

Estrategia de trabajo a seguir en Laboratorios Liorad para la farmacovigilancia desde la industria

Working strategy to be followed in Liorad Laboratories for pharmacosurveillance since the industrial stage

MSc. Nancy Burguet Lago, MSc. Yenilen Troche Concepción

Laboratorios Liorad. La Habana, Cuba.

RESUMEN

Introducción: la farmacovigilancia es una responsabilidad que comparten los médicos, la industria farmacéutica, las autoridades sanitarias y los pacientes. En Laboratorios Liorad no estaba definida la implementación de esta actividad.

Objetivo: establecer la estrategia de trabajo a seguir por la referida institución para asumir la farmacovigilancia desde la industria.

Métodos: se trazaron las estrategias siguientes: seleccionar una persona para asumir la actividad, definir el marco regulatorio que regiría esta, establecer cómo se llevaría a cabo el flujo de la información, definir el sistema documental para obtener evidencia documentada y valorar el diseño para realizar los estudios de poscomercialización.

Resultados: se definió un especialista del área de Investigación, Desarrollo e Innovación para la actividad de farmacovigilancia; así como sus funciones de trabajo. El profesional designado recibió capacitación en farmacovigilancia orientada a la industria. Se definió como marco regulatorio las normas que rigen esta acción en Cuba. Se confeccionaron, revisaron y aprobaron los documentos para facilitar la organización y dejar constancia del trabajo realizado. Por último, como diseño fundamental para realizar los estudios de poscomercialización se definió realizar la investigación de eventos adversos raros e inesperados y la detección de aumentos en la incidencia de reacciones adversas conocidas.

Conclusiones: al término del trabajo existe una infraestructura organizativa en la empresa que permite asumir esta tarea desde la industria, lo que contribuirá a detectar precozmente manifestaciones inesperadas que pudieran alterar el balance riesgo-beneficio de los medicamentos fabricados en Liorad durante su empleo.

Palabras clave: farmacovigilancia, reacciones adversas, estrategia.

ABSTRACT

Introduction: pharmacosurveillance is a shared responsibility of the physicians, the pharmaceutical industry, the health authorities and the patients. However, Liorad Laboratories had not defined the implementation of this procedure yet.

Objective: to establish the working strategy to be followed by the institution to put pharmacosurveillance into practice at the industrial level.

Method: the outlined strategies were the selection of a person to take on responsibility for pharmacosurveillance, the definition of the regulatory framework to rule the same, setting up of the information flow, definition of the documentary system to obtain documented evidence and assessment of the design of aftermarket studies.

Results: one specialist from the research, development and innovation division was appointed to lead the pharmacosurveillance activity as well as his/her working functions were drafted. The appointed professional was trained in industry-oriented pharmacosurveillance. The regulatory framework was defined as the set of rules governing this activity at domestic level. The documents required for facilitating the organization of this activity and recording all the work done were finally drafted, reviewed and approved. Finally, it was decided that the fundamental design to carry out the aftermarket studies would be based on the research of adverse, unusual and unexpected events and the detection of rises in the incidence of known adverse reactions.

Conclusions: once the work is finished, there is an organizational infrastructure that enables the company to take on this task since the industrial phase, which will contribute to early detect unexpected events that could alter the risk-benefit balance of medicinal products manufactured at Liorad Laboratories.

Key words: pharmacosurveillance, adverse reactions, strategy.

INTRODUCCIÓN

La farmacovigilancia se encarga del monitoreo de la seguridad de los medicamentos desde su desarrollo y durante todo su ciclo de vida, realiza actividades para la detección, valoración, comprensión y prevención de los eventos adversos que pueden presentarse con el uso de los medicamentos.^{1,2}

La información recolectada en las fases previas al Registro Médico Sanitario no basta para perfilar la seguridad de los medicamentos, pues proceden de muestras homogéneas y relativamente pequeñas y una selectiva recolección de datos en un tiempo limitado y fuera de la práctica clínica habitual. La biografía de un producto se inicia con el registro y se va ampliando progresivamente; la población expuesta es lo que permite detectar eventos adversos raros no observados previamente.³

El sistema cubano de farmacovigilancia dispone de un programa para todos los profesionales y técnicos de la salud, con un único método de validación e identificación de los riesgos asociados con los medicamentos comercializados. La Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia (UNCFV) regula el sistema nacional de monitoreo de sospechas de reacciones adversas producidas por medicamentos (RAM).⁴

La actividad de farmacovigilancia desde la industria, es de suma importancia, debe asumir un nivel de responsabilidad por los productos.^{5,6} Sus principales objetivos son la identificación, la evaluación y la prevención de los riesgos cuando se usan tratamientos farmacológicos una vez ya comercializados.^{7,8} Esta actividad está orientada a tomar decisiones relacionadas con el beneficio/riesgo de los medicamentos, o incluso suspender su uso cuando esto no sea posible.⁹

