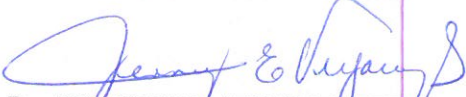


0031/CNFV/DFV/DNFD
19 de febrero de 2016

Para: **Profesionales sanitarios**



De: **MAGISTRA JENNY E. VERGARA S.**
Directora Nacional de Farmacia y Drogas



NOTA DE SEGURIDAD DE MEDICAMENTOS

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE CLOZAPINA

Clozapina es un antipsicótico atípico con un amplio rango de actividad antipsicótica. Clozapina tiene una baja afinidad por el bloqueo de los receptor D_2 , asociándose con menor frecuencia a la aparición de efectos extrapiramidales. Sin embargo, debido al riesgo de agranulocitosis, la indicación terapéutica se ha restringido a pacientes esquizofrénicos resistentes o que no toleran otros antipsicóticos¹.

EL CENTRO NACIONAL DE FARMACOVIGILANCIA DE LA DIRECCIÓN NACIONAL DE FARMACIA Y DROGAS DEL MINISTERIO DE SALUD DÁNDOLE SEGUIMIENTO A LA INFORMACIÓN DE SEGURIDAD DE LOS MEDICAMENTOS CONSIDERA PERTINENTE COMUNICARLES LA SIGUIENTE INFORMACIÓN:

El Centro de Vigilancia Farmacéutica de Egipto (EPVC) ha publicado nueve reportes de eosinofilia, hipocromía, leucocitosis y eritrocitosis en pacientes con exposición a largo plazo a clozapina en combinación con otros antipsicóticos. Este grupo de pacientes varían en edad y género. Los pacientes también presentaron inflamación crónica y dolor de garganta, recuperándose después de la administración de un antiinflamatorio¹.

La Agencia Reguladora de Medicamentos de los Estados Unidos (Food and Drug Administration, FDA) está realizando cambios a los requisitos para el monitoreo, prescripción, dispensación y recepción de clozapina, para abordar las continuas inquietudes de seguridad y el conocimiento actual sobre una condición seria de la sangre denominada neutropenia severa. La neutropenia severa es un número peligrosamente bajo de neutrófilos (células que ayudan a combatir las infecciones), lo que puede representar una amenaza para la vida².

El tratamiento con clozapina puede mejorar los síntomas de esquizofrenia en pacientes que no responden adecuadamente a los tratamientos antipsicóticos estándar. Los síntomas de esquizofrenia incluyen escuchar voces, ver cosas que no están allí y ser desconfiado o retraído. La clozapina también es efectiva para reducir el riesgo de conducta suicida repetida en pacientes con esquizofrenia o trastorno esquizoafectivo².

Existen dos partes en los cambios a los requisitos solicitados por la FDA para el tratamiento de pacientes con clozapina:

- ❖ Primero, la FDA, ha aclarado y mejorado la información de prescripción para clozapina que explica cómo realizar el monitoreo de pacientes para detectar neutropenia y manejar el tratamiento con clozapina².
- ❖ En segundo lugar, la FDA aprobó una nueva estrategia compartida de evaluación y mitigación de riesgos (REMS, por sus siglas en inglés) denominada el Programa REMS para clozapina. La información revisada del Programa REMS para la prescripción de clozapina mejorará el monitoreo y manejo de pacientes con neutropenia severa².

Se espera que el REMS compartido también reduzca la carga y posible confusión relacionada con tener registros separados para medicamentos con clozapina. Los requisitos para el monitoreo, prescripción, dispensación y recepción de todos los medicamentos con clozapina ahora están incorporados en el Programa REMS para clozapina².

El REMS compartido exige que los prescriptores, farmacias y pacientes se inscriban en un programa centralizado único. Los pacientes que actualmente se tratan con clozapina se transferirán automáticamente al Programa REMS. Con el objeto de prescribir y dispensar clozapina, se exigirá que los prescriptores y farmacias estén certificados en el Programa REMS para clozapina según un cronograma específico de transición que comenzó el 12 de octubre de 2015².

De igual manera, la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios recomienda en la ficha técnica o monografía de clozapina que:

1. Debido a los riesgos asociados con clozapina su uso está limitado a pacientes en los que el tratamiento esté indicado:

❖ **Tratamiento de la esquizofrenia resistente**

Clozapina está indicado en pacientes esquizofrénicos resistentes a tratamiento y en pacientes esquizofrénicos que presenten reacciones adversas neurológicas graves y no tratables con otros fármacos antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico³.

La resistencia al tratamiento se define como la ausencia de mejoría clínica satisfactoria a pesar de haber utilizado como mínimo dos tratamientos diferentes con antipsicóticos, incluyendo un antipsicótico atípico, a las dosis adecuadas y durante el tiempo adecuado³.

❖ **Tratamiento en el curso de la enfermedad de Parkinson**

Clozapina está también indicado en trastornos psicóticos que aparecen en el curso de la enfermedad de Parkinson, en los casos en los que haya fallado el tratamiento estándar³.

❖ Pacientes que hayan tenido inicialmente un recuento de leucocitos normal (recuento leucocitario $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{l}$), y recuento absoluto de neutrófilos $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{l}$))³

❖ Pacientes a los que se les pueda realizar regularmente recuentos leucocitarios y recuentos absolutos de neutrófilos semanalmente durante las primeras 18 semanas de tratamiento y como mínimo a intervalos de 4 semanas posteriormente. Los controles han de continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa del mismo³.

2. **Precauciones y advertencias especiales de empleo**

Agranulocitosis: Clozapina puede causar agranulocitosis. La incidencia de agranulocitosis y la tasa de mortalidad en aquellos pacientes que hayan desarrollado agranulocitosis han disminuido de forma clara desde la instauración de los recuentos leucocitarios y de los recuentos absolutos de neutrófilos³.

Las siguientes medidas de precaución son, por tanto, obligatorias y deberán realizarse de acuerdo con las recomendaciones oficiales:

❖ Antes de iniciar el tratamiento con clozapina, debe realizarse un análisis de sangre, una historia clínica completa y un examen médico. Los pacientes con antecedentes de enfermedad cardíaca o en los que se detecten hallazgos cardíacos anormales durante el examen médico deben ser remitidos a un especialista para que se le realicen otras exploraciones, entre ellas un ECG y sólo se tratará al paciente si los beneficios esperados superan claramente los riesgos. El médico que instaure el tratamiento deberá valorar el realizar un ECG antes del tratamiento³.

❖ Los médicos prescriptores deben cumplir con la totalidad de las medidas de seguridad establecidas.

❖ Antes de iniciar el tratamiento, el médico ha de asegurarse, que el paciente no ha experimentado previamente una reacción hematológica adversa a clozapina que necesitara la interrupción del tratamiento. Las prescripciones no deben realizarse para periodos superiores al intervalo entre dos análisis sanguíneos³.

❖ La interrupción inmediata del tratamiento con clozapina es obligada si el recuento leucocitario es menor de $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{l}$) o el recuento absoluto de neutrófilos es menor de $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{l}$) en cualquier momento durante el tratamiento con clozapina. Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con clozapina como resultado de alteraciones en el recuento leucocitario o en el recuento absoluto de neutrófilos no deberán ser re-expuestos a clozapina³.

❖ En cada visita debe recordarse al paciente en tratamiento con clozapina que contacte con su médico de inmediato si empieza a desarrollar cualquier tipo de infección. Debe prestarse especial atención a síntomas de tipo gripal tales como fiebre o dolor de garganta y a cualquier otra evidencia de infección que pueda ser indicativa de neutropenia. Los pacientes y sus cuidadores deberán ser informados que en caso que se produzcan estos síntomas, debe realizarse un análisis sanguíneo inmediatamente. Los prescriptores deberán mantener un registro de los resultados de los análisis sanguíneos y tomar las medidas necesarias para evitar que estos pacientes sean re-expuestos de forma inadvertida en el futuro³.

❖ Los pacientes con antecedentes de trastornos primarios de la médula ósea deberán ser tratados sólo si los beneficios superan los riesgos. Estos pacientes deben ser examinados exhaustivamente por un hematólogo antes de iniciar el tratamiento con clozapina³.

- ❖ En los pacientes que presentan recuentos leucocitarios bajos debido a neutropenia étnica benigna el tratamiento con clozapina debe iniciarse sólo si el hematólogo da su consentimiento³.
- ❖ Control del recuento leucocitario y del recuento absoluto de neutrófilos: Antes de iniciar el tratamiento con clozapina debe realizarse un recuento leucocitario y fórmula hemática diferencial, en los 10 días previos, para asegurar que solamente reciban clozapina los pacientes con recuento leucocitario normal y recuento absoluto de neutrófilos normal (recuento leucocitario $\geq 3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) y recuento absoluto de neutrófilos $\geq 2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$). Después del inicio del tratamiento con clozapina, debe realizarse y monitorizarse semanalmente el recuento leucocitario y el recuento absoluto de neutrófilos, durante las primeras 18 semanas y a continuación, al menos a intervalos de 4 semanas³.

El control debe continuar durante todo el tratamiento y durante 4 semanas tras la interrupción completa de clozapina o hasta que se haya producido la recuperación hematológica (ver "Recuento leucocitario o recuento absoluto de neutrófilos bajo"). En cada consulta debe recordarse al paciente que contacte inmediatamente con el médico que le trata si empieza a desarrollar cualquier tipo de infección, fiebre, dolor de garganta u otros síntomas similares a la gripe. Deberá realizarse inmediatamente un recuento leucocitario y una fórmula hemática diferencial si se producen signos o síntomas de infección³.

- ❖ Recuento leucocitario o recuento absoluto de neutrófilos bajo: Si durante el tratamiento con clozapina, el recuento leucocitario disminuye entre $3500/\text{mm}^3$ ($3,5 \times 10^9/\text{L}$) y $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) o el recuento absoluto de neutrófilos disminuye entre $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$) y $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$), se realizarán controles hematológicos al menos 2 veces a la semana hasta que el recuento leucocitario y el recuento absoluto de neutrófilos se normalice al menos dentro del rango de $3000-3500/\text{mm}^3$ ($3,0-3,5 \times 10^9/\text{L}$) y $1500-2000/\text{mm}^3$ ($1,5-2,0 \times 10^9/\text{L}$), respectivamente³.

Es obligada la interrupción inmediata del tratamiento con clozapina si el recuento leucocitario es inferior a $3000/\text{mm}^3$ ($3,0 \times 10^9/\text{L}$) o el recuento absoluto de neutrófilos es menor de $1500/\text{mm}^3$ ($1,5 \times 10^9/\text{L}$) durante el tratamiento. Se deberán realizar entonces diariamente recuentos leucocitarios y fórmulas hemáticas diferenciales y los pacientes deberán ser estrechamente controlados en lo que se refiere a síntomas gripales u otros síntomas que pudieran ser indicativos de infección. Se recomienda la confirmación de estos valores realizando dos recuentos hemáticos dos días consecutivos. Sin embargo, se interrumpirá el tratamiento con Leponex tras el primer recuento³.

Tras la interrupción del tratamiento con clozapina, se requiere un control hematológico hasta que se produzca la normalización de los valores hemáticos³.

Recuento hematológico		Acción requerida
Recuento leucocitario/ mm^3 (/L)	Recuento absoluto de neutrófilos/ mm^3 (/L)	
≥ 3500 ($\geq 3,5 \times 10^9$)	≥ 2000 ($\geq 2,0 \times 10^9$)	Continuar el tratamiento con clozapina.
Entre ≥ 3000 y < 3500 ($\geq 3,0 \times 10^9$ y $< 3,5 \times 10^9$)	Entre ≥ 1500 y < 2000 ($\geq 1,5 \times 10^9$ y $< 2,0 \times 10^9$)	Continuar el tratamiento con clozapina, toma de análisis bisemanal hasta que el recuento se estabilice o aumente
< 3000 ($< 3,0 \times 10^9$)	< 1500 ($< 1,5 \times 10^9$)	Interrumpir inmediatamente el tratamiento con clozapina, análisis diario hasta que se resuelva la anomalía hemática, controlar una posible infección. No re-exponer al paciente.

Si se ha suspendido el tratamiento con clozapina y se produce un descenso posterior del recuento leucocitario por debajo de $2000/\text{mm}^3$ ($2,0 \times 10^9/\text{L}$) o el recuento absoluto de neutrófilos desciende por debajo de $1000/\text{mm}^3$ ($1,0 \times 10^9/\text{L}$) el manejo de esta incidencia debe ser supervisado por un hematólogo experimentado³.

- ❖ Interrupción del tratamiento por razones hematológicas
Los pacientes a los que se les haya interrumpido el tratamiento con clozapina como resultado de alteraciones en el recuento leucocitario o en el recuento absoluto de neutrófilos no deben ser re-expuestos a clozapina³.

Los prescriptores deberán mantener un registro de los resultados y tomar las medidas necesarias para evitar que estos pacientes sean re-expuestos de forma inadvertida³.

- ❖ Interrupción del tratamiento por otras razones
A los pacientes que hayan sido tratados con clozapina durante más de 18 semanas y que hayan interrumpido el tratamiento durante más de 3 días pero menos de 4 semanas se les debe realizar un recuento leucocitario y un recuento absoluto de neutrófilos semanalmente durante 6 semanas más. Si no se producen anomalías hematológicas deben reanudarse los controles a intervalos no superiores a 4 semanas. Si el tratamiento con Leponex se ha interrumpido durante 4 semanas o más, se requiere un control semanal durante las siguientes 18 semanas de tratamiento y debe reajustarse la dosis³.

Situación en Panamá: Actualmente en la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas, se encuentran registrados seis productos farmacéuticos que contienen clozapina como principio activo (Cuadro N° 1)⁴.

Cuadro N°1. Medicamentos registrados que contienen clozapina como principio activo

Nombre comercial	Registro Sanitario	Fabricante
Clozapina 100 mg Tabletas	77418 Exp. 01/04/2016	Gutis Ltda., de Costa Rica
Clozapina 25 mg Tabletas	63977 Exp. 22/07/2016	Laboratorios Stein, S. A., de Costa Rica
Clozapina Maxihealth 100 (100 mg) Tabletas Ranuradas	83470 Exp. 30/01/2018	Aurochem Pharmaceuticals (India) PVT. LTD., de India
Clozapina 100 mg Tabletas	86998 Exp. 05/05/2019	Sanofi-Aventis de Colombia, S. A. ; Titular: Winthrop Pharmaceuticals de Colombia, S. A. de Colombia
Leponex 100 mg Tabletas	88803 Exp. 14/01/2020	Novartis Saglik Gida Ve Tarim Urunleri Sanayi Ve Ticaret A. S., de Turquía; Titular: Novartis Pharma AG de Suiza
Leponex 25 mg Tabletas	88802 Exp. 14/01/2020	Novartis Saglik Gida Ve Tarim Urunleri Sanayi Ve Ticaret A. S., de Turquía; Titular: Novartis Pharma AG de Suiza

Fuente: Base de Datos del Departamento de Registro Sanitario de Medicamentos y Otros Productos para la Salud Humana. Dirección Nacional de Farmacia y Drogas. 19/02/2016.

Acciones a ejecutar por parte de la Dirección Nacional de Farmacia y Drogas

- ❖ Solicitar a los laboratorios fabricantes de los productos que contienen clozapina como principio activo, la inclusión de esta información de seguridad en las monografías e insertos.
- ❖ Comunicar este riesgo a través de la sección de notas de seguridad de medicamentos del sitio web del Ministerio de Salud (<http://www.minsa.gob.pa/informacion-salud/alertas-y-comunicados>).

Recomendaciones para los profesionales de la salud

- ❖ **Mantener la vigilancia de los pacientes bajo tratamiento con clozapina ante el posible riesgo de aparición de neutropenia severa.**
- ❖ **Reporte las sospechas de reacciones adversas, fallas farmacéuticas y/o terapéuticas a medicamentos al Centro Nacional de Farmacovigilancia. Telefax: 512-9404 o al correo electrónico fvigilancia@minsa.gob.pa.**

Para finalizar, le agradecemos el cumplimiento de las recomendaciones emitidas en esta nota de seguridad y le solicitamos haga extensiva esta información a otros profesionales sanitarios y pacientes.

Fuentes Bibliográficas:

1. WHO Pharmaceutical Newsletter. 2015. Egyptian Pharmaceutical Vigilance Center. Vol. 6 (5): 18.
2. Food and Drug Administration (FDA), Estados Unidos [en línea] <<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm462229.htm>>[consulta 19/02/2016]
3. Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS), España [en línea]>http://www.aemps.gob.es/cima/pdfs/es/ft/59547/FT_59547.pdf>[Consulta: 19/02/2016].
4. Base de datos del Departamento de Registro Sanitario de Medicamentos y Otros Productos para la Salud Humana. Consulta: 19 de octubre de 2015.

El objetivo de esta nota informativa es difundir información sobre la seguridad de los medicamentos basados en las comunicaciones de las Agencias Reguladoras Internacionales. Esta es una traducción del texto original de carácter informativo. Cualquier incoherencia en el texto, prevalecerá el del texto en su idioma de origen.

-----última línea-----

“SISTEMA DE SALUD HUMANO, CON EQUIDAD Y CALIDAD, UN DERECHO DE TODOS”

APARTADO POSTAL 06812, PANAMA 0618, PANAMA

Teléfonos: (507) 512-9404/9162 y Facsimil: 512-9196 - Correo electrónico: fvigilancia@minsa.gob.pa