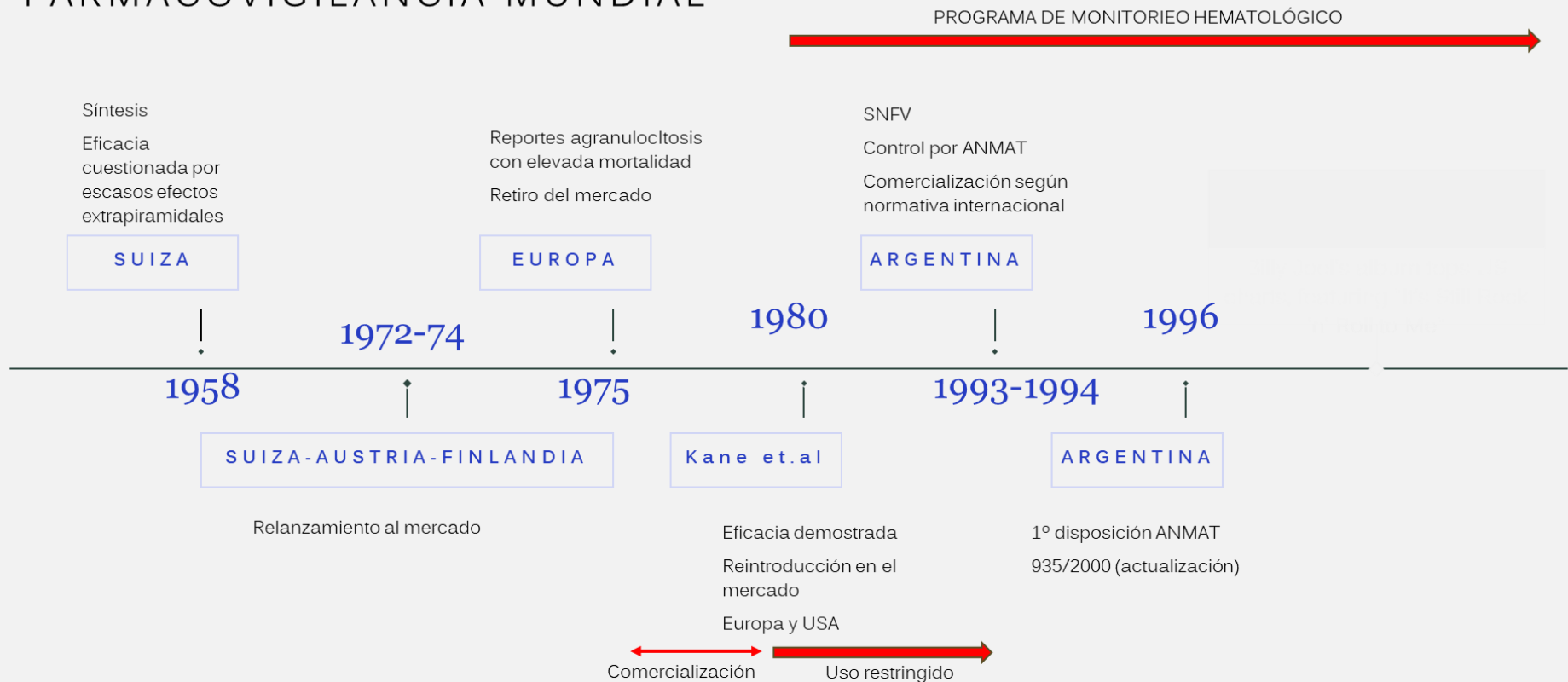
Dra. Mariela F. Pérez

- Clozapina y
Farmacovigilancia



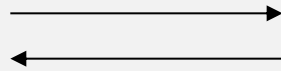
Clozapina

FARMACOVIGILANCIA MUNDIAL



Disposición 1381/98: Modificase la clasificación como Psicotrópico de la Lista IV de la Ley N° 19303, del principio activo CLOZAPINA, pasando a integrar la Lista III.

Efecto Adverso



Reacción adversa

Una RAM es cualquier reacción nociva o indeseable que se presenta tras la administración de un fármaco, a las dosis habitualmente utilizadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o tratamiento de una enfermedad o para la modificación de una función fisiológica (O.M.S.)



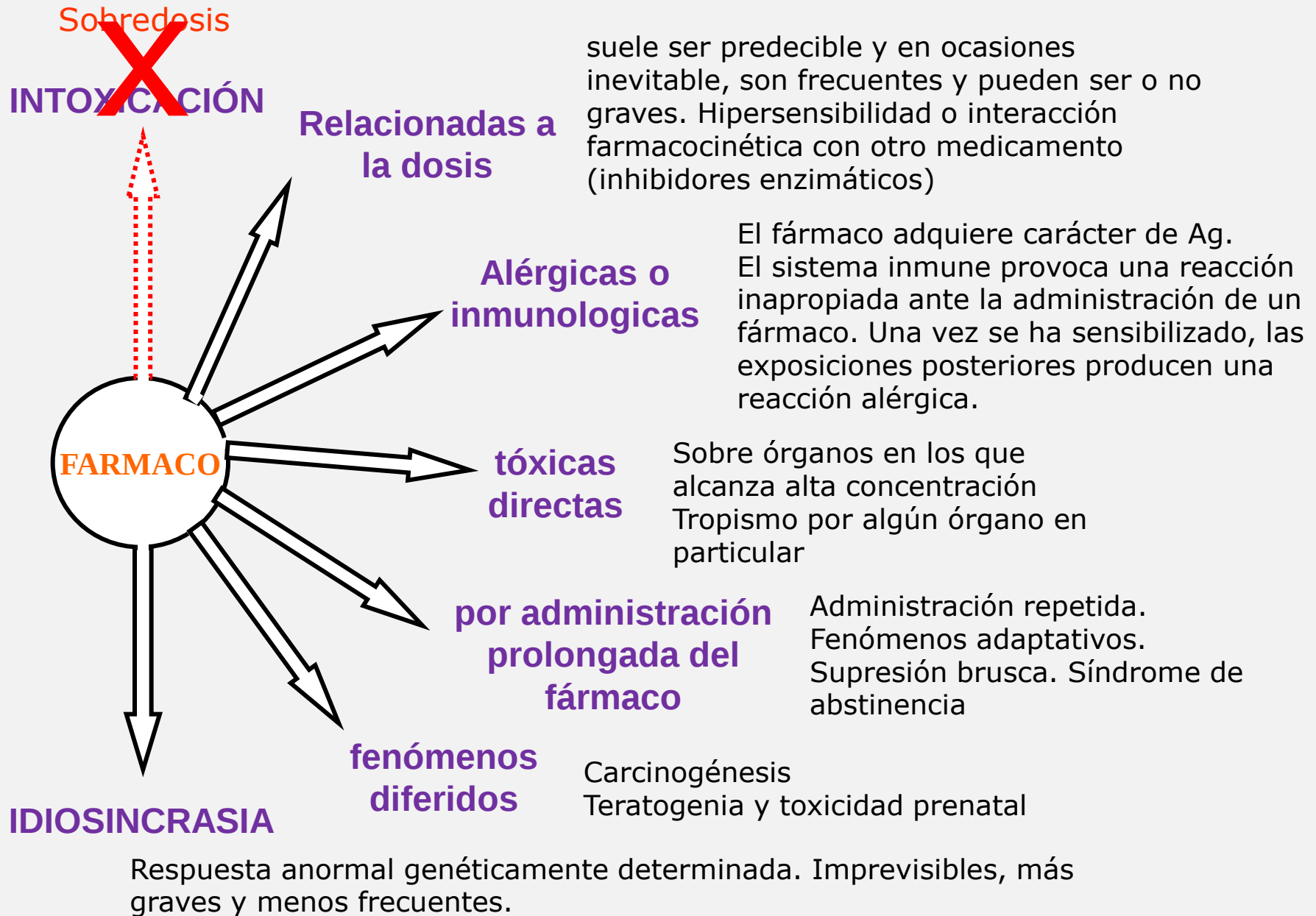
La **toxicidad** designa los efectos indeseables que aparecen cuando se utilizan dosis altas, hay acumulación o en caso de intoxicación. Una **reacción adversa** es todo efecto perjudicial y no deseado que aparece con las dosis normalmente utilizadas en el hombre

- La importancia de las reacciones adversas esta dada en función de su frecuencia y de su gravedad
- La incidencia de reacciones adversas se incrementa en relación al número de medicamentos ingeridos
- Muchas reacciones adversas se deben a interacciones medicamentosas

Es difícil asegurar la incidencia de aparición de reacciones adversas ...

- El 5% de las admisiones hospitalarias se deben a reacciones adversas
- El 15% de los pacientes hospitalizados presentan reacciones adversas
- El 0.5% de las muertes hospitalarias se deben a reacciones adversas
- En pacientes ambulatorios se estima que un 30-40% desarrolla alguna reacción adversa

Clasificación de Reacciones adversas



Los factores responsables de la aparición de efectos adversos se pueden diferenciar en :

➔ **Propios del fármaco:** dosis (relacionada con el rango terapéutico), vía de administración, duración de la terapia y mal uso del fármaco (efectos secundarios y colaterales, efectos tóxicos del fármaco o sus metabolitos, interacciones entre fármacos).

➔ **Relacionados con la forma farmacéutica:** formulaciones oftálmicas e inyectables endovenosos, excipientes, formulaciones de liberación sostenida o prolongada.

➔ **Propios del paciente:** edad, sexo, características genéticas, tendencia a la alergia, situaciones fisiológicas y patológicas.

Las reacciones adversas atribuibles a un fármaco pueden agruparse en dos tipos principales:

	A Respuesta exagerada	B Respuesta peculiar
Farmacológicamente predecible	Si	No
Dosis-dependiente	Si	No
Incidencia y morbilidad	Elevada (75% de los casos)	Baja (25% de los casos)
Mortalidad	Baja	Elevada
Tratamiento	Ajuste de dosis	Retirada del fármaco

También se han propuesto las:

Reacciones de tipo C: asociadas a tratamientos prolongados.

Reacciones de tipo D: efectos retardados como la carcinogenesis o la teratogenesis.

**Monitoreo
Terapéutico de
drogas (TDM) I**



TDM

«TDM es una ESPECIALIDAD CLÍNICA MULTIDISCIPLINARIA destinada a mejorar la atención al paciente mediante el ajuste individual de dosis de aquellos medicamentos en los que se ha mostrado evidencia o experiencia de mejorar el resultado clínico en poblaciones generales o especiales.