Laboratorios Liorad es una organización dedicada a la producción de parenterales de pequeño volumen bajo la implementación de un sistema de calidad basado en el cumplimiento de las Buenas Prácticas de Laboratorio (BPL).¹⁰ Es titular del Registro Médico Sanitario otorgado por el Centro para el Control Estatal de Medicamentos, Equipos y Dispositivos Médicos (CECMED), de 19 productos. Estos pertenecen a diferentes grupos: anestésicos (lidocaína 2 %-epinefrina 1:50 000 y 1:80 000, mepivacaína 3 %, bupivacaína 0,5 %, ketamina 10 y 50), vitaminas (tiamina, hidroxocobalamina 100 µg y 1 000 µg), anticoagulante (heparina sódica 5 000 UI/mL), bloqueadores neuromusculares (succinilcolina 50 mg/mL, bromuro de vecuronio 4 mg y 10 mg), estimulantes cardíacos (dobutamina 250 mg líquida y liofilizada), antiulceroso (omeprazol 40 mg) y antidiabéticos (Actrapid[®] HM e Insulatard[®] HM). Liorad cuenta con licencia de comercialización, por lo que es importante que brinde información sistemática y actualizada sobre la seguridad de estos medicamentos.¹¹⁻¹³

Hasta el presente, la actividad de farmacovigilancia se realizaba de forma pasiva al recibir quejas y reclamaciones relacionadas con fallas de calidad, se procedía a la evaluación de estas, según lo establecido por procedimientos internos. La farmacovigilancia es un proceso estructurado para la monitorización y detección de RAM. Al no disponer de un sistema para realizar estos estudios a los productos inyectables se carece de monitoreo sistemático que permita conocer los efectos adversos que provocaban y por ende, no se realiza el balance riesgo-beneficio en el empleo de estos, ni se confeccionan los informes periódicos de seguridad que posibilitan actualizar la información referente a cada medicamento. Por tal motivo, el objetivo de este trabajo es establecer una estrategia a seguir por Laboratorios Liorad para asumir la farmacovigilancia de sus productos desde la industria.

MÉTODOS

Para asumir la actividad de farmacovigilancia Laboratorios Liorad, definió una estrategia de trabajo a cumplir para lograr el éxito de esta.

Evaluación del recurso humano para asumir la actividad

Para la selección del personal se tuvo en cuenta un perfil ocupacional acorde con la formación farmacéutica requerida para asumir esta actividad. Se le programó un plan de gestión del conocimiento referido a esta temática,¹⁰ con el objetivo que fuera capaz de realizar programas de monitorización de reacciones adversas y evaluación continua del balance beneficio/riesgo.¹¹

Definición del marco regulatorio

Se realizó una búsqueda de las referencias bibliográficas de las regulaciones vigentes que rigen la actividad en Cuba, emitidas por el CECMED y las Normas y Procedimientos de Farmacovigilancia dictadas por el Ministerio de Salud Pública (MINSAP).¹¹⁻¹⁴

Estrategia del flujo de la información

La industria farmacéutica, para cumplir con los objetivos de la vigilancia poscomercialización, requiere de un intercambio fluido de informaciones con las autoridades sanitarias; es por esto que como parte de la estrategia trazada el laboratorio se proyectó en establecer relaciones de trabajo con otras instituciones del Sistema Nacional de Salud.^{1,6}

Sistema documental

Debido a la importancia de un sistema que permita cumplir con las Buenas Prácticas de Documentación, para acometer la actividad de farmacovigilancia, se precisaron los Procedimientos Normalizados de Operación (PNO) en el sistema documental del laboratorio, que sirven de apoyo a esta actividad.¹⁰

Se trabajó en la búsqueda de los requerimientos establecidos por el CECMED para la elaboración de informes periódicos de seguridad (IPS), como herramienta desde la industria farmacéutica para conocer el comportamiento de los medicamentos una vez comercializados.¹²

Estrategia de diseño

Se propuso como diseño a seguir para realizar los estudios de poscomercialización, la investigación de eventos adversos raros e inesperados, la detección de aumentos en la incidencia de reacciones adversas conocidas; así como análisis cuidadoso de quejas y reclamaciones que puedan tener incidencia en la aparición de RAM y la valoración de la información obtenida de las visitas poscomercialización.^{8,9}

RESULTADOS

Para asumir la farmacovigilancia se definió un especialista frente a esta actividad (el cual pertenece al Área de Investigación, Desarrollo e Innovación); así como sus funciones de trabajo enmarcadas en:

- Monitorear la literatura médica científica publicada de manera semanal para identificar artículos que informen efectos adversos.
- Monitorear los sitios de internet para informes potenciales de reacciones adversas asociada a los productos una vez al mes.
- Evaluar los informes espontáneos de efectos adversos