

CURSO

CURSO TEÓRICO PRÁCTICO

○ *CLOZAPINA. SU DISPENSACIÓN
Y FARMACOVIGILANCIA.*

Fascículo II: Farmacovigilancia. Programa de Farmacovigilancia
Intensiva de clozapina.

Rol del farmacéutico en la dispensación de clozapina.



**EQUIPO DE
PRODUCCIÓN:**

Farm. Ana María González
Farm. Silvana Fontana
Farm. María Rosa Pagani

COLABORADORES:

Farm. Marcos Araya
Farm. Mónica Asinari
Farm. Alicia Coassolo
Farm. María Inés Hischer
Farm. Alicia Sosa

Fascículo 2: Farmacovigilancia. Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina. Rol del farmacéutico en la dispensación de *clozapina*.

Al finalizar este fascículo, el alumno será capaz de:

- Comprender la importancia de la aplicación y el alcance del Programa de Farmacovigilancia Intensiva de Clozapina.
- Desarrollar un rol activo en el marco del Programa.

Al igual que en el primer fascículo de este curso, se presentan a continuación una serie de preguntas que pueden servir de guía acerca de la información que posee este fascículo e intentan, además, inducir a una reflexión sobre las posibilidades de aplicación de su contenido en la práctica de la Atención Farmacéutica.

- ¿La seguridad de un medicamento puede cambiar en el transcurso del tiempo?
- ¿Los problemas relacionados con un determinado medicamento pueden resultar distintos entre regiones y/o países?
- ¿En la Farmacovigilancia Intensiva se reportan todos los efectos adversos del medicamento en cuestión?
- ¿Qué responsabilidad tiene el farmacéutico en el Programa de Monitoreo para Pacientes tratados con Clozapina?
- ¿El farmacéutico puede cambiar la marca comercial del producto que contiene *clozapina*, prescripto por el médico?
- ¿El Programa Actualizado de Monitoreo para Pacientes tratados con Clozapina comprende sólo a los pacientes ambulatorios?
- ¿Este Programa le atribuye alguna función a los Colegios de Farmacéuticos?
- ¿Qué recomendaciones le daría a un paciente que le consulta porque omitió una dosis de *clozapina*?

Algunas de las preguntas pueden ser respondidas con este fascículo, otras son ejemplos de situaciones problemáticas que se pueden presentar en el trabajo cotidiano de la farmacia, las cuales requieren para su resolución, el conocimiento y análisis de la información actualizada como la que se intenta brindar en este curso.

FARMACOVIGILANCIA

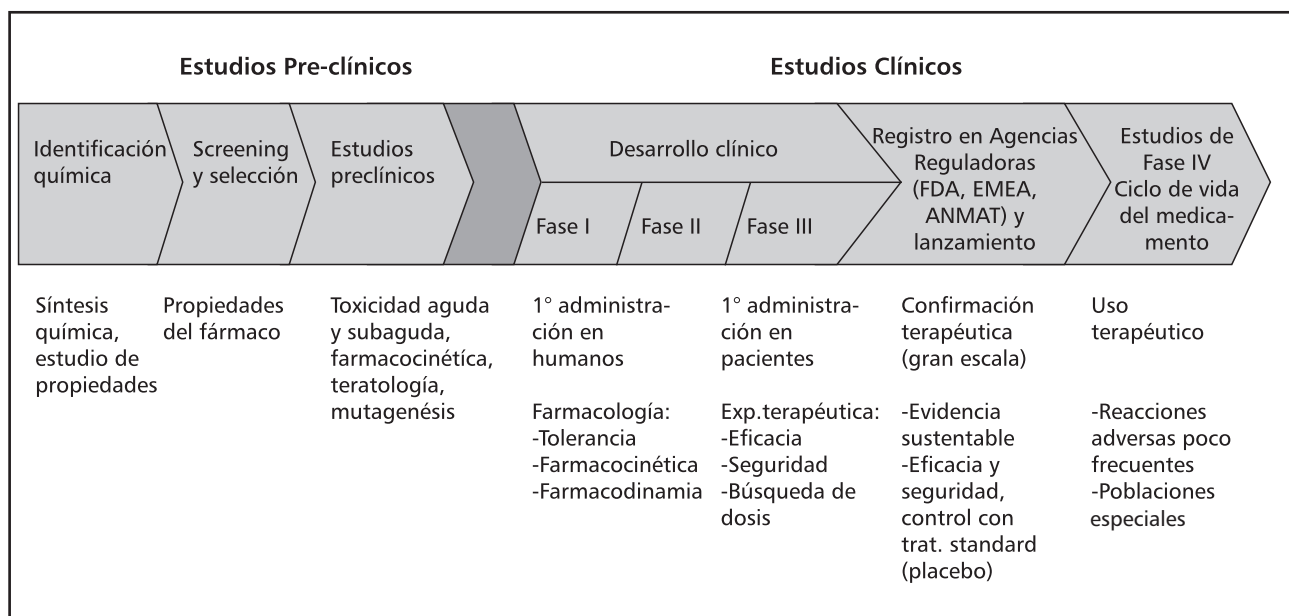
Los problemas relacionados con medicamentos constituyen una patología emergente y tienen una gran repercusión asistencial y económica. Se estima que las reacciones adversas, por ejemplo, se encuentran entre la cuarta y la sexta causa de muerte, ocasionan entre 10-20% del ingreso hospitalario y representan hasta el 15-20% del gasto en salud en los países del primer mundo. Por ello se han convertido en uno de los mayores problemas de salud pública. Esta situación se ha incrementado desde la etapa de desarrollo "explosivo" de los medicamentos y la consecuente disponibilidad por parte de la comunidad médica de un amplio arsenal terapéutico.

El desarrollo de un nuevo fármaco requiere una investigación exhaustiva y comprende:

- Los **ensayos preclínicos**, se investiga su actividad farmacológica y toxicidad potencial en diversas especies animales, con distintas dosis y por diversos períodos de exposición.
- Los **ensayos clínicos**,¹ se estudia, en humanos, la eficacia y seguridad a corto y mediano plazo en indicaciones terapéuticas concretas y habitualmente a diferentes dosis. No se incluyen niños ni ancianos.

En la siguiente figura se sintetizan las distintas fases de desarrollo de un fármaco.

Figura N° 1. Fases de obtención e investigación de un fármaco



Fuente: Cañas, M. Curso de Actualización de Directivos Farmacéuticos. Política, Economía y Gestión del Medicamento (PEGMed). Universidad Nacional del Litoral. 2007.

¹ Se realiza en tres fases. Fase I: en voluntarios normales, poblaciones especiales (deficiencias renales y hepáticas). Se estudia inocuidad, efectos biológicos, metabolismo, cinética, interacciones medicamentosas. Fase II: en pacientes seleccionados. Se estudia eficacia terapéutica, límite de dosis, cinética, metabolismo. Fase III: en muestra grande de pacientes seleccionados. Se estudia inocuidad y eficacia del medicamento.

En los estudios clínicos de Fase III, se proyecta administrar el nuevo medicamento a 2.000-3.000 pacientes seleccionados según cumplan con los criterios clínicos definidos y estandarizados en el protocolo de inclusión. No obstante, en esta fase, sólo unos cuantos cientos de pacientes llegan a ser tratados durante más de 3 a 6 meses, independientemente de la duración del tratamiento que se requerirá (algunos pacientes son excluidos durante el estudio por diversas causas). Por lo tanto, dado el tamaño de la población expuesta al fármaco y el tiempo de prueba, sólo se pondrán en evidencia los riesgos que surgen casi inmediatamente después de la administración y aquéllos cuya frecuencia es mayor a 1/100 pacientes expuestos. En base a estos datos de seguridad y a los de eficacia, se puede determinar la **relación beneficio/riesgo** del medicamento, la cual cuando es favorable, permite que el medicamento se autorice para su comercialización. En Argentina, la autoridad sanitaria reguladora que aprueba los medicamentos, es la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT).