Puede basarse en Farmacogenética a priori, información demográfica y clínica, y/o en medición a posteriori de las concentraciones en sangre de los fármacos y/o biomarcadores (monitoreo farmacocinético y/o farmacodinámico, respectivamente)»



DEFINICIÓN

International **Association of Therapeutic Drug Monitoring and Clinical Toxicology**

OBJETIVOS



1

CONTROL DEL CUMPLIMIENTO
TERAPEUTICO



3

SOSPECHA DE TOXICIDAD



2

FALTA DE RESPUESTA CLINICA

4

INDIVIDUALIZAR LA DOSIS



Cambio de dosis-Cambio de posología. Forma
Farmaceutica-Interacciones

Fármacos a monitorrear

NO TODOS LOS
FÁRMACOS SE
MONITOREAN

ALTA VARIABILIDAD
INTRA E
INTERINDIVIDUAL

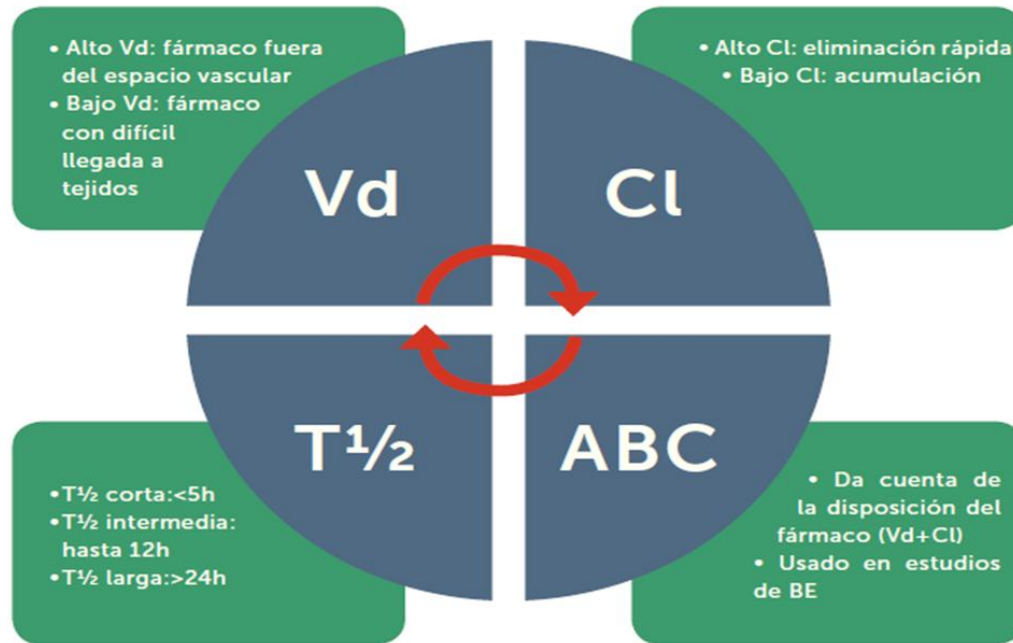
INDICE
TERAPÉUTICO
ESTRECHO

DIFICULTAD PARA
DIFERENCIAR LOS
EF TOX DE LOS DE
LA ENFERMEDAD

CINÉTICA DE
ELIMINACIÓN NO
LINEAL

CONCEPTOS FARMACOCINÉTICOS IMPORTANTES

RECORDAMOS!!



Vd: volumen aparente de distribución (expresado en L o L/Kg).
Cl: clearance o aclaramiento (expresado en L/h o mL/min).
T^{1/2}: tiempo de vida media de eliminación (expresado en h).
ABC: área bajo la curva de concentración plasmática del fármaco versus tiempo en 24 h.

Clearance

Es el volumen del plasma que, a su paso por el conjunto de los órganos eliminadores, es depurado de fármaco por unidad de tiempo. Mide la Cantidad de Fármaco eliminada

T^{1/2}

Es el tiempo necesario para que la concentración plasmática se reduzca a la mitad. Cuantifica la V del cambio. NO la MAGNITUD

CINETICAS DE ELIMACIÓN

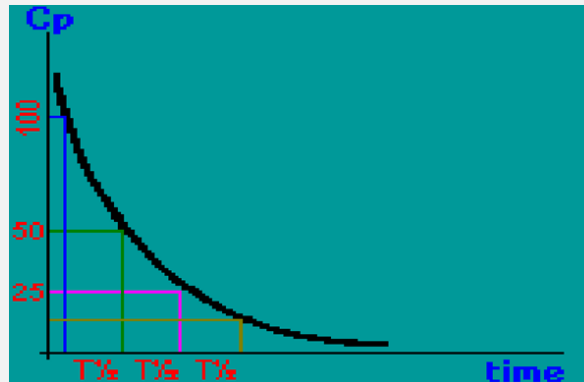
Volumen de ditribución

Volúmen teórico de agua corporal en el que se disuelve el fármaco para llegar a la concentración plasmática inicial.
Constante para cada fármaco

CINETICAS DE ELIMACIÓN



CINETICA DE 1er ORDEN

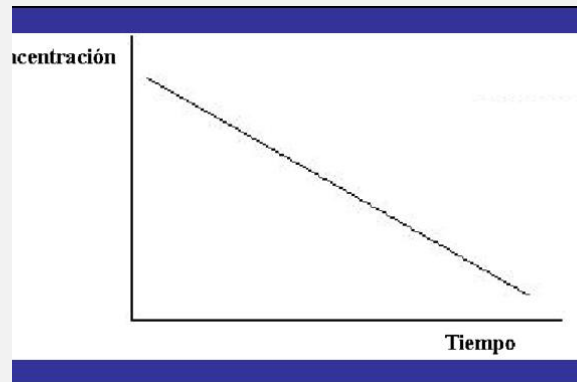


Se elimina un **porcentaje fijo** de fármaco por unidad de tiempo
La velocidad del proceso es directamente proporcional a la concentración del fármaco.
– La velocidad depende de la concentración del fármaco.

CL -T 1/2- ABC : CTE



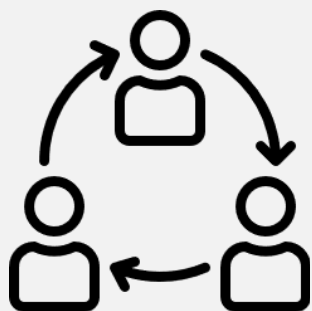
CINETICA DE ORDEN 0



Se elimina una **cantidad fija (no porcentaje)** de fármaco por unidad de tiempo

Implica que la velocidad de eliminación es constante a pesar de la concentración

CL- T 1/2- ABC FLUCTUANTES



Isoenzima	Sustratos	Inductores	Inhibidores
CYP1A2	Cafeína, clozapina, teofilina.	Omeprazol, rifampicina, tabaco.	Cimetidina, ciprofloxacina, diltiazem, eritromicina.
CYP2C9	Amitriptilina, imipramina, diclofenac, ibuprofeno, fenitoína, tolbutamida.	Rifampicina.	Amiodarona, cimetidina, cotrimoxazol, fluconazol, metronidazol, fluvastatina, fenilbutazona.
CYP2C19	Diazepam, omeprazol	Rifampicina.	Fluoxetina, omeprazol.
CYP2D6	Amitriptilina, clomipramina, codeína, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, propranolol, timolol.	No es inducible.	Amiodarona, fluoxetina, haloperidol, paroxetina, quinidina.
CYP2E1	Alcohol, paracetamol, isoniazida.	Alcohol, isoniazida.	Disulfiram.
CYP3A4	Alprazolam, diazepam, midazolam, astemizol, terfenadina, cisapride, carbamazepina, corticoides, ciclosporina, eritromicina, diltiazem, verapamilo, nifedipina,	Carbamazepina, corticoides, fenobarbital, fenitoína, rifampicina.	Cimetidina, omeprazol, eritromicina, diltiazem, quinidina, itraconazol, ketoconazol, miconazol, fluconazol, fluoxetina, ritonavir, saquinavir, indinavir.

MUY FRECUENTES!!



FACTORES FISIOPATOLÓGICOS Y CLÍNICOS QUE MODIFICAN LA CONCENTRACIÓN DE FARMACOS EN EL ORGANISMO

Factores Fisiológicos:

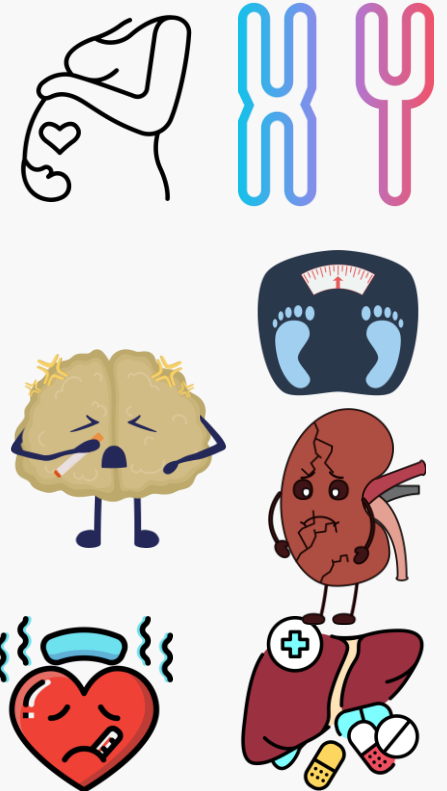
- Edad
- Peso
- Embarazo
- Factores genéticos

Factores Patológicos

- Insuficiencia hepática
- Insuficiencia Cardíaca
- Insuficiencia Renal
- Otras patologías

Factores Clínicos

- Hemodiálisis, diálisis peritoneal ambulatoria, hemodiafiltración, hemoperfusión.
- Cirugía mayor, ventilación mecánica o la politerapia.
- Interacciones farmacológicas.
- Hábitos de vida : alcohol, ejercicio, tabaco, etc.



FARMACOLOGÍA DE CLOZAPINA

MECANISMO DE ACCION

Antagonista alta afinidad 5-HT_{2A}, 5-HT_{2C}, 5-HT₆, 5-HT₇, α_1 , H₁, M₁. Baja afinidad D_{2,3,4} y 5 y moderada D₄

FARMACOCINETICA

Absorción

C_{max} (100 mg/2 día) 319 ng/mL (rango: 102 a 771 ng/mL)

T_{max} 2.5 horas (rango: 1 a 6 horas)

F_{via} oral 27% - 47%

Distribución

U_{prot} 95%

V_d 508 L (272–1290 L)

T_{1/2} agudo 8 horas (rango: 4-12 horas)

T_{1/2} crónico (100 mg/2 día) 12 horas (rango: 4-66 horas),

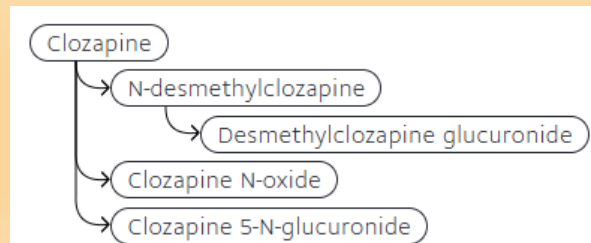
Metabolismo

CYP1A2, CYP2D6, and CYP3A4

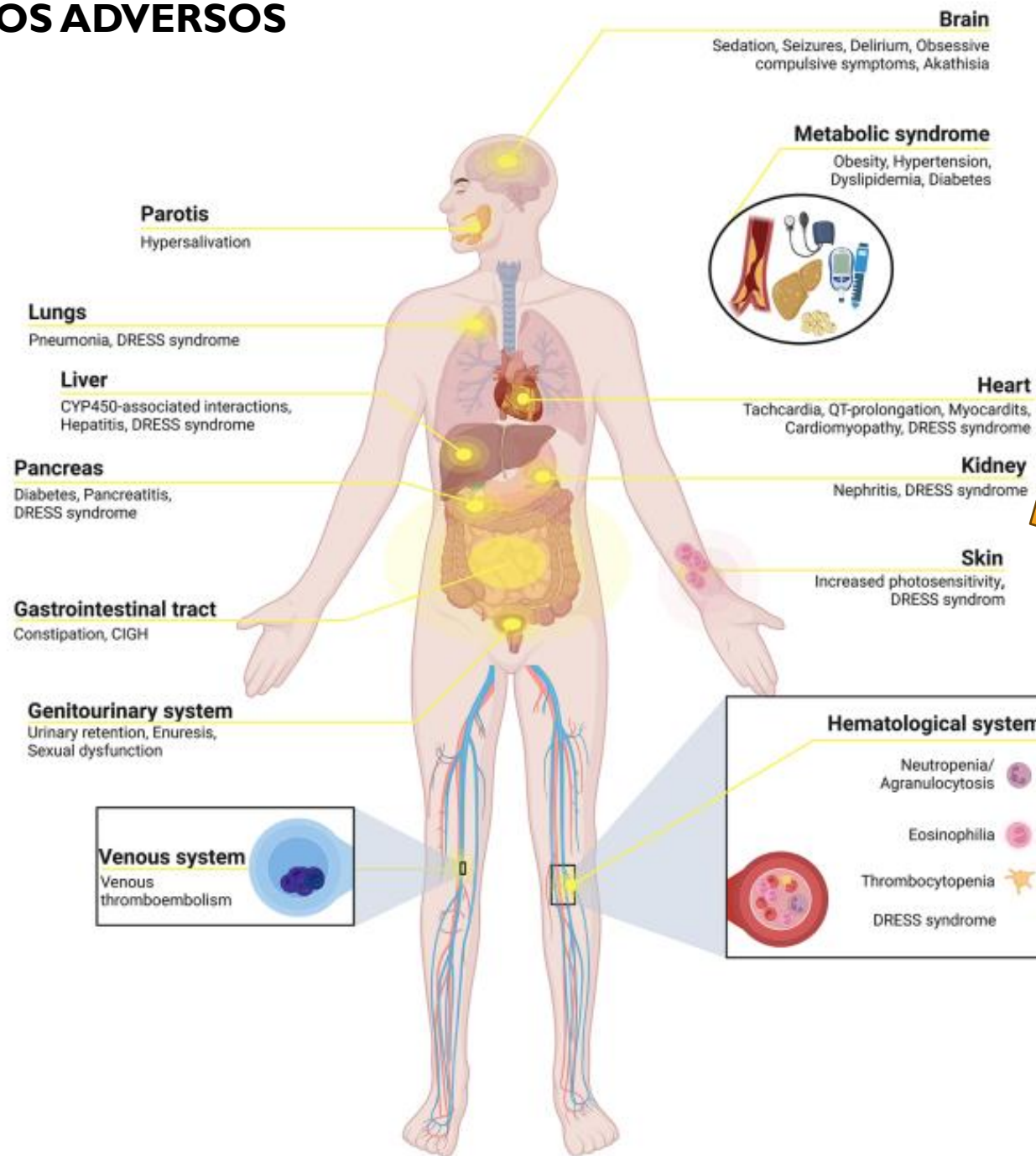
Excreción

50% orina-30% heces

P_k dependiente de la dosis, cinéticas de saturación



EFFECTOS ADVERSOS



El síndrome de DRESS es una reacción adversa severa a un fármaco. Se caracteriza por la presencia de erupción en piel, fiebre, eosinofilia, además de trastornos en órganos internos.

Ther Adv Psychopharmacol
2023, Vol. 13: 1–36 DOI:
10.1177/ 20451253231158152
© The Author(s), 2023. Article
reuse guidelines:
sagepub.com/journalspermissions

Figure 2. Clozapine-associated side effects. Overview of the clinically most relevant side effects encountered in patients receiving clozapine. Adapted from “Human Internal Organs”, by BioRender.com (2022). Retrieved from <https://app.biorender.com/biorender-templates> (accessed on 16th November 2022).

EFFECTOS ADVERSOS

riesgo bajo de efectos adversos motores

Menos frecuentes y peligrosos:

- convulsiones
- inhibición potencialmente grave de la función intestinal,
- carditis y miocardiopatía (3er semana en 2% pacientes)

Más frecuentes y peligrosos:

- discrasias sanguíneas (leucopenia, neutropenia y agranulocitosis) (primeros 3-6 meses)

Síntomas de sobredosis

Sedación, delirio, coma, taquicardia, hipotensión, depresión o fallo respiratorio. Hipersalivación. Se han reportado casos de neumonía por aspiración, arritmias cardíacas y convulsiones.

Sobredosis fatales con dosis > 2500 mg. Casos de pacientes recuperados de sobredosis > 4g.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

- Potenciación por alcohol.
- Potenciación por otros depresores centrales: neurolépticos, sedantes, antidepresivos tricíclicos hipnóticos, anestésicos.
- Potenciación de efectos depresores de médula ósea de agentes mielosupresores.
- Aumento del riesgo de confusión, convulsiones, disquinesia y síndrome neuroléptico maligno por simultánea terapéutica con sales de Litio.
- Potenciación de efectos anticolinérgicos de agentes antimuscarínicos
- Potenciación de la hipotensión provocada por agentes hipotensores.
- Aumento de las concentraciones plasmáticas (por competencia en la unión a proteínas plasmáticas) con digoxina, heparina, fenitoína, warfarina.
- Disminución de las concentraciones plasmáticas de clozapina por tabaco.

INDICACIONES GENERALES: esquizofrenia resistente

- ✓ Pacientes resistentes al tratamiento con dos antipsicóticos diferentes (siempre y cuando se hayan utilizado en dosis adecuadas y por tiempo suficiente), y al menos uno atípico
- ✓ Pacientes esquizofrénicos con conducta suicida persistente
- ✓ Conducta agresiva incoercible
- ✓ Intolerancia a los efectos adversos de otros antipsicóticos (motilidad o disquinesia tardía)
- ✓ Síntomas psicóticos en la enfermedad de Parkinson

UTILIDAD TERAPÉUTICA

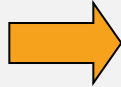
- Eficacia superior a otros antipsicóticos en reducción de síntomas positivos, negativos y psicopatología global
- Reducción de comportamientos suicidas y mortalidad inducida por suicidio
- Eficacia en reducir el comportamiento agresivo y violento
- Bajo riesgo de desarrollar SUD y de recaídas cuando el paciente presenta comorbilidad con SUD
- Mayor adherencia
- Reducción en la frecuencia de hospitalización

La eficacia clínica depende de la iniciación temprana del tratamiento (primeros 2-3 años de establecer el diagnóstico de SZF resistente (80% efectividad))

Inicio tardío del tratamiento reduce la eficacia a un 30%

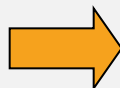
TOXICIDAD HEMATOLÓGICA POR CLOZAPINA

neutropenia
leve y
moderada



neutrófilos circulantes

agranulocitosis



Neutrófilos circulantes
precursores en la médula
ósea

toxicidad directa
sobre los
granulocitos y
precursores



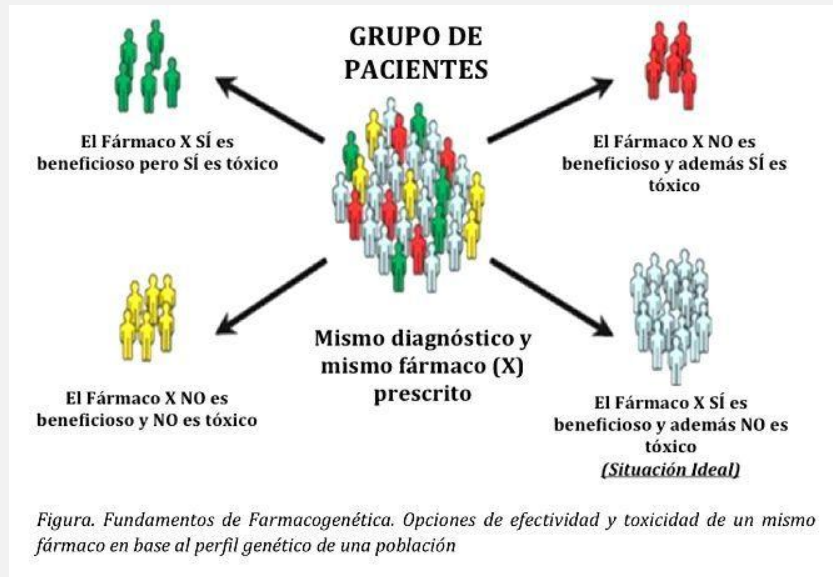
N-desmetilclozapina sobre
células mieloides
Ion nitrito acelera apoptosis

mecanismo
inmunológico



Evidenciado por la reaparición
de discrasias luego de la
reexposición

Desafíos y oportunidades en la implementación terapéutica



FARMACOGENOMICA

FARMACOGENÉTICA: parte de la farmacología que estudia las variaciones genéticas grupales interindividuales responsables de la respuesta a fármacos.

FARMACOGENÓMICA: estudia el efecto de la variabilidad genética de un “único y determinado individuo” en su respuesta a determinados fármacos.

Objetivo: entender el rol de los polimorfismos genéticos en la respuesta a fármacos para asegurar la eficacia terapéutica y minimizar los posibles efectos adversos (Wenshilboum, 2003).

FARMACOGENOMICA

Polimorfismo genético: variación de una secuencia de DNA presente en mas del 1% de la población general

- Sustitución de una única base, lo que da origen a lo que se conoce como SNP (Polimorfismo de un nucleótido). (A, T, G, C) (1-2 % de la población)
- Inserción o delección de una base en el ADN.
- Inserción o delección de un conjunto de bases, en número de cientos a miles.
- Variantes de número de copias

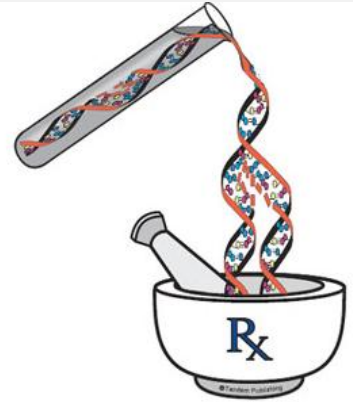
Conceptos claves

✓ **Alelo:** secuencias alternas (o dos versiones diferentes) del mismo gen del cromosoma. Cada persona lleva dos alelos de cada gen: genotipo.

✓ **Haplotipo:** conjunto de alelos en posiciones vecinas que coexisten en el mismo cromosoma

BIOMARCADORES: FARMACOGENES

Genes asociados con seguridad o eficacia terapéutica



Enzimas
metabolizantes

Proteínas
transportadoras
(absorción distribución
excreción)

Proteínas blancos
farmacológicos (receptores,
enzimas, proteínas
intracelulares)

Farmacocinética

Farmacodinamia

**Genes de
procesos
neoplásicos**

Enfermedad

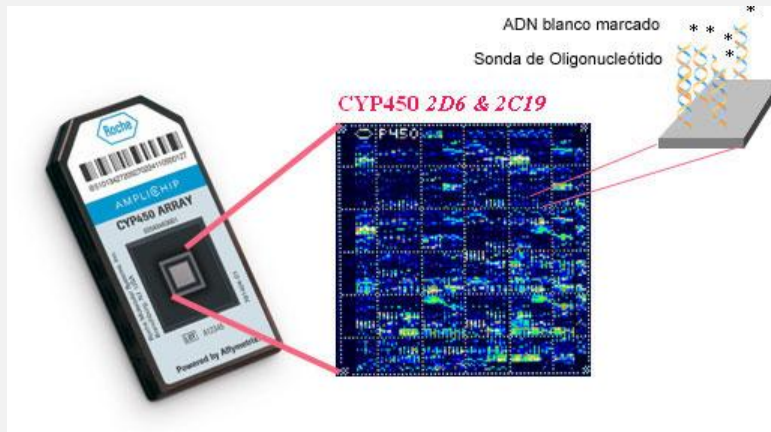
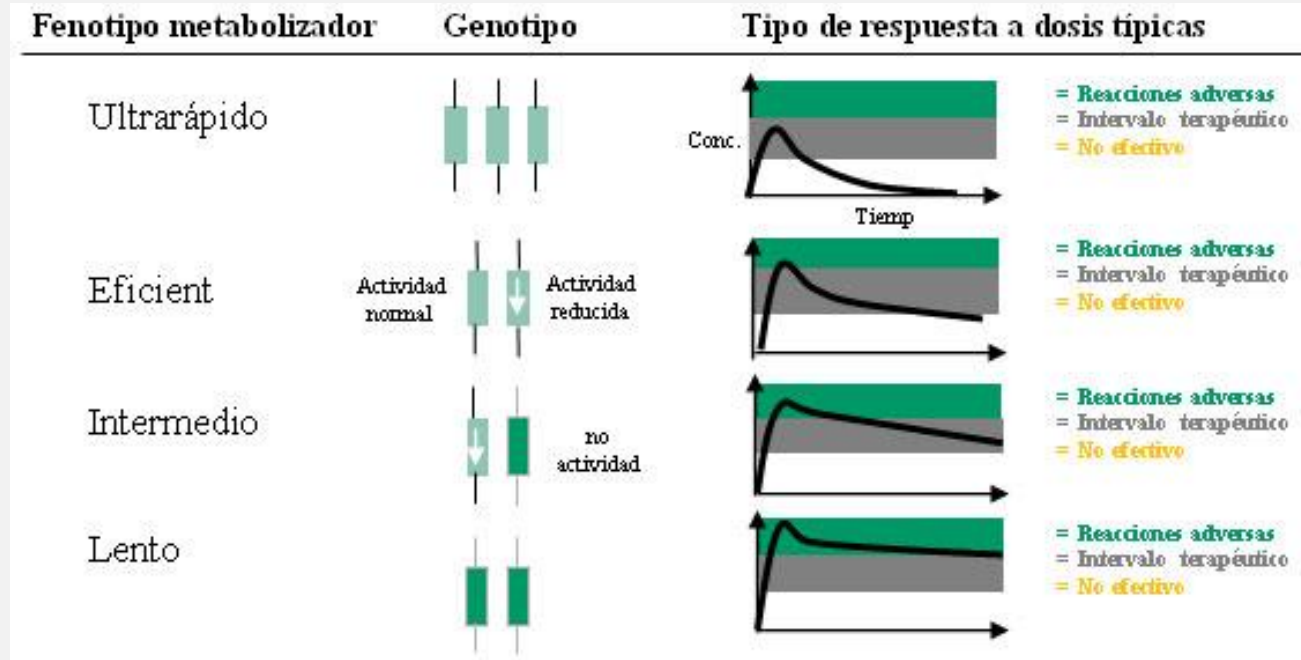
**Variabilidad en la
efectividad y
seguridad de
fármacos**

FARMACOGENOMICA

Aplicaciones en la clínica

Farmacocinética

CYPs



AmpliChip CYP450 estudio completo de las variaciones en los genes CYP2D6 y CYP2C19, incluyendo deleciones y duplicaciones. Dichas variaciones tienen una implicación directa en el metabolismo de un 25% de los fármacos actualmente prescritos.

Farmacocinética

Table 1. The FDA Clozapine Dosage and CYP2D6 Poor Metabolizers (2020)

Phenotype	Dosing considerations
CYP2D6 poor metabolizers	Dose reduction may be necessary in individuals who are CYP2D6 poor metabolizers. Clozapine concentrations may be increased in these individuals, because clozapine is almost completely metabolized and then excreted.

This FDA table is adapted from (1).

TDM recomendado por el estrecho margen terapéutico
1998-2008 CZP 3er lugar en medicamentos tóxicos (3277 muertes) solamente sobrepasado por oxicodona y fentanilo

NLM Citation: Dean L, Kane M. Clozapine Therapy and CYP Genotype. 2016 Jun 8 [Updated 2021 May 26]. In: Pratt VM, Scott SA, Pirmohamed M, et al., editors. Medical Genetics Summaries [Internet]. Bethesda (MD): National Center for Biotechnology Information (US); 2012-. Bookshelf URL: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/>

Asociación entre la actividad de CYP1A2 y el conteo de neutrofilos EM>PM

Lock SK, Legge SE, Kappel DB, Willcocks IR, Helthuis M, Jansen J, Walters JTR, Owen MJ, O'Donovan MC, Pardiñas AF. Mediation and longitudinal analysis to interpret the association between clozapine pharmacokinetics, pharmacogenomics, and absolute neutrophil count. Schizophrenia (Heidelb). 2023 Oct 18;9(1):74. doi: 10.1038/s41537-023-00404-6.

Farmacodinamia

Polimorfismo de SNP ubicado 47-kb para el DRD2 con el alelo T allele tiene reducido riesgo de SZF

Homocigotas del alelo de riesgo C muestran la mayor reducción de los síntomas positivos comparados con los portadores del alelo T

Variaciones en los genes del Sistema de antígeno humano de leucocitos (HLA) que forman parte de los genes del Complejo mayor de histocompatibilidad, que codifican para proteínas involucradas en los procesos inmunitarios. De ellos la variante HLA-DQB1 6672G>C (rs113332494), fue desarrollada como test para determinar mayor susceptibilidad a para agranulocytosis, pero se descartó su utilidad clínica debido a su falta de sensibilidad (21.5%). Se necesitan mas estudios para Validar las posibles asociaciones entre estas variantes genéticas que puedan ser incorporadas a pruebas genéticas

Islam F, Men X, Yoshida K, Zai CC, Müller DJ. Pharmacogenetics-Guided Advances in Antipsychotic Treatment. Clin Pharmacol Ther. 2021 Sep;110(3):582-588. doi: 10.1002/cpt.2339. Epub 2021 Aug 18. PMID: 34129738.



La ciencia y las actividades relativas a la detección, evaluación, comprensión y prevención de los efectos adversos o cualquier otro problema relacionado con el medicamento, no previstos en las etapas previas de control y evaluación.

NECESIDAD DE FARMACOVIGILANCIA

- Porque en los ensayos clínicos no se refleja el uso real de los medicamentos:

Pequeño número de pacientes	Limita la detección de reacciones adversas infrecuentes
Selección de pacientes (no niños, no ancianos, no embarazadas)	Dificulta la identificación de subgrupos de riesgo
Duración limitada	Limita la detección de reacciones adversas con periodo de latencia prolongado
Exclusión de tratamientos concomitantes	Dificulta detectar interacciones
Condiciones idóneas de uso	Dificulta detectar problemas de mal uso o abuso

FARMACOVIGILANCIA



En los ensayos clínicos las condiciones de utilización del medicamento están muy controladas, lo que no sucede en la práctica clínica habitual

Objetivos:

- ✓ Mejorar la atención y la seguridad del paciente en relación con el uso de medicamentos y todas las intervenciones médicas.
- ✓ Mejorar la salud pública y la seguridad en relación con el uso de medicamentos;
- ✓ Detectar problemas relacionados con el uso de medicamentos y comunicar los hallazgos de manera oportuna.
- ✓ Contribuir a la evaluación riesgo-beneficio, la eficacia y el riesgo de los medicamentos, conduciendo a la prevención de daños y maximización de beneficios.
- ✓ Fomentar el uso seguro, racional y más efectivo (incluso costo-efectivo) de los medicamentos.
- ✓ Promover la comprensión, la educación y la formación en farmacovigilancia y su comunicación efectiva al público.

Métodos de estudio en farmacovigilancia

- Monitorización intensiva de pacientes hospitalizados o ambulatorios
- Monitorización de acontecimientos ligados a la prescripción
- Estudios de cohorte y caso - control

➤ Notificación espontánea o voluntaria

- Método de detección de reacciones adversas que emplea la OMS en su programa internacional de FVG en que participan mas de 85 países.
- Su principal objetivo es detectar precozmente reacciones adversas nuevas o graves y alertar a las autoridades sanitarias para que tomen medidas que las eviten.
- Útil para la detección de reacciones adversas de baja incidencia ya que, la población bajo estudio es muy grande.

FARMACOVIGILANCIA

Debe ser una tarea cooperativa



“La tarea de evaluar la seguridad de los fármacos es tan grande, que sería una locura tratar de disuadir a cualquiera que quisiera colaborar con ella”.

Sir Abraham Goldberg, presidente *Committee on Safety of Medicines* (RU, 1984)

FARMACOVIGILANCIA

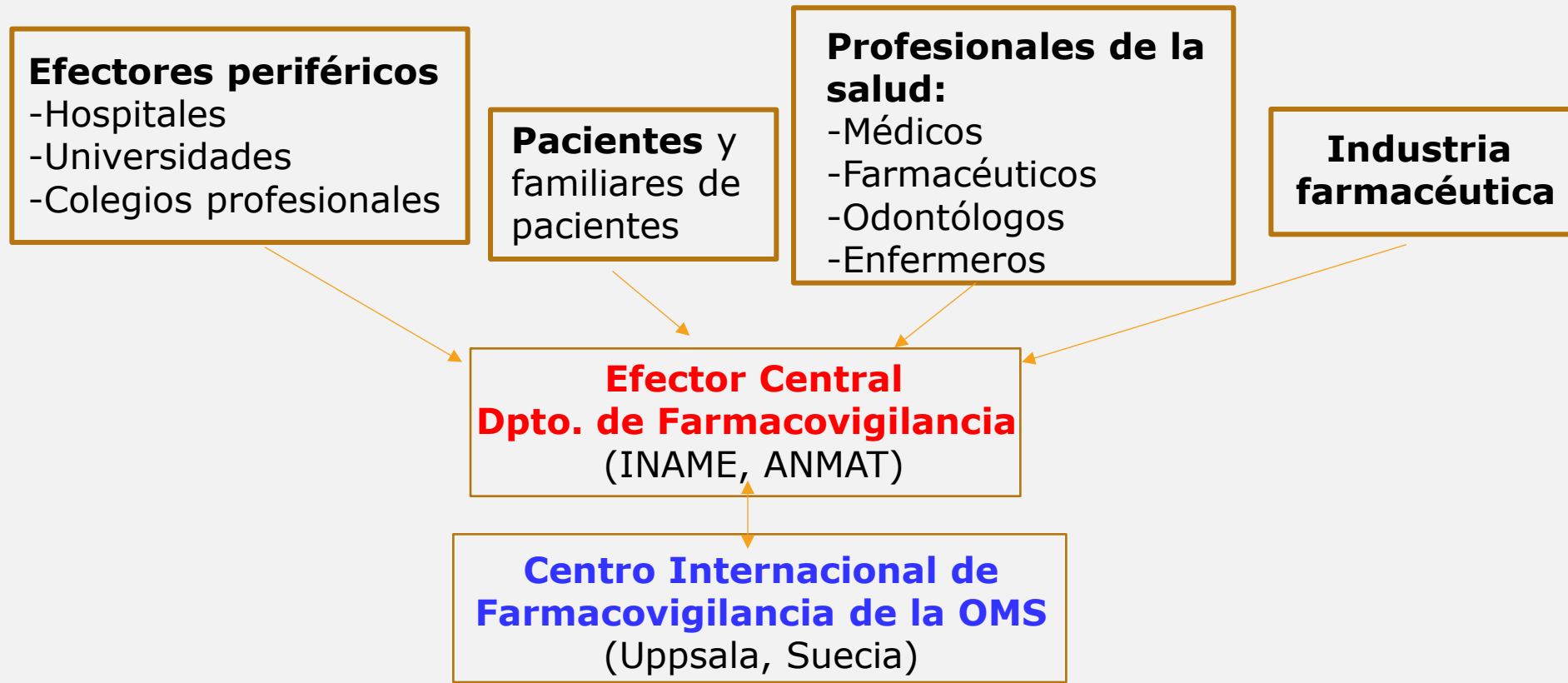
“Comunicación para la acción”

Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG)

El SNFVG, basa su labor en la **notificación espontánea, voluntaria y confidencial** de sospechas de reacciones adversas de medicamentos.

Su objetivo principal es detectar, evaluar, comprender y prevenir efectos adversos y otros problemas relacionados con los medicamentos.

Las notificaciones espontáneas de las reacciones adversas de medicamentos y sospechas de fallas de calidad se comunican al SNFVG a través de una **hoja de notificación** (impreso o formulario on-line)



Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG)

← → ↻

🌐

argentina.gob.ar/anmat/regulados/acerca-del-sistema-nacional-de-farmacovigilancia/acciones

📄

Ministerio de Salud / ANMAT / Profesionales y empresas /

Acerca del Sistema Nacional de Farmacovigilancia

Acciones

¿Por qué notificar?

¿Quiénes pueden notificar?

Glosario

Programas especiales

Buenas prácticas

Planes de Gestión de Riesgos (PGR)

Informes Periódicos de Actualización de Seguridad (IPAS)

Acciones

Compartir en redes sociales

f

X

in

📞

📌

Quando un medicamento es autorizado por la autoridad sanitaria y se inicia su comercialización, comienza un seguimiento para obtener información sobre su seguridad, tanto en el ámbito nacional como internacional.

Esta actividad es llevada a cabo por la autoridad regulatoria (a través de sus sistemas de farmacovigilancia) y por el laboratorio farmacéutico que elabora el medicamento.

La información que se genera a partir de las notificaciones de eventos adversos recibidas puede ser utilizada para múltiples acciones, entre ellas:

Activar Windows
Ve a Configuración para act

Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG)

Planes de Gestión de Riesgos (PGR)

Informes Periódicos de Actualización
de Seguridad (IPAS)

La información que se genera a partir de las notificaciones de eventos adversos recibidas puede ser utilizada para múltiples acciones, entre ellas:

- Incluir nuevos efectos adversos.
- Determinar medidas restrictivas en la dispensación de un medicamento o acentuar las ya existentes.
- Restringir los usos terapéuticos.
- Ampliar o incorporar advertencias.
- Suspender la comercialización de un medicamento de forma temporaria o definitiva.



Sistema Nacional de Farmacovigilancia

¿Cómo nos notificás?

- Formulario de Reporte electrónico de reacciones adversas a medicamentos para pacientes y profesionales sanitarios
- Eventos adversos (pacientes)
- Eventos adversos (profesionales de la salud)
- Eventos adversos por uso de medicamentos fitoterápicos, productos vegetales o preparados de drogas vegetales.

- Eventos adversos supuestamente atribuibles a la vacunación e inmunización (ESAVI)
- Desvíos de calidad
- Errores de medicación

Efectores periféricos

¿Cómo nos notificás?

Compartir en redes sociales



Las vías actuales de notificación son:

Pacientes - Profesionales sanitarios - Efectores periféricos:

- [Formulario electrónico de reporte](#) 
- Envío de correo electrónico con [formulario para pacientes](#) o [formulario para profesionales sanitarios](#) de reporte adjunto a depto.snfvig@anmat.gob.ar.

Titulares de Autorización de Registro y Comercialización:

- Envío de correo electrónico con formulario de reporte adjunto (formatos PDF o XML) a archivos.Xml@anmat.gob.ar.
- eReporting industria. Previa generación de usuario ante el Departamento de Farmacovigilancia y Gestión de Riesgo.

Notificaciones voluntarias

Las notificaciones voluntarias y espontáneas de las reacciones adversas de medicamentos se comunican al Sistema de Farmacovigilancia.

Activar Windows
Ve a Configuración para activar Wi

SISTEMA NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA COMUNICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS

"Las notificaciones son voluntarias, espontáneas y confidenciales"

PAIS: ARGENTINA		PROVINCIA: _____		EXAMENES COMPLEMENTARIOS RELEVANTES CON FECHA Y RESULTADO			
TIPO DE REPORTE							
INICIAL ☐							
SEGUIMIENTO ☐							
DATOS DEL PACIENTE:				ENFERMEDAD DE BASE Y CONDICIONES MÉDICAS RELEVANTES			
APELLIDO _____				ALERGIA ☐ SEMANA DE EMBARAZO ☐			
NOMBRE _____				ALCOHOL ☐ DISFUNCIÓN HEPÁTICA ☐			
PESO _____ EDAD _____ SEXO _____				DROGAS ☐ DISFUNCIÓN RENAL ☐			
DESCRIPCIÓN DEL EVENTO ADVERSO (INCLUYENDO DESCRIPCIÓN)				TABAQUISMO ☐ OTRO ☐			
				MEDICACIÓN CONCOMITANTE (INCLUYENDO TERAPIAS ALTERNATIVAS)			
				RESULTADO			
				REQUIRÍ TRATAMIENTO ☐ RIESGO DE VIDA ☐			
				RECUPERADO AD INTEGRUM ☐ MALFORMACIÓN ☐			
				RECUPERADO CON SECUELAS ☐ OTRO ☐			
				NO RECUPERADO AÚN ☐ MUERTE: ☐			
				DESCONOCIDO ☐ FECHA: ____/____/____			
				REQUIRÍ O PROLONGÓ LA HOSPITALIZACIÓN ☐			
MEDICAMENTOS SOSPECHOSOS							
NOMBRE GENÉRICO	NOMBRE COMERCIAL	DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN	COMIENZO DÍA/MES/AÑO	FINAL DÍA/MES/AÑO	INDICACIÓN DE USO	FECHA DE VENCIMIENTO	IMPUTE/VERE
¿LA SUSPENSIÓN O REDUCCIÓN DE LA DOSIS DEL MEDICAMENTO SOSPECHADO CAUSÓ LA DISMINUCIÓN O DESAPARICIÓN DEL EVENTO?				DATOS DEL COMUNICADOR			
SÍ ☐ NO ☐ NO SABE ☐				APELLIDO Y NOMBRE _____			
				LUGAR DE TRABAJO _____			
				DIRECCIÓN _____			
				PROFESIÓN _____			
				TELÉFONO/FAX _____			
				E-MAIL _____			
FECHA DE COMIENZO DEL EVENTO: ____/____/____				FECHA DE ESTE REPORTE: ____/____/____			
PARA USO DEL DEPTO. DE FARMACOVIGILANCIA							
IMPUTABILIDAD _____				NOTIFICACIÓN N°: _____			
				CÓDIGO ATC: _____			
INTENSIDAD _____				CÓDIGO R. ADV: _____			
Av. de Mayo 869, piso 11. CP 1084. CABA. Tel: (011) 4340-0800. Int 1166. Fax: (011) 4340-0866 depto.snfv@anmat.gob.ar www.argentina.gob.ar/anmat							

FARMACOVIGILANCIA INTENSIVA DE CLOZAPINA

Sistema Nacional de
Farmacovigilancia

¿Cómo nos notificás?

Programas especiales

Compartir en
redes sociales



En esta página

- [Clozapina](#)
- [Talidomida y lenalidomida](#)
- [Isotretinoína](#)
- [Carisoprodol](#)
- [Misoprostol](#)

Clozapina

Farmacovigilancia Intensiva que se realiza en conjunto con los laboratorios titulares de autorización de comercialización de sendas especialidades medicinales que contienen clozapina.

Disposiciones

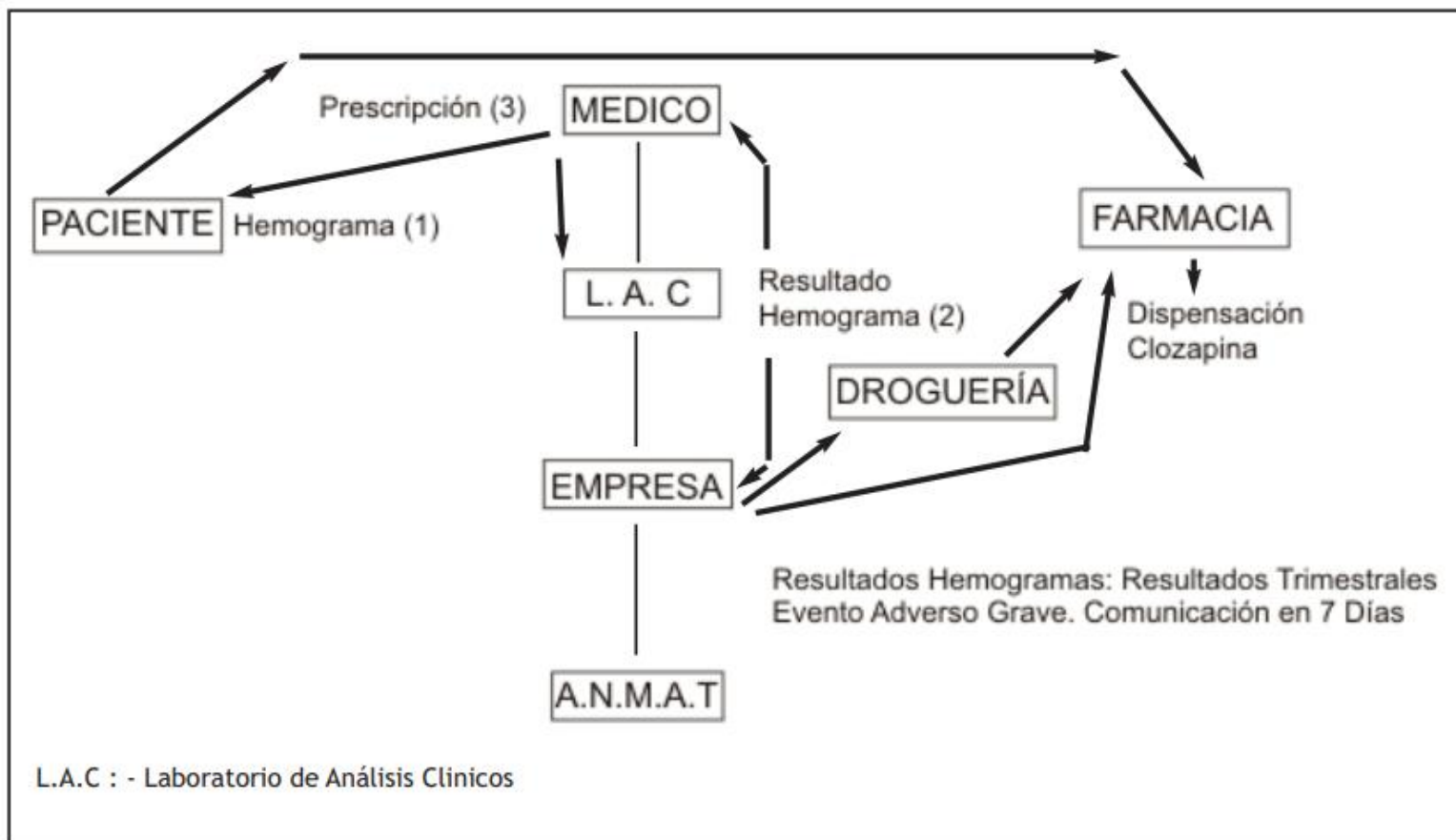
- [2552/1995](#)
- [1381/1998](#)
- [935/2000](#)
- [5625/2000](#)
- [6727/2000](#)

Entre otras actividades, este programa de monitoreo incluye un seguimiento hematológico estricto a todos los pacientes que se encuentran en tratamiento con dicho ingrediente farmacéutico activo.

Para el funcionamiento óptimo del sistema es necesario que todos los pacientes que vayan a ser tratados con clozapina sean ingresados a los distintos Programas de Farmacovigilancia Intensiva, que llevan adelante los laboratorios titulares de los productos, quienes informan periódicamente al Sistema Nacional de Farmacovigilancia sobre los pacientes en seguimiento y las alertas hematológicas.

ANEXO I

PROGRAMA ACTUALIZADO DE MONITOREO PARA PACIENTES AMBULATORIOS TRATADOS CON CLOZAPINA



Pasos que debe seguir el médico que prescribe clozapina

Figura 2. Pasos que debe seguir el médico que prescribe clozapina (disposición ANMAT N° 935/2000).

1º	Explicar claramente al paciente o su representante legal los posibles efectos adversos hematológicos que conlleva el uso de clozapina
2º	Firmar junto con el paciente (o su representante legal) dos (2) copias del Consentimiento Informado
3º	Completar las solicitudes de ingreso/egreso del Programa por duplicado
4º	Remitir al paciente con la orden para la realización del hemograma y la solicitud de ingreso al mismo laboratorio de análisis clínico
5º	Pedir resultado del hemograma y prescribir indicando marca comercial y aclaración en la receta si el hemograma es normal
6º	Prescribir la cantidad necesaria hasta la fecha del siguiente hemograma
7º	Extender junto con la receta la orden para la realización del siguiente hemograma
8º	Generar el código unívoco del paciente en el momento de completar la solicitud de ingreso al Programa
9º	Notificar la aparición de efectos adversos hematológicos a la autoridad sanitaria
10º	Tomar la conducta médica apropiada para el nivel de leucopenia/neutropenia

Paso 2

ANEXO III

CONSENTIMIENTO INFORMADO

El abajo firmante, Sr./Sra.....

.....D.N.I./ L.E./L.C.

de.....años de edad, dice que:

1º. Acepta su participación voluntaria en el Programa de Monitoreo para pacientes tratados con CLOZAPINA, que tiene la finalidad de permitir la utilización, en condiciones seguras, de este fármaco.

2º. Ha sido informado que la clozapina, además de varios efectos adversos comunes a otros medicamentos utilizados en enfermedades similares, es capaz de producir una alteración importante en la cantidad de glóbulos blancos sanguíneos, que en su forma extrema es conocida como agranulocitosis la cual potencialmente puede disminuir mucho su capacidad de defenderse de múltiples gérmenes. La inclusión dentro del presente programa, condición para recibir el fármaco, tiene como objetivo reducir al mínimo este riesgo, permitiendo su prevención o detección precoz.

3º. Ha recibido información sobre los posibles beneficios y los potenciales riesgos asociados al uso de este medicamento y ha recibido las aclaraciones e instrucciones por parte del médico de las cuestiones técnicas que no le hubieran resultado suficientemente comprensibles. Ha recibido información clara sobre todos los tratamientos alternativos disponibles (cuando los hubiere) y explicación sobre las consecuencias de no realizar un tratamiento.

4º. Se ha notificado de que deberá realizar un análisis de sangre (hemograma) semanalmente durante las primeras 18 (dieciocho) semanas de tratamiento y luego con una frecuencia mensual mientras esté recibiendo el fármaco.

5º. El presente programa de monitoreo ha sido autorizado por la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica mediante la Disposición

6º. Ha sido informado que el Dr..... se constituye en responsable de las obligaciones que dentro del programa le competen a partir de la fecha de inicio del tratamiento.

7º. Se ha notificado que la firma del presente consentimiento resulta indispensable para cumplimentar los requisitos exigidos por la normativa aplicable.

8º. Ha sido informado que su participación en el presente Programa es voluntaria, pudiendo retirarse en cualquier momento sin que ello le genere perjuicio o penalidad alguna y sin que ello implique un cambio en la calidad de atención.

Se firma el presente ena los

.....del mes de..... del

PACIENTE,
O REPRESENTANTE
LEGAL

TESTIGO,

MEDICO

.....
firma

.....
firma

.....
firma

Aclaración.....

Aclaración.....

Aclaración.....

.....

.....

.....

Documento.....

Documento.....

Documento.....

ANEXO IV

Solicitud de Ingreso al Programa de Monitoreo para Pacientes Tratados con Clozapina

Empresa Titular del Certificado

Nombre y Apellido del Médico Tratante

Matricula Profesional N° Telefono

Institución

Nombre y Apellido del Paciente

Código Univoco N°

Fecha de Entrada al Programa/...../.....

Sexo: F ☐ M ☐ EdadAños

Diagnostico: ☐

Enfermedad Psiquiátrica ☐ - Detallar

Enfermedad Neurológica ☐ - Detallar

Medicación Concomitante

- Carbamazepina ☐ - Fenitoína ☐ - Valproico ☐

- Benzodiazepinas ☐ - AZT ☐ - Ganciclovir ☐

Otras (especificar).....

.....

- HIV / SIDA ☐ - Neoplasias ☐ - Epilepsia ☐

- Diabetes ☐ - Otras (especificar).....

.....

Dosis diaria MG

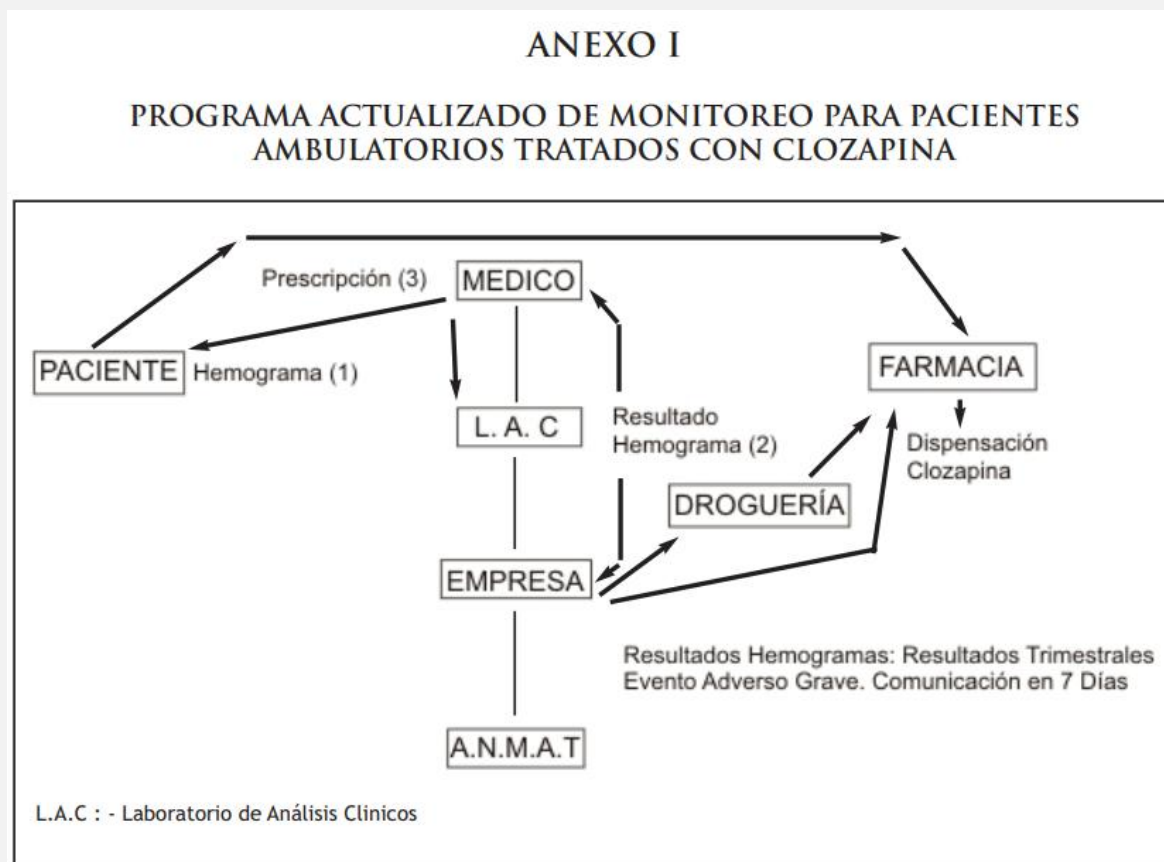
Lugar y Fecha

Paso 3

Cada vez que se cambie la marca comercial de clozapina se deberá completar una nueva Solicitud de Ingreso así como la Ficha de Terminación de tratamiento con la marca comercial que venía recibiendo. La solicitud será completada por duplicado, quedando una copia en la historia clínica y la otra deberá ser remitida al laboratorio de análisis clínicos

Paso 4

Remitir al paciente con la orden para la realización del hemograma y la solicitud de ingreso al programa al laboratorio de análisis clínicos. Los Laboratorios Titulares de Certificado actualizan periódicamente los listados de los laboratorios de controles hematológicos y las farmacias acreditados que participan del Programa en todo el país y lo informan a la ANMAT. Para consultas sobre los mismos, puede remitirse al laboratorio titular correspondiente a la marca que se seleccione para cada paciente, o solicitar la información en el Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT.



Paso 5 Prescribir indicando marca comercial, aclarando que el hemograma es normal contra la presentación del mismo, la cantidad de comprimidos de clozapina necesaria hasta la realización del siguiente hemograma.

2. Responsabilidades de la Farmacia

2.1 Las farmacias podrán ser Hospitalarias, Internas, Obra Social, Oficinal (para pacientes que no puedan obtener el medicamento en el hospital u Obra Social).

2.2 Las farmacias para pacientes ambulatorios, sólo podrán dispensar medicamentos que incluyan en su formulación clozapina contra la presentación de una receta con la leyenda "Hemograma Normal" y la fecha de realización del hemograma, extendida por un médico tratante. La responsabilidad del cumplimiento de los mencionados requisitos estará a cargo del farmacéutico responsable de la farmacia, quien deberá expender en cada caso la marca solicitada por el profesional.

2.3 La cantidad de farmacias deberá ser adecuada en cuanto a cantidad y distribución para el correcto seguimiento de los pacientes, pero suficiente para permitir a los pacientes un fácil acceso a la medicación.

Las mismas deberán firmar previamente un acuerdo (ANEXO VII) de conocimiento del programa y las condiciones necesarias para la dispensación de las especialidades medicinales que contengan clozapina.

2.4 Las farmacias designadas deberán archivar la receta dado que la condición de venta es de "VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA".

2.5 Abstenerse de utilizar clozapina en preparaciones magistrales (ver artículo 5° de la presente Disposición).

ANEXO VII

ACTA DE ACUERDO ENTRE LA FARMACIA Y EL TITULAR DEL CERTIFICADO

En,.....a los del
día..... de..... de....., se reúnen el/la farma
céutico/a..... habilitado por Disposición en
representación de la Farmacia..... habilitada por..... con
el número..... yen
representación del laboratorio.....titular
de la especialidad (la que contiene clozapina)..... aprobada
por certificado N°..... con motivo de dar acuerdo a la inclusión de la farmacia
en el PROGRAMA DE MONITOREO DE PACIENTES TRATADOS CON CLOZAPINA aprobado por
Disposición....., habilitándola para la dispensación de este medicamento.
A tales fines, la farmacia en persona de su farmacéutico/a da acuerdo a las responsabilidades
del programa que le competen permitiendo garantizar el cumplimiento del punto
mismo.

.....
Firma Farmacéutico/a

.....
Firma representante
del Laboratorio

Protocolo de seguimiento hematológico del Programa de FVI en Argentina

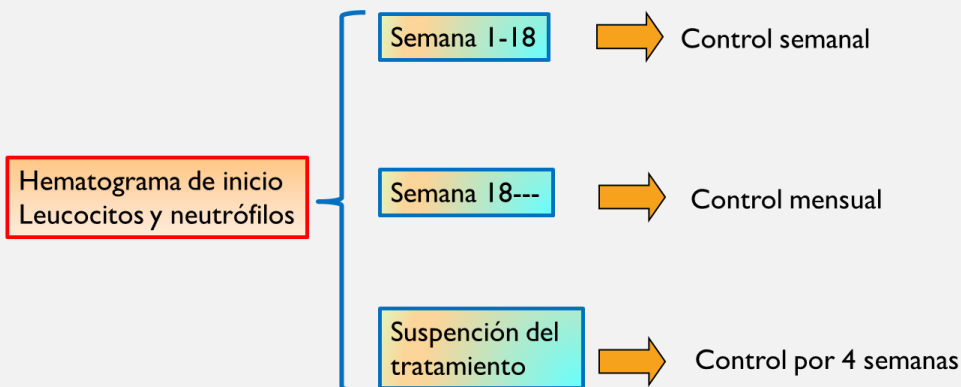
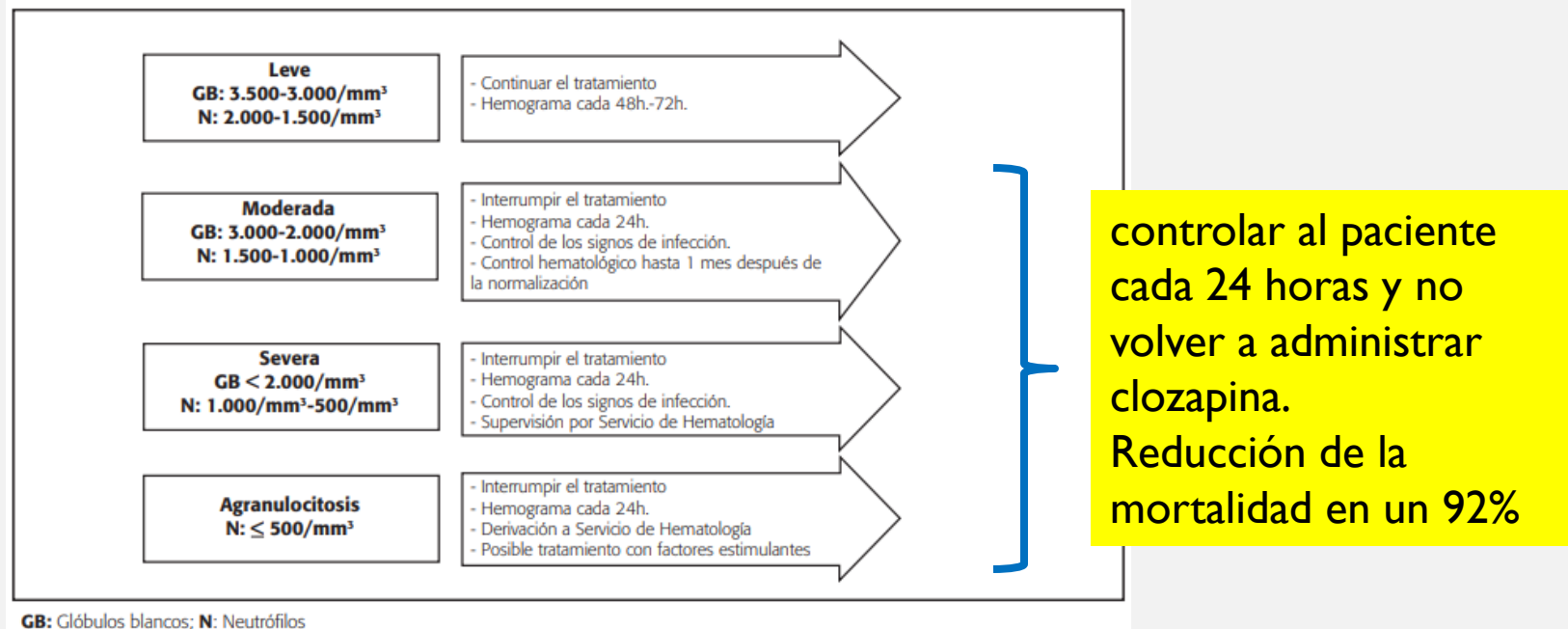


Figura 1. Normas de seguridad del Programa de Monitoreo de pacientes tratados con clozapina (disposición ANMAT N° 935/2000).



3.7 Cuando en el curso del tratamiento se detectaran efectos adversos hematológicos o de cualquier otra índole, el médico a cargo del tratamiento deberá remitir esta información a la autoridad sanitaria nacional completando la ficha correspondiente de farmacovigilancia (ficha amarilla) via e-mail o formulario digital. Esta conducta podrá ser tomada en forma directa o a través del laboratorio titular del certificado de la marca comercial que recibe el paciente.

The screenshot shows a web browser with multiple tabs open. The active tab is titled 'Notificación de reacciones adversas' and the URL is 'vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos'. The page header includes the 'anmat' logo and a blue navigation bar with the title 'Notificación de reacciones adversas' and a 'Menú' button. The form itself is titled 'Usuario del medicamento' and contains several fields: 'Iniciales' (a text input), 'Sexo' (radio buttons for Masculino, Femenino, and Desconocido), 'Peso' (a text input followed by a 'kg' unit button), 'Fecha de nacimiento' (three dropdown menus for day, month, and year), 'Edad al comienzo de la reacción' (two dropdown menus for age), and 'País donde comenzaron las reacciones' (a dropdown menu currently showing 'Argentina'). Below the country field is a note: 'Esto es importante en caso de que el entorno pudiera estar relacionado con la reacción o síntoma.' At the bottom right of the form is a blue button labeled 'Siguiente sección'. A Windows watermark is visible in the bottom right corner of the image.

Recibidos (7,133) - mfperez@u... x | Formulario de Reporte electrón... x | Notificación de reacciones adve... x | eventos_adversos_profesionale... x | +

vigiflow-eforms.who-umc.org/ar/medicamentos

ORDEN DE SERVICIO | La Voz del Interior | Antes de empezar e... | Información servicio... | WHOCC - ATC/DDD... | Drug Delivery and T... | Pruebas de fuerza d... | Addiction Medicine | Biblioteca Digital BIDI | WEKE | FARBIOTEC1: Actas... | Todos los marcadores

anmat

Notificación de reacciones adversas

Menú

Usuario del medicamento

Iniciales

Sexo

☐ Masculino ☐ Femenino ☐ Desconocido

Peso

kg

Fecha de nacimiento

dd mes aaaa

Es obligatorio llenar "Fecha de nacimiento" ó "Edad al comienzo de la reacción"

Edad al comienzo de la reacción

Es obligatorio llenar "Fecha de nacimiento" ó "Edad al comienzo de la reacción"

País donde comenzaron las reacciones

Argentina

Esto es importante en caso de que el entorno pudiera estar relacionado con la reacción o síntoma.

Siguiente sección

Activar Windows
Ve a Configuración para activar Windows.

3.9 Cada vez que el paciente deje el tratamiento sea por cambio de una marca comercial a otra, efecto adverso, falta de eficacia, incumplimiento del control hematológico, etc., el médico completará la ficha de terminación del tratamiento (Anexo V)

Ficha de Salida del Programa de Monitoreo para Pacientes Tratados con Clozapina

Lugar y Fecha

Resultados del Programa de Monitoreo de Pacientes tratados con Clozapina en Argentina y su comparación con otros países

Frecuencia de aparición de agranulocitosis

Originalmente 0,8% (incidencia acumulada)

Actualmente 0,05% (incidencia anualizada) comparable con lo reportado por Finlandia y Australia (2012-2013)

Grupo étnico

Asiáticos >> Caucásicos

Neutropenia>>Africanos/afro-caribeño (neutropenia étnica benigna: valores basales bajos de neutrófilos)

Sexo

Agranulocitosis mujeres>hombres sin conclusiones definitivas por no conocer la proporción relativa de pacientes expuestos de cada sexo

Edad

el riesgo aumenta con cada decenio de edad

Uso concomitante de drogas que pueden provocar agranulocitosis

El riesgo aumenta al doble cuando la clozapina se asocia a otros psicofármacos

Tiempo hasta la aparición de agranulocitosis

83% de los casos de agranulocitosis estudiados ocurrieron durante los primeros 3 meses de tratamiento, con una latencia media de 8 semanas

Relación con la dosis

No estaría relacionada con la dosis...pero EM>PM conteo de neutrófilos

Lock SK, Legge SE, Kappel DB, Willcocks IR, Helthuis M, Jansen J, Walters JTR, Owen MJ, O'Donovan MC, Pardiñas AF. Mediation and longitudinal analysis to interpret the association between clozapine pharmacokinetics, pharmacogenomics, and absolute neutrophil count. Schizophrenia (Heidelb). 2023 Oct 18;9(1):74. doi: 10.1038/s41537-023-00404-6.

Reexposición a clozapina

¿cómo continuar el tratamiento?

suspender la clozapina
definitivamente y
reemplazarla por otro
antipsicótico



80% recaída de su
cuadro clínico

esperar a que los
hemogramas se normalicen
y reexponer al paciente a la
clozapina

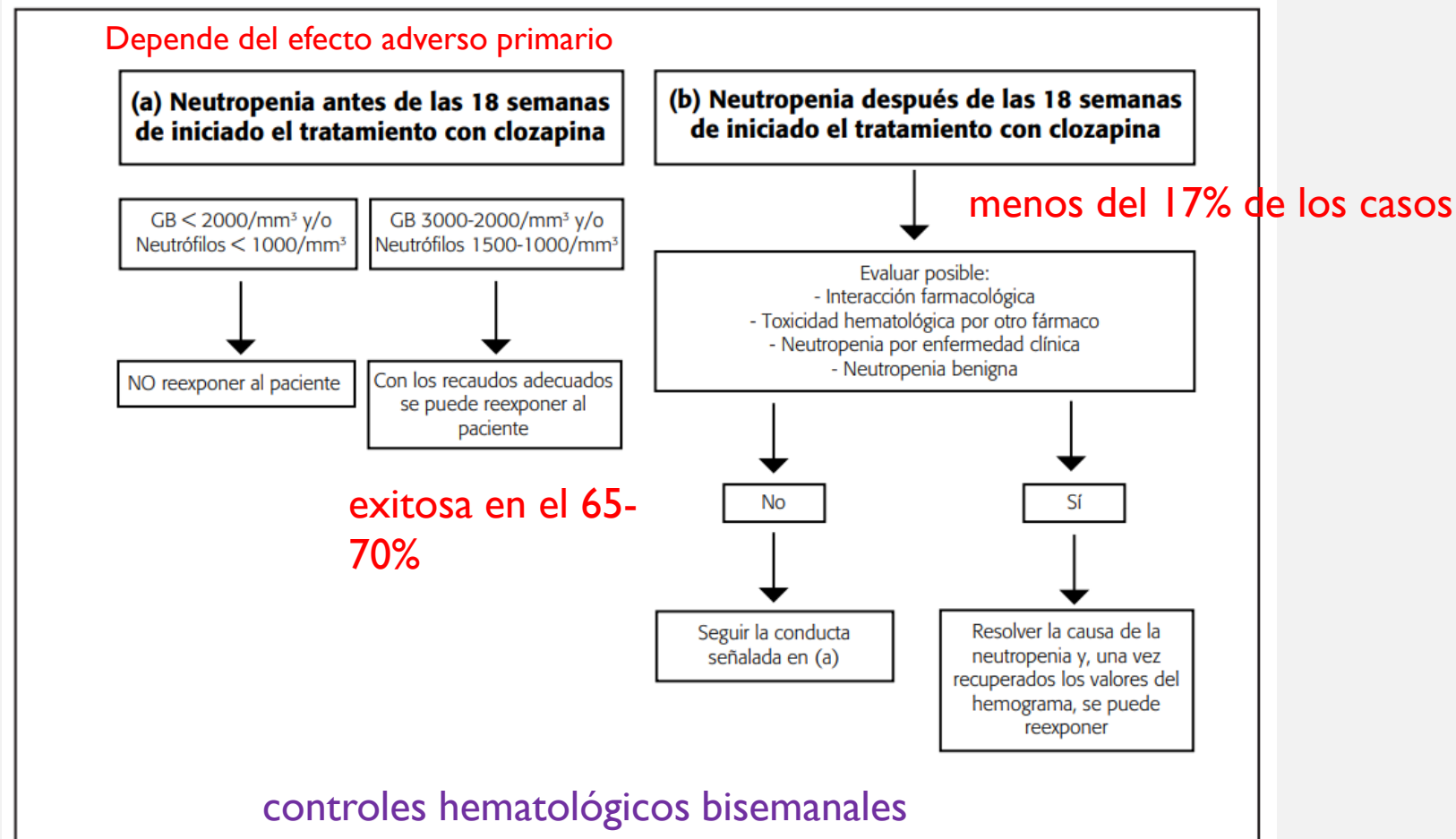


episodio hematológico



Riesgos asociados

Figura 3. Propuesta de conductas a seguir en caso de ser necesario reexponer a un paciente a clozapina.



Se sugiere emplear otro medicamento que aumente los niveles de neutrófilos durante la reexposición a clozapina: asociar con litio (combinación asociada a temblores, otros movimientos involuntarios y convulsiones).o factor estimulante de colonias de granulocitos (G-CSF). Sin evidencia debidamente constatada

**MUCHAS GRACIAS POR
SU ATENCIÓN!!**

MAIL:
MFPEREZ@UNC.EDU.AR