Durante la etapa de comercialización, la relación beneficio/riesgo se mantiene favorable a lo largo del tiempo para la mayoría de los medicamentos; pero para una minoría, esta relación se revelará como desfavorable con el uso extendido del fármaco. Ello se debe a que los riesgos clínicamente importantes pero tardíos y/o de escasa frecuencia no se descubren antes de la distribución comercial.

La seguridad de un medicamento no es un concepto absoluto y estático, sino relativo y dinámico, cambia o puede cambiar en el transcurso del tiempo por el uso extendido del mismo en la población. Esto no implica que la toxicidad intrínseca del medicamento se modifique, lo que varía es el conocimiento que se tiene de la misma.

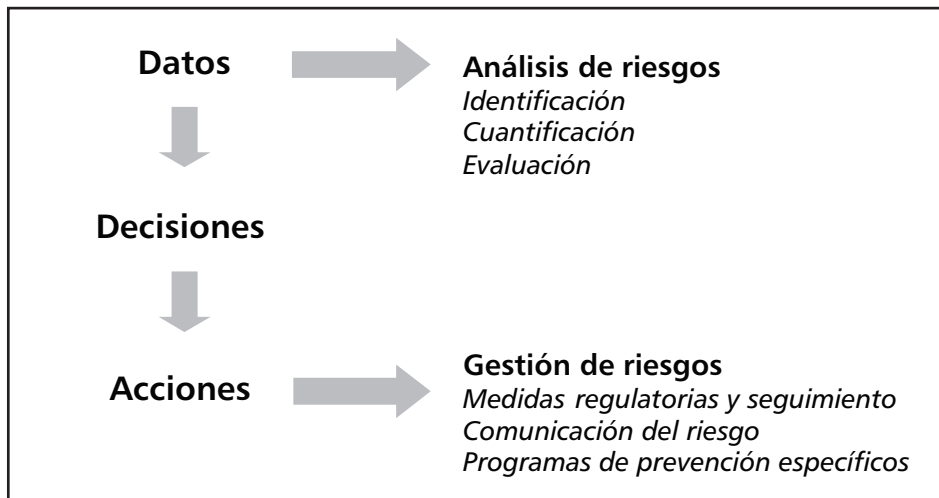
De lo expuesto anteriormente surge la necesidad e importancia de vigilar la seguridad del medicamento en toda la fase de comercialización. Ésta es la finalidad de la Farmacovigilancia.

La **Farmacovigilancia** es una herramienta que permite la **detección temprana de los efectos adversos y/o inesperados de los medicamentos** en la etapa de uso extendido de los mismos, así como también facilita la percepción de **fallas de respuesta terapéutica por deficiencias de calidad**.

También se la define como una **actividad** de salud pública destinada a **analizar y gestionar los riesgos de los medicamentos** una vez comercializados. El *análisis de riesgos* engloba tres etapas secuenciales: su identificación, cuantificación y evaluación. La *gestión de riesgos* comprende la adopción de medidas administrativas, la comunicación de los riesgos a los profesionales de la salud y/o a la población en general y su prevención.

Se podría afirmar que, tal como se indica en la Figura N° 2, el análisis de riesgo está conducido por el **"dato"** mientras que la gestión de riesgo está conducida por la **"acción"**. Las **decisiones** que se tomen constituyen un nexo entre los dos campos.

Figura N° 2. Esquema de gestión y manejo de riesgos



Fuente: ANMAT. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Circular 008. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Novedades/Circular_008_Farmacovigilancia.pdf

Para reflexionar...

En la oficina de Farmacia, ¿en qué etapa del análisis de riesgo el farmacéutico cumple un rol fundamental?

Evolución del concepto de Farmacovigilancia

La Organización Mundial de la Salud (OMS) adoptó diferentes definiciones de Farmacovigilancia en el transcurso de los años. La primera de ellas que data del año 1.969, surge como consecuencia de la ocurrencia de serios problemas relacionados con algunos medicamentos (por ejemplo, talidomida) y estaba orientada a la construcción y al desarrollo de herramientas para la detección precoz de reacciones adversas a medicamentos en etapa de comercialización.

*“La Farmacovigilancia consiste en la **notificación**, el **registro** y la **evaluación** sistemática de las **Reacciones Adversas a los Medicamentos (RAMs)** que se despachan **con o sin recetas**”. OMS, 1.969*

Esta definición se utilizó hasta fines de los años 90, momento en el cual se tiene una mirada más amplia de la Farmacovigilancia, introduciéndose el término “prevención”.

*“La Farmacovigilancia se ocupa de la **detección**, **evaluación** y **prevención** de las **Reacciones Adversas a los Medicamentos**”. OMS, 2.000*

En el año 2.002, el centro colaborador de la OMS (Uppsala) redefine a la Farmacovigilancia como un concepto que abarca a “todos” los problemas relacionados con los medicamentos (PRM), y no sólo a las RAMs.

*“La Farmacovigilancia es la ciencia y actividades relacionadas con la **detección, análisis, evaluación y prevención** de los **efectos adversos** o cualquier otro **Problema Relacionado con Medicamentos**.”* OMS, 2002

Finalmente, en el año 2.004 el centro colaborador de la OMS establece una nueva definición. La misma pone el acento en las RAMs pero no sólo asociadas a los medicamentos sino también a productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales.

*“La Farmacovigilancia es una disciplina que trata de la **recolección, seguimiento, investigación, valoración y evaluación** de la **información procedente de los profesionales de la salud y de los pacientes**, sobre **reacciones adversas a los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales**, con el objetivo de: **identificar nuevos datos sobre riesgos y prevenir** daños en los pacientes.”* View point Part 2 Uppsala Monitoring Centre, 2.004

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT)² en sus publicaciones define a la Farmacovigilancia como:

*“El conjunto de **métodos, observaciones y disciplinas** que al ser aplicados durante la **comercialización o uso extendido de un medicamento**, permite **detectar reacciones adversas y efectos farmacológicos o terapéuticos beneficiosos** no detectados en las etapas previas de **evaluación y control del medicamento**.”*

Es de destacar que esta definición involucra la evaluación tanto de los riesgos como de los beneficios de los medicamentos.

Es importante tener en cuenta que:

La Farmacovigilancia es una actividad que debe llevarse a cabo en todos y cada uno de los países, ya que las RAMs y otros PRMs pueden resultar distintos entre países o regiones, debido a las diferencias en: producción, indicaciones, uso y disponibilidad de medicamentos; genética, dieta y tradiciones de la población; calidad y composición (excipientes) de los productos farmacéuticos fabricados localmente.

² Creada por decreto N° 1.490 (Boletín Oficial N° 27.459. Jueves 27 de agosto de 1.992).

Un poco de historia...

- Ya en la antigüedad se había establecido que las sustancias químicas podían actuar como medicamento o como veneno, dependiendo de la dosis.

- A fines del siglo XIX, se documentó por primera vez una experiencia de Farmacovigilancia; se describieron 109 casos de muerte súbita asociadas al uso de un anestésico, el cloroformo. Como consecuencia de este hecho se creó un comité para su estudio.

- La primera advertencia seria sobre los riesgos de los medicamentos se produjo en Estados Unidos, en el año 1.937, cuando un elixir de sulfonamida causó la muerte de 73 personas, en su mayoría niños, debido al dietilenglicol que se utilizaba como excipiente. Este episodio determinó que se dicten normas legales para supervisar la seguridad de los medicamentos antes de su distribución; para ello se creó la *Food and Drug Administration* norteamericana (*U.S. FDA*), la primera agencia reguladora de medicamentos del mundo.

- A comienzo de la década de los 60, en Europa, tuvo lugar la llamada "revolución de los medicamentos". En esta época se introducían en el mercado aproximadamente 70 principios activos por año. Al mismo tiempo, en Alemania, ocurrió una situación muy grave, un brote epidémico de focomelia³, una malformación congénita que hasta ese momento era muy rara. En el año 1.958 se describió el primer caso y en 1.961 ya existían 477 casos reportados. Más tarde también se notificaron casos en otros países. Un pediatra alemán, el Dr. W. Lenz, llegó a la conclusión de que existía una asociación entre estas malformaciones y el uso de talidomida⁴ durante el embarazo, después de realizar un estudio observacional en mujeres que habían tenido niños con malformaciones⁵. Poco tiempo después se retira el medicamento de Alemania y sucesivamente en los otros países. Se estima que nacieron en el mundo 10.000 niños malformados.



Talidomida fue sintetizada en Alemania Federal en 1.953 por Chemie Grunenthal y comercializada a partir de octubre de 1957 bajo el nombre de Contergan®.

³ Anomalía del desarrollo que se caracteriza por la ausencia de la porción proximal de uno o más miembros, cuyas manos o pies se unen al tronco por un solo hueso pequeño de forma irregular.

⁴ Fármaco hipnótico no barbitúrico, que alcanzó en esta época una gran popularidad ya que presentaba un margen de seguridad en sobredosificación más elevado que los barbitúricos. Se lo prescribía en niños y en mujeres embarazadas, como antiemético.

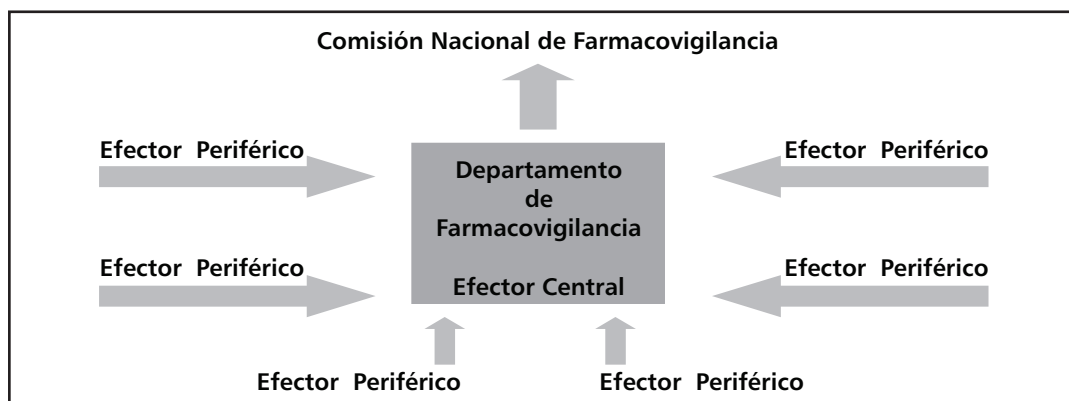
⁵ En este estudio, se entrevistó a 46 mujeres que habían tenido niños con malformaciones (casos) y 300 mujeres con niños normales (controles), se les preguntó si se habían administrado talidomida entre la tercera y octava semana de embarazo. De los casos, 41 contestaron que sí y de los controles todas contestaron que no.

El desastre de la talidomida, como se conoce popularmente, trajo a pesar de todo, consecuencias positivas: los gobiernos comenzaron a exigir a los laboratorios pruebas de toxicidad más exhaustivas en animales, se promovieron los ensayos clínicos controlados para demostrar la eficacia y seguridad de los nuevos medicamentos y se propusieron diversas estrategias para evitar accidentes similares. Estas estrategias forman parte de lo que hoy conocemos como Farmacovigilancia.

- En el año 1.968, la OMS pone en marcha el Programa Internacional de Farmacovigilancia con la intención de identificar los primeros indicios de problemas relacionados con los medicamentos, previamente desconocidos, y compartir la información sobre ellos y poder actuar en todo el mundo de manera consecuente. Actualmente este programa se ha convertido en una red global de centros de Farmacovigilancia, en más de 120 países en todo el mundo. En cada país participante, su correspondiente Ministerio de Salud, o entidad equivalente, designa a un Centro Nacional de Farmacovigilancia responsable de mantener los contactos con la OMS en las cuestiones relacionadas con la seguridad de los medicamentos. La red de centros nacionales es coordinada por un Centro Colaborador de la OMS para la Farmacovigilancia Internacional ubicado en Uppsala, Suecia. Este centro se identifica habitualmente como *Uppsala Monitoring Centre (UMC)*, y es el que gestiona una base de datos de Notificaciones de Seguridad de Casos Individuales o Individual Case Safety Reports (ICSR) que recibe de los centros nacionales de la red de la OMS. La base de datos se denomina Vigibase.

- En Argentina, en 1.992, 25 personas murieron luego de tomar un medicamento contaminado con dietilenglicol. A raíz de este acontecimiento, en septiembre del año 1.993, por resolución ministerial (ex Ministerio de Salud y Acción Social) N° 706, se creó el Sistema Nacional de Farmacovigilancia (SNFVG) conformado por: un **Efactor Central** que es el Departamento de Farmacovigilancia de ANMAT (dependiente de la Dirección de Evaluación de Medicamentos), una **Comisión Nacional de Farmacovigilancia** (constituida por reconocidos profesionales de la salud, cuya función es el asesoramiento científico-técnico y **Efectores Periféricos** (entidades de amplia trayectoria públicas y privadas, tales como Universidades, Hospitales, Ministerios de Salud, Colegios Profesionales) (Figura N° 3). La resolución N° 706 también determinó las funciones del SNFVG.

Figura N° 3. Sistema Nacional de Farmacovigilancia*



* Resolución N° 706/93. Fuente: ANMAT. Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Documentos_Informativos/Consultor_n%C2%B0369_FVG_1.pdf

Por disposición N° 3.870/99 y 2.438/00, la **industria farmacéutica**⁶ debe participar de las actividades de Farmacovigilancia e incorporarse al SNFVG.

- En agosto de 1.994, Argentina con su SNFVG fue aceptada por el Centro Colaborador de la OMS (Uppsala) como país miembro.

¿Cuáles son los objetivos de la Farmacovigilancia?

La Farmacovigilancia tiene como **objetivo general**:

- Contribuir al uso seguro y racional de los medicamentos, supervisando y evaluando permanentemente sus riesgos.

Los **objetivos específicos** son:

- Detectar oportunamente las reacciones adversas, especialmente las nuevas e inesperadas y las interacciones de los medicamentos que están siendo utilizados en el país.
- Identificar oportunamente problemas de efectividad de los medicamentos.
- Identificar factores de riesgo para las reacciones adversas y las interacciones entre medicamentos.
- Identificar problemas de calidad.
- Estimar cuantitativamente la presentación y el riesgo de ocurrencia de reacciones adversas a medicamentos.
- Evaluar, en lo posible comprobar, y registrar la información obtenida sobre reacciones adversas e interacciones medicamentosas y problemas de efectividad de los medicamentos.
- Difundir oportuna y eficazmente la información obtenida, previamente procesada.
- Proponer las medidas correctivas convenientes y hacer el seguimiento de su cumplimiento.

Para contribuir a llevar a cabo estos objetivos y consolidar el SNFVG se requiere crear conciencia en los profesionales de la salud de la importancia de la Farmacovigilancia y establecer una **"cultura de notificación"** de toda sospecha de RAM. Ello es clave para una política nacional de medicamentos que garantice a la salud pública: la calidad, la seguridad, la eficacia y la confianza en los tratamientos farmacológicos que se indican.

¿Qué características tiene la notificación al SNFVG?

Las **notificaciones** se caracterizan por ser **voluntarias, espontáneas y confidenciales**.

⁶ Debe notificar las reacciones adversas graves o inesperadas de sus productos en un plazo de 10 días. Las que no son graves e inesperadas deben comunicarse periódicamente, recordando siempre que se trata de los eventos ocurridos en Argentina.

Se deben notificar las sospechas de:

- Reacciones adversas producidas por todos los medicamentos, incluidos: las vacunas, los sueros, los gases medicinales, las fórmulas magistrales, las plantas medicinales.
- Reacciones adversas tanto leves como graves⁷.
- Reacciones adversas inesperadas.
- Reacciones asociadas a medicamentos nuevos en el mercado⁸.
- Reacciones que pueden ser consecuencia de errores de medicación⁹.
- Falla de calidad y casos de falta de eficacia.

Para realizar las notificaciones existen diferentes tipos de **hojas o planillas**:

- **Hoja amarilla** para describir los problemas relacionados con medicamentos.
- **Hoja de ESAVIs** (Eventos Supuestamente Atribuidos a Vacunación e Inmunizaciones) para reportar problemas relacionados con las vacunas y otros productos de inmunización.
- **Hoja de errores de medicación.**

Estas planillas están disponibles en la página web del Colegio de Farmacéuticos de la Provincia de Santa Fe, 1°C. www.colfarsfe.org.ar.

El SNFVG contempla además, un tipo de **notificación obligatoria** que se aplica a aquellos medicamentos en "vigilancia intensiva".

Algunos medicamentos utilizados para el tratamiento de ciertas enfermedades pueden producir reacciones adversas graves, por lo que es necesario realizar una vigilancia más exhaustiva y un especial seguimiento y control de los pacientes tratados con dichos fármacos. Para llevar a cabo este tipo de vigilancia, se los incorpora a un programa de **Farmacovigilancia Intensiva**.

⁷ Se consideran como graves las reacciones adversas que amenazan la vida o producen directamente la muerte, provocan o prolongan una hospitalización, dejan secuelas o incapacidad, son médicamente importantes o cuando el medicamento representa un medio de transmisión de un agente infeccioso.

⁸ Un medicamento se considera "nuevo" durante sus primeros 5 años de comercialización; en estos casos la observancia debe ser más intensiva debido a que la población sometida al estudio de efectividad y seguridad en los ensayos clínicos está caracterizada por condiciones definidas, de modo tal que en muchos casos esas características no son extrapolables a la población en general que tiene mayor diversidad de características genéticas, ambientales, clínicas, incluso diferentes estilos de vida, como pueden ser el hábito tabáquico, alimenticio, etc.

⁹ Confusión en la prescripción, en la lectura de la indicación, confusión por similitud en el nombre comercial o genérico, errores de indicaciones de administración.

Farmacovigilancia intensiva

La ANMAT, como autoridad nacional reguladora, crea por Disposición N° 2.552/95 el Programa de Farmacovigilancia Intensiva, con la finalidad de incluir medicamentos que producen eventos adversos serios o graves, en un sistema de monitoreo continuo que posibilite limitar los riesgos en la población.

La Comisión Nacional de Farmacovigilancia definió a la Farmacovigilancia Intensiva como el **monitoreo sistemático** de la aparición de eventos adversos de un principio activo durante toda la etapa de prescripción.

En la siguiente tabla se comparan distintos aspectos de la Farmacovigilancia y Farmacovigilancia Intensiva, señalando las diferencias.

Tabla N° 1. Diferencias entre Farmacovigilancia y Farmacovigilancia Intensiva

Aspectos	Farmacovigilancia	Farmacovigilancia Intensiva
<i>Medicamentos monitoreados</i>	Todos los medicamentos	Medicamentos seleccionados
<i>Tipo de notificación</i>	Espontánea	Obligatoria por parte del laboratorio productor
<i>Tipo de efectos adversos</i>	Todos los efectos adversos	Efectos adversos graves y conocidos
<i>Consentimiento informado del paciente</i>	NO	SÍ

Fuente: ANMAT. Boletín para profesionales. Vol. XVI (N° 1 y 2 unificados):1-32. Junio 2008

Es de destacar que la Farmacovigilancia, en general, y la Farmacovigilancia Intensiva, en particular son una responsabilidad de los profesionales de la salud, los laboratorios productores y la autoridad sanitaria.

Los **principios activos** cuyas especialidades medicinales se encuentran **bajo Farmacovigilancia Intensiva** a la fecha son cuatro, aunque con modalidades diferentes:

Clozapina (Disposición ANMAT N° 935/00)

Talidomida (Disposición ANMAT N° 7720/06)

Lenalidomida (Disposición ANMAT N° 770/08)

Isotretinoína (Disposición ANMAT N° 6083/2009)

Teniendo en cuenta los objetivos de este curso, a continuación sólo se expondrán y desarrollarán los aspectos relacionados con la Farmacovigilancia Intensiva de clozapina.

Farmacovigilancia Intensiva de *clozapina*

La *clozapina*, como ya se mencionó en el fascículo anterior, es un antipsicótico "atípico" indi-

cado en pacientes con esquizofrenia resistentes a otros tratamientos. A diferencia de neurolépticos clásicos posee muy baja incidencia de efectos adversos del tipo extrapiramidal pero puede ocasionar graves reacciones de leucopenia y agranulocitosis con el consiguiente riesgo de infecciones. Esto llevó a distintas decisiones en el mundo en cuanto a su comercialización (aprobaciones y retiros del mercado).

En Argentina

- 1.974 Fue aprobada su comercialización.
- 1.977 Su uso fue restringido a instituciones.
- 1.992 Se implementó el primer plan de monitoreo sistemático (Disposición N° 226, de la ex Dirección Nacional de Regulación y Control).
- 1.996 Teniendo en cuenta que el primer plan detectó casos no controlados y fatales, la ANMAT elaboró, conjuntamente con la Industria Farmacéutica, un plan de seguimiento más estricto (Disposición N° 2.534).
- 1.998 Se incluyó a la *clozapina* en la lista III de sustancias psicotrópicas correspondiente a la ley N° 19.303 (Disposición N° 1.381).
- 2.000 Se aprobó el "Programa actualizado de monitoreo para pacientes **ambulatorios** e **internados** tratados con clozapina (Disposición N° 935), vigente en la actualidad.

• Programa de Farmacovigilancia Intensiva de *clozapina*

En la actualidad está vigente el Programa Actualizado de Monitoreo para Pacientes Ambulatorios e Internados tratados con Clozapina (Disposición N° 935/00). Esta disposición determina la responsabilidad de los distintos actores que intervienen en la producción, la prescripción, la dispensación, el control hematológico y el uso de la *clozapina*. A continuación se destacan sus aspectos más relevantes.

Pacientes ambulatorios

➤ **Responsabilidades del paciente o su representante legal**

Los pacientes o sus representantes legales deben ser informados sobre los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento, antes de comenzar con la medicación. En caso de aceptar el tratamiento con *clozapina* deben firmar el **formulario de consentimiento informado**, cuyo texto obra en el Anexo III de la disposición, conservando para sí una copia.

Los pacientes deben cumplir con el **control hematológico** (glóbulos blancos y neutrófilos):

- **Semanal:** si se encuentra dentro del período inicial del tratamiento (primeras 18 semanas).

- **Mensual:** después de las primeras 18 semanas de tratamiento y hasta 1 mes después de finalizado el mismo.

El control hematológico deberá realizarse en **laboratorios de análisis clínicos incorporados al Programa**, los que figurarán en un listado que será suministrado por cada laboratorio Titular del Certificado.

➤ Responsabilidades de la farmacia

Los productos farmacéuticos que contienen *clozapina* sólo deben dispensarse contra la presentación de la **receta**. La misma debe contar con la leyenda "**Hemograma Normal**" y la **fecha de realización del hemograma**, extendida por el médico tratante.

El farmacéutico deberá dispensar en cada caso la **marca solicitada por el profesional**.

La **acreditación de las farmacias** que ingresen al Programa de monitoreo para pacientes ambulatorios tratados con *clozapina*, deberá realizarse ante el Colegio de Farmacéuticos jurisdiccional correspondiente (Disposición N° 5.625/00 y 6.727/00).

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

Está prohibida la utilización de *clozapina* en preparaciones magistrales.

➤ Responsabilidades del médico tratante

El médico deberá completar la **solicitud de ingreso al programa** de monitoreo del paciente de acuerdo al Anexo IV de la disposición. Cada vez que cambie la marca comercial de *clozapina* deberá completar una nueva solicitud de ingreso así como la ficha de terminación del tratamiento (Anexo V) con la marca comercial que venía recibiendo.

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

Si por alguna razón, hematológica o de otro orden, el paciente dejara de administrarse *clozapina*, el médico debe completar la **Ficha de Salida del Programa** y el paciente deberá realizar los controles hematológicos hasta 1 mes después.

➤ Responsabilidad del Laboratorio de Análisis Clínicos

Enviar al laboratorio Titular del Certificado la copia de la Solicitud de Ingreso al progra-

ma (recibida del médico tratante) y remitir semanalmente a éste los **informes de los controles hematológicos** de los pacientes dentro del Programa.

En caso de detectar **leucopenia/granulocitopenia** deberá enviar una alerta inmediata al laboratorio titular del certificado y notificar al médico quien modificará la frecuencia de los controles hematológicos de acuerdo a las normas sobre seguridad hematológica.

➤ Responsabilidades del Laboratorio Titular del Certificado

El Laboratorio Titular del Certificado se hará cargo del Programa de Monitoreo y del tratamiento de pacientes con neutropenias graves y/o agranulocitosis, suministrando a tales fines los factores estimulantes de colonias indicados por el médico tratante.

Comunicará a la ANMAT el **listado de los laboratorios** de controles hematológicos y **las farmacias** que, debidamente acreditados, acuerden participar del Programa en todo el país.

Controlarán la **incorporación**, mediante el llenado de la Solicitud de Ingreso, de cada nuevo paciente al Programa de monitoreo.

Incorporarán a la **base de datos** consensuada, cada uno de los registros hematológicos y datos clínicos y de seguimiento de los pacientes incorporados al Programa, suministrados por los Laboratorios de Control y por el médico.

En forma trimestral, elevará a la ANMAT un **informe sobre las altas y bajas al programa** así como los hemogramas recibidos en ese período de los pacientes bajo tratamiento, para ser incluidos en la base de la ANMAT.

En caso de detección de leucopenia/granulocitopenia que imponga la suspensión del tratamiento, deberá **alertar a otros laboratorios** titulares de certificados que comercialicen especialidades medicinales que contengan *clozapina* y a la ANMAT en un plazo no mayor a 7 días hábiles.

➤ Responsabilidades de la ANMAT

Dentro del marco del presente Programa, la Administración Nacional implementará los mecanismos necesarios a fin de efectuar el **control del cumplimiento** del mismo en las farmacias, laboratorios de análisis clínicos, instituciones de salud, consultorios y laboratorios Titulares del Certificado, requiriendo la participación cuando corresponda, de los organismos competentes.

El Departamento de Farmacovigilancia mantendrá actualizada la **Base de Datos**, acorde a las notificaciones e informes enviados por los laboratorios Titulares de certificados.

Arbitrará los medios dentro de sus posibilidades para que la **totalidad de los pacientes** en tratamiento con *clozapina* se encuentren en un programa de **monitoreo seguro**.

Pacientes internados

➤ **Responsabilidades del paciente o su representante legal**

Los pacientes o sus representantes legales deben ser informados sobre los potenciales riesgos y beneficios del tratamiento, antes de comenzar con la medicación. En caso de aceptar el tratamiento con *clozapina* deben firmar el **formulario de consentimiento informado**.

Una vez que los pacientes son externados deben cumplir con el control hematológico (glóbulos blancos y neutrófilos):

- **Semanal:** si se encuentra dentro del período inicial del tratamiento (primeras 18 semanas).

- **Mensual:** después de las primeras 18 semanas de tratamiento y hasta 1 mes después de finalizado el mismo.

➤ **Responsabilidades de la farmacia hospitalaria o interna**

Deberán incluir la droga *clozapina* dentro del esquema de medicación del paciente cuando el médico además de haber realizado la prescripción haya completado la ficha de Ingreso al Programa.

La farmacia deberá completar la marca comercial de *clozapina* que le será administrada al paciente. Cada vez que por cuestiones relacionadas a las licitaciones o compras hospitalarias e institucionales en general, a un paciente le sea cambiada la marca comercial, la farmacia deberá remitir al médico nueva Ficha de Ingreso al Programa y otra Ficha de Salida o terminación del tratamiento donde se indicará que la causa de terminación del Programa es el cambio de una marca comercial por otra.

Está prohibida la utilización de *clozapina* en preparaciones magistrales.

➤ **Responsabilidades del médico tratante**

Explicar claramente al paciente o su representante legal sobre los posibles efectos adversos hematológicos asociados al tratamiento con *clozapina* y sus potenciales complicaciones. Firmar dos copias de igual tenor del consentimiento informado, una de las cuales quedará en la historia clínica y la otra en manos del paciente o su representante legal.

Completar, una vez recibido un primer hemograma normal, la Solicitud de Ingreso al Programa de Monitoreo del paciente. 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.

Cuando el paciente sea externado, el médico a cargo del tratamiento o quien estuviera en su lugar deberá enviar al paciente a uno de los laboratorios de análisis clínicos que forman parte del Programa de monitoreo de pacientes tratados con *clozapina* en ambula-

torio. El laboratorio de control será uno de los que el productor de la marca comercial que se prescribe hubiera designado. A tales fines se completará la Ficha de ingreso al programa ambulatorio que será entregada en el laboratorio de análisis clínico al que el paciente sea derivado.

El médico deberá indicar en la historia clínica del paciente, junto con la prescripción, la orden para la realización del próximo hemograma correspondiente a la etapa de tratamiento.

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).

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).

➤ **Responsabilidad del Laboratorio de Análisis Clínicos**

Enviar al laboratorio Titular del Certificado la copia de la solicitud de Incorporación (recibida del médico tratante) y remitir semanalmente a éste los informes de los controles hematológicos de los pacientes dentro del Programa.

En caso de detectar **leucopenia/granulocitopenia** deberá enviar una alerta inmediata al médico y al laboratorio titular del certificado recordando que se deberá modificar la frecuencia de los controles hematológicos de acuerdo con las normas de seguridad hematológica.

Remitir los resultados de los controles hematológicos para que los mismos sean archivados en la historia clínica.

➤ **Responsabilidades del Laboratorio Titular del Certificado y de la ANMAT**

Idem pacientes ambulatorios.

➤ **Responsabilidades de Centros Asistenciales**

La autoridad del centro será responsable del cumplimiento del Programa por lo que deberá arbitrar todos los medios a su alcance para lograr este objetivo.

Deberá requerir el certificado de aprobación de la especialidad medicinal y la constancia de aprobación del plan de monitoreo extendida por la ANMAT.

En el renglón del pliego correspondiente al producto que contenga *clozapina* debe incluirse la obligatoriedad de proveer los formularios usuales del Programa en la canti-

dad necesaria para permitir que los profesionales de la institución cumplan las responsabilidades primarias.

Instruir a los profesionales prescriptores, farmacéuticos y bioquímicos de la institución.

Normas de seguridad para el Programa de Monitoreo de pacientes (ambulatorios e internados) tratados con *clozapina*

- Los pacientes con historia de granulocitopenia/agranulocitosis o cualquier trastorno de la médula ósea deberán ser excluidos del tratamiento con *clozapina*.
- No deberá usarse concurrentemente la *clozapina* con drogas capaces de producir agranulocitosis. Se deberá evitar la asociación con antipsicóticos de depósito.
- En todo paciente tratado con *clozapina* ante la presencia de signos clínicos de infección deberá realizarse un hemograma para descartar una posible leucopenia.

Se considera leucopenia/granulocitopenia:

- LEVE a un recuento leucocitario total de 3.000-3.500/mm³ y/o neutrófilos 2.000-1.500/mm³.
- MODERADA a un recuento leucocitario total de 3.000-2.000/mm³ y/o neutrófilos 1.500-1.000/mm³.
- SEVERA a un recuento leucocitario total menor a 2.000/mm³ y/o neutrófilos menor a 1.000/mm³.

Se considera **agranulocitosis** a un recuento de neutrófilos menor a 500/mm³.

De acuerdo a la cantidad de glóbulos blancos totales y neutrófilos, se establecieron los niveles de alerta y las conductas médicas a seguir en cada caso.

Si por efectos adversos hematológicos hubiera que suspender el tratamiento, el paciente no podrá volver a recibir *clozapina*, a menos que luego de la suspensión se hubiera documentado que la causa de la leucopenia no era la *clozapina*.

A modo de resumen se presenta en la Tabla N° 2 una síntesis del marco normativo abordado en este fascículo.

Tabla N° 2. Farmacovigilancia Intensiva de *clozapina*. Marco normativo

Instrumentos legales	Aspecto normativo
Decreto N° 1.490/92	Creación de ANMAT
Resolución N° 706/93	Creación del SNFVG
Disposiciones N° 3.870/99 y 2.438/00	Incorporación de la industria farmacéutica al SNFVG
Disposición N° 2.552/95	Creación del Programa de Farmacovigilancia Intensiva
Disposición N° 226/92	Programa de monitoreo para pacientes tratados con <i>clozapina</i>
Disposición N° 2.534/96	Programa de monitoreo para pacientes ambulatorios y hospitalizados tratados con <i>clozapina</i>
Disposición N° 1.381/98	Inclusión de la <i>clozapina</i> en la lista III de sustancias psicotrópicas (Ley N° 19.303)
Disposición N° 935/00	Programa actualizado de monitoreo para pacientes ambulatorios e internados tratados con <i>clozapina</i>
Disposición N° 5.625/00	Acreditación de las farmacias por el Colegio de Farmacéuticos
Disposición N° 6.727/00	Acreditación de las farmacias por el Colegio de Farmacéuticos

Para reflexionar...

¿Considera que a partir de la información proporcionada en este fascículo, Ud. cuenta con mayores herramientas para participar del *Programa de Monitoreo para pacientes tratados con clozapina*?

Hasta aquí se han desarrollado los conceptos básicos de Farmacovigilancia, especialmente Farmacovigilancia Intensiva, así como el marco normativo relacionado con el tema del curso. En la segunda parte de este fascículo se focalizará en la dispensación activa de clozapina.

ROL DEL FARMACÉUTICO EN LA DISPENSACIÓN DE CLOZAPINA

Como se mencionó en el fascículo anterior, la esquizofrenia es una enfermedad de curso variable. Algunos pacientes permanecen crónicamente enfermos mientras que otros presentan exacerbaciones y remisiones. Aproximadamente el 40% de las personas con esquizofrenia sufren recaída. Sus tres principales causas derivan de: la propia evolución de la enfermedad, el abandono de la medicación y la falla terapéutica del tratamiento en curso. Además, la mayoría de los pacientes con esquizofrenia están polimedicados, su déficit cognitivo y la disfunción tanto social como ocupacional atentan permanentemente contra una adecuada adherencia terapéutica empeorando su pronóstico y aumentando los costos de manera innecesaria. Todas estas connotaciones de la enfermedad dificultan un curso favorable y atentan contra el bienestar del paciente.

El farmacéutico como integrante del equipo de salud y especialista en medicamentos puede colaborar en el logro de los objetivos del tratamiento farmacoterapéutico y en la mejora de la calidad de vida de estos pacientes mediante la **Atención Farmacéutica (AF)**.

En la AF, en general, pueden distinguirse dos niveles:

- **Primer nivel:** dispensación activa.
- **Segundo nivel:** seguimiento farmacoterapéutico (SFT).

Ambos niveles permiten prevenir y detectar posibles problemas relacionados con medicamentos (PRM), pero en el segundo nivel se requiere profundizar en el conocimiento de las condiciones del paciente, registrar datos y evaluar los resultados. Durante la dispensación puede ofrecerse el servicio de SFT a aquellos pacientes que requieran un cuidado más especial debido a una pobre adherencia y/o respuesta al tratamiento, incremento del perfil de riesgo de la medicación o cualquier otro PRM.

¿Qué aspectos deben tenerse en cuenta en la AF del paciente con esquizofrenia?

En este caso es fundamental enfatizar en la adherencia al tratamiento, los cuidados específicos en relación a la farmacoterapia y el control de las reacciones adversas graves. Además, es importante colaborar en la toma de conciencia, por parte del paciente y su entorno, de la cronicidad de la enfermedad y de la necesidad del seguimiento médico periódico. Asimismo, se debe tener en cuenta que estos pacientes pueden tener problemas cognitivos y, por ello, debe existir una buena comunicación con sus familiares o persona a cargo.

Tal como se señaló, la *clozapina* es un medicamento *psicotrópico de la Lista III* (Ley de Psicotrópicos N° 19.303), incluido en un *Programa de Farmacovigilancia Intensiva* e indicado en pacientes con esquizofrenia. Considerando todos estos aspectos, a continuación se describen los **pasos a seguir para llevar a cabo su dispensación activa**.

1- Recepción del paciente y/o familiar o cuidador

Saludarlo, presentarse y preguntar sobre su solicitud.

2- Evaluación del tipo de solicitud

La condición de venta de *clozapina* es "bajo receta archivada." El médico debe prescribir es-

te medicamento en una receta común por duplicado en forma manuscrita.

3- Lectura e interpretación de la receta

La receta debe tener los siguientes datos:

- *Datos del paciente*: nombre y apellido (nombre de la obra social, N° documento, si fuera necesario)
- *Medicamento*: nombre genérico o Denominación Común Internacional del principio activo, nombre comercial (Disposición 935/00), forma farmacéutica, dosis, cantidad de unidades por envase.
- *Requerimiento especial*: debe contar con la leyenda "Hemograma normal" y con la Fecha de realización del mismo. (Disposición 935/00).
- *Datos del prescriptor*: firma de puño y letra, y sello con los datos del prescriptor.
- *Fecha de la prescripción* y diagnóstico si fuera necesario.

Se debe observar si existen instrucciones de uso.

Siempre que sea posible, es conveniente interrogar al paciente, familiar o cuidador a fin de corroborar que lo prescripto se corresponda con la indicación y que no exista algún tipo de error que pueda ocasionar un PRM. Si surgiera alguna duda, el farmacéutico procurará que el médico lo aclare.

4- Selección del medicamento

El medicamento se escogerá teniendo en cuenta: el nombre genérico y comercial, la dosis, la forma farmacéutica y la presentación prescripta.

5- Inspección visual

Se constatará que el producto seleccionado tenga el aspecto adecuado y no haya caducado según su fecha de vencimiento, ni prohibida su comercialización de acuerdo a las disposiciones publicadas en el Boletín Oficial.

6- Información

Se debe brindar al paciente, familiar o persona a cargo, la información esencial para el correcto uso y conservación del medicamento, ya sea en forma oral o por escrito. Asimismo se debe verificar la comprensión de la información dada. En la "Ficha de Información al Paciente" que se encuentra al final de este fascículo, se sintetizan algunas recomendaciones y advertencias. La misma puede ser entregada al paciente en esta etapa de la dispensa.

7- Detección y prevención de posibles PRM

Se debe interrogar al paciente, familiar o persona a cargo a fin de recabar información y detectar posibles PRM. Estos pueden ocurrir como consecuencia de: enfermedad no tratada, incumplimiento del tratamiento, selección inapropiada del medicamento, dosis subterapéutica del medicamento indicado, sobredosis del medicamento indicado, efectos adversos, interacciones farmacológicas.

En caso de detectar algún PRM, el farmacéutico debe tomar las medidas que crea conveniente, evaluando siempre la necesidad de la derivación al médico.

8- Acondicionamiento

Entregar el medicamento en envoltorio adecuado y seguro para su traslado y conservación.

9- Seguimiento

Instruir al paciente, familiar o cuidador que debe volver a la farmacia a: retirar nuevamente la medicación en la fecha prevista para evitar la interrupción del tratamiento, si se manifiesta algún PRM durante el tratamiento y si necesita mayor información.

Ofrecer al paciente o su familiar, el Seguimiento Farmacoterapéutico cuando corresponda.

En el marco de la AF, para monitorear la respuesta al tratamiento e identificar posibles PRM, el farmacéutico puede llevar a cabo el **Seguimiento Farmacoterapéutico**. Para ello debe contar con el consentimiento del paciente, familiar o cuidador y una participación activa por parte de ellos, debido a que es indispensable conocer los datos personales y sanitarios del paciente. El profesional debe recabar y registrar la información acerca de la historia farmacoterapéutica, los hábitos de vida del paciente, entre otros datos. Una herramienta necesaria para esta tarea es la Ficha Farmacoterapéutica.

La **Ficha Farmacoterapéutica** debe contener la siguiente información:

- *Datos personales*: edad, sexo, peso, altura, Índice de Masa Corporal (IMC), perímetro de cintura (PC), ocupación.
- *Estilo de vida*: régimen alimenticio especial; consumo de tabaco, cafeína, alcohol; actividad física.
- *Antecedentes personales*: antecedentes de enfermedades, reacciones de hipersensibilidad e intolerancias.
- *Antecedentes familiares de enfermedades*: relacionadas o no con la patología.
- *Enfermedades diagnosticadas y problemas de salud actuales*, además de la esquizofrenia.
- *Fecha de diagnóstico de la esquizofrenia*
- *Tratamiento farmacológico actual*: todos los medicamentos que se administra el paciente incluidos los de venta libre y el consumo de hierbas medicinales y suplementos dietarios. Calendario de vacunación.
- *Tratamiento farmacológico anterior* (medicamentos antipsicóticos que no resultaron efectivos).
- *Parámetros bioquímicos* para el monitoreo de la farmacoterapia. Para esta patología se recomienda contar con los resultados de: hemograma, glucemia, hemoglobina glicosilada y perfil lipídico.
- *Parámetros clínicos* para el monitoreo de la farmacoterapia. Para esta patología se reco-

mienda controlar: el peso, IMC, PC, la presión arterial y signos y síntomas de diabetes.

- *Ingresos hospitalarios y consultas a servicios de urgencia.*

Una vez realizada la Ficha Farmacoterapéutica y en base a los datos recogidos, el farmacéutico debe analizarlos y establecer las posibles relaciones entre los problemas de salud que presenta o podría presentar el paciente y los medicamentos que se administra o no, para luego intervenir a través del consejo farmacéutico, educación sanitaria, comunicación con el médico. Como parte del seguimiento, el profesional siempre debe registrar todas sus actuaciones o intervenciones.

A modo de cierre de este curso...

La esquizofrenia es una enfermedad mental crónica, con curso y evolución variables. A menudo es discapacitante, dado que tiene consecuencias devastadoras sobre varios aspectos vitales, y presenta alto riesgo de mortalidad por suicidio y otras causas. Sin embargo, hoy en día, el desarrollo de nuevos medicamentos e intervenciones psicosociales permiten que un porcentaje elevado de pacientes puedan recuperarse, llevar una "vida normal" e integrarse en la sociedad.

Los antipsicóticos son un pilar fundamental en el tratamiento de la esquizofrenia. No obstante, algunos fármacos pueden ocasionar reacciones adversas graves, como es el caso de la clozapina.

La clozapina, antipsicótico "atípico", está indicado en pacientes con esquizofrenia resistentes a otros tratamientos. A diferencia de neurolepticos clásicos posee muy baja incidencia de efectos adversos del tipo extrapiramidal pero puede ocasionar reacciones como leucopenia y agranulocitosis, con el consiguiente riesgo de infecciones. Debido a ello, la clozapina se encuentra incluida en un Programa de Farmacovigilancia Intensiva.

En este contexto, el farmacéutico puede colaborar para el logro de los objetivos del tratamiento y la mejora de la calidad de vida de los pacientes, fundamentalmente, a través de:

- la dispensación activa de clozapina y
- un rol dinámico en la Farmacovigilancia.

La actualización profesional continua brinda las herramientas para que el profesional pueda llevar adelante eficientemente estas tareas.



Recomendaciones:

- Cumpla con las indicaciones de su doctor, no use ni más ni menos que la dosis indicada ni tampoco se la administre más seguido.
- No suspenda el tratamiento sin antes consultar con su médico, ya que puede empeorar su estado y producirle efectos no deseables.
- Este medicamento se puede tomar con o sin los alimentos.

Si olvidó tomar una dosis:

- Tómela cuanto antes, salvo que falte menos de 4 horas para la próxima dosis. La siguiente dosis debe tomarla en el horario que le correspondiera.
- No se administre una dosis doble para compensar la que olvidó.
- Si ha dejado de tomar *clozapina* durante más de dos días, no inicie el tratamiento sin antes consultar a su médico.

Advertencias:

- Comuníquese a su médico o a su farmacéutico si:
 - ♦ está tomando otros medicamentos con o sin receta, incluso hierbas medicinales, y/o suplementos nutricionales.
 - ♦ es fumador, toma alcohol, y cuánto café toma al día.
- No debe amamantar si está tomando este medicamento.
- Debe realizarse análisis de sangre regularmente y acudir a todas las pruebas tal como le indique su médico.
- Este medicamento puede provocarle somnolencia, especialmente al inicio del tratamiento. Por tanto, deberá evitar conducir o manejar maquinaria.

Concurra a su médico periódicamente y si...

- tiene náuseas, vómitos y/o pérdida de apetito; estreñimiento;
- experimenta excesiva sed, sequedad de boca y orina mayor cantidad que lo habitual;
- presenta signos de resfrió, gripe, fiebre, dolor de garganta o cualquier otra afección que pueda indicar una infección;
- experimenta ritmo cardíaco irregular y rápido que persiste cuando está en reposo, y va acompañado de dificultad para respirar e inflamación de pies o piernas; en este caso acudir inmediatamente;
- planifica embarazarse o queda embarazada durante el tratamiento.

Estos consejos no suplantán las recomendaciones de su médico ni de su farmacéutico.

¿Cómo debe conservar este medicamento?

- En su envase original. En un lugar fresco y seco, al abrigo de la luz.
- Fuera del alcance de los niños.
- No utilice medicamentos después de la fecha de vencimiento indicada en la caja.

Si presenta cualquier reacción o efecto adverso que Ud. sospeche pueda ser originado por el medicamento, informe a su médico o farmacéutico.

Fecha en la cual debe renovar la prescripción:

BIBLIOGRAFIA

- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Leponex®. Información para el usuario. Disponible en: <https://sinaem4.agemed.es/consaem/especialidad.do?metodo=verFichaWordPdf&codigo=59547&formato=pdf&formulario=PROSPECTOS>
- ANMAT. Buenas Prácticas de Farmacovigilancia. Circular N° 008. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Novedades/Circular_008_Farmacovigilancia.pdf
- ANMAT. Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/sistema_fvg.asp
- ANMAT. Farmacovigilancia Intensiva - Recordatorio y Actualización. 22 de febrero de 2009. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/webanmat/Medicamentos/Recordatorio_Farmacovigilancia_Intensiva.pdf
- Bignone I. La Farmacovigilancia en la Argentina: consolidación y desafíos futuros. ANMAT. Boletín para profesionales. Vol. XVI (N° 1 y 2 unificados):1-32. Junio 2008. Disponible en: http://www.anmat.gov.ar/Publicaciones/Boletines/Profesionales/Boletin_1_y_2_unificados_junio_2008.pdf
- Fridman G. Farmacia Psiquiátrica. Atención farmacéutica en pacientes con trastornos psiquiátricos. Librería Akadia Editorial. Buenos Aires. 2008.
- Grupo de Farmacovigilancia INVIMA. Farmacovigilancia: concepto en evolución, reto para una práctica creativa. Suplemento N° 1 del Boletín de Farmacovigilancia N° 12. Marzo-Mayo 2006. Disponible en: http://www.invima.gov.co/Invima/farmacovigilancia/docs_boletines/anexobolet12.pdf
- Grupo de investigación en Atención Farmacéutica. Universidad de Granada. Actuación farmacéutica en pacientes con esquizofrenia. Disponible en: http://www.atencionfarmaceutica-ugr.es/index.php?option=com_remository&Itemid=62&func=select&id=11
- Hardman, J; Limbird, L; Molinoff P; Ruddon R; Goodman Gilman, A ed. Goodman & Gilman. Las Bases Farmacológicas de la Terapéutica. 9ª ed. Interamericana . México. 1996. pp 62
- Normas IRAM 9800-1. Farmacias Comunitarias. Buenas prácticas farmacéuticas de atención al público. 2004.

NORMAS LEGALES CONSULTADAS

- Decreto 1490/92. Salud Pública. Declárense de interés nacional las acciones dirigidas a la prevención, resguardo y atención de la salud de la población. Créase la Administración Nacional de Medicamentos, alimentos y Tecnología Médica (ANMAT). Boletín Oficial N° 27.459. Jueves 27 de agosto de 1992. Disponible en: <http://www.boletinoficial.gov.ar/DisplayPdf.aspx?s=BPBCF&f=19920827>
- Resolución 706/93. Ministerio de Salud y Acción Social. Creación del Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Boletín Oficial N° 27.736. Lunes 4 de octubre de 1993. Disponible en: <http://www.boletinoficial.gov.ar/DisplayPdf.aspx?s=BPBCF&f=19931004>

- Disposición 2552/95. ANMAT. Implementése el Programa de Farmacovigilancia Intensiva. Boletín Oficial N° 28.201. Lunes 7 de agosto de 1995. Disponible en: <http://www.boletinoficial.gov.ar/DisplayPdf.aspx?s=BPBCF&f=19950807>
- Disposición 2534/96. ANMAT. Inclúyese en el Programa de Farmacovigilancia Intensiva al principio activo Clozapina. Boletín Oficial N° 28.412. Viernes 7 de junio de 1996. Disponible en: <http://www.boletinoficial.gov.ar/DisplayPdf.aspx?s=BPBCF&f=19960607>
- Disposición 1381/98. ANMAT. Inclúyese a la sustancia Clozapina en la Lista III de Sustancias Psicotrópicas de la Ley N° 19.303. Boletín Oficial N° 28.880. Lunes 20 de abril de 1998. Disponible en: <http://www.boletinoficial.gov.ar/DisplayPdf.aspx?s=BPBCF&f=19980420>
- Disposición 3870/99. Salud Pública. Establécese que cada laboratorio elaborador y/o importador deberá designar un profesional que cumplirá funciones de enlace con la Administración a través del Departamento de Farmacovigilancia, a los efectos de intercambiar información sobre efectos adversos eventuales de los medicamentos. Boletín Oficial N° 29.199. Lunes 2 de agosto de 1999. Disponible en: <http://www.boletinoficial.gov.ar/DisplayPdf.aspx?s=BPBCF&f=19990802>
- Disposición 935/2000. Salud Pública. Apruébase el Programa Actualizado de Monitoreo para Pacientes Ambulatorios e Internados tratados con Clozapina. Boletín Oficial N° 29.336. Lunes 14 de febrero de 2000. Disponible en: <http://boletin.boletinoficial.gob.ar/DisplayPdf.aspx?s=BPBCF&f=20000214>
- Disposición 2438/2000. Salud Pública. Bases para la ampliación de la participación de la industria farmacéutica en el Sistema Nacional de Farmacovigilancia. Boletín Oficial N° 29.397. Viernes 12 de mayo de 2000. Disponible en: <http://boletin.boletinoficial.gob.ar/DisplayPdf.aspx?s=BPBCF&f=20000512>
- Disposición 5625/2000. Salud Pública. Modifícase la Disposición N° 935/2000, en relación con la acreditación de las farmacias que ingresen al Programa de Monitoreo para pacientes ambulatorios tratados con Clozapina. Boletín Oficial N° 29.493. Jueves 28 de setiembre de 2000. Disponible en: <http://boletin.boletinoficial.gob.ar/DisplayPdf.aspx?s=BPBCF&f=20000928>
- Disposición 6727/2000. Modifícase el Anexo I, Item 2.3 de la Disposición N° 935/2000, mediante la cual se aprobó el Programa Actualizado de Monitoreo para Pacientes Ambulatorios e Internados tratados con Clozapina. Boletín Oficial N° 29.537. Jueves 30 de noviembre de 2000. Disponible en: <http://boletin.boletinoficial.gob.ar/DisplayPdf.aspx?s=BPBCF&f=20001130>

Las páginas web mencionadas en esta bibliografía fueron consultadas por última vez el 27/07/2011.

EJERCICIOS DE APLICACIÓN

EJERCICIOS DE APLICACIÓN

1- Marcar Verdadero (V) o Falso (F) según corresponda. Fundamentar "todas" las respuestas.

a)- En los estudios clínicos de Fase III se ponen en evidencia los efectos adversos de alta frecuencia.

b)- La seguridad de un medicamento, una vez aprobado, no cambia con el tiempo.



c)- El desarrollo de la Farmacovigilancia es necesario en cada país o región.

d)- La oficina de Farmacia juega un rol fundamental en una de las etapas del análisis de riesgos.



2- Marcar con una cruz la/s consigna/s correcta/s.

A- En relación a la **Farmacovigilancia Intensiva**:

- Incluye a todos los medicamentos que se encuentran en el mercado.
- La notificación es obligatoria por parte del laboratorio productor.
- Los pacientes deben firmar un consentimiento informado.
- Se implementa para vigilar "todos" los efectos adversos del medicamento en cuestión.

B- En relación al Programa de Farmacovigilancia de *clozapina*:

- Incluye sólo a pacientes ambulatorios.
- Se debe adjuntar a la receta el Hemograma para ser archivado en la Farmacia.
- Para que una Farmacia y su Director Técnico estén autorizados a dispensar *clozapina*, es requisito su acreditación por el Colegio de Farmacéuticos de la jurisdicción correspondiente.
- El farmacéutico puede dispensar cualquier marca comercial de *clozapina*, independientemente de lo indicado por el médico en la receta.
- El paciente debe realizarse controles hematológicos semanales independientemente del período de tratamiento en el que se encuentre.
- La reacción adversa que se vigila en el programa de monitoreo para pacientes tratados con *clozapina* es la granulocitopenia/agranulocitosis.

3- Señalar cuál/es de los siguientes aspectos deberá tener en cuenta el farmacéutico a la hora de dispensar *clozapina*. Justificar la elección y ejemplificar.

a)- Interacciones medicamentosas.

b)- Administración conjunta del medicamento con alimentos lácteos.

c)- Consumo de alcohol y café.

d)- Signos de infección.

e)- Embarazo.

f)- Cumplimiento del tratamiento.



g)- Enfermedades concomitantes.

h)- Signos y síntomas de enfermedades metabólicas.



EVALUACIÓN FINAL DEL MÓDULO

EVALUACIÓN FINAL DEL MÓDULO

Casos de Dispensación Activa

Ud. y su Farmacia están acreditados por el Colegio de Farmacéuticos para dispensar *clozapina*.

A)- Recibe al Sr. Juan Pérez, un paciente de 39 años con esquizofrenia, y a su familiar portando la prescripción de *clozapina*.

El familiar le comenta que Juan recibió anteriormente otros tratamientos para la esquizofrenia pero que no logró controlar los síntomas.



Para realizar dispensación activa de *clozapina*:

1- *¿Qué aspectos debe tener en cuenta en relación a la receta y la selección del medicamento?*

2- *¿Qué preguntas debería realizarle al paciente y/o familiar y por qué?*



3- *¿Qué recomendaciones y advertencias haría?*

B)- Concorre a su Farmacia una paciente que se administra *clozapina* desde hace 3 meses, para que le dispense paracetamol 500 mg porque tiene fiebre. *¿Cómo actuaría en este caso y por qué?*

C)- Un paciente que concurre a su Farmacia con una prescripción de *clozapina* le comenta que últimamente ha aumentado de peso y que orina mayor volumen que lo habitual. *¿Estos problemas podrían estar relacionados con el medicamento que se está administrando el paciente, por qué? ¿Qué intervenciones haría y por qué?*

D)- Concorre a su Farmacia una mujer de 27 años y su esposo, y le entregan una prescripción de *clozapina*. La Sra. le comenta que desde que le cambiaron la medicación antipsicótica comenzó a menstruar nuevamente. Antes se administraba risperidona. *Justifique esta situación desde el punto de vista farmacológico. ¿Qué recomendación le daría en este caso?*



Una vez resueltos los ejercicios de aplicación, envíe sus respuestas al Departamento de Actualización Profesional del Colegio de Farmacéuticos, 1ª C. 9 de Julio 2967 (3000) Santa Fe.

Nombre y apellido:			Farmacia N°:
Calle:	Dpto.:	Piso:	Matrícula:
Localidad:			C.P.:
E-mail:			Tel.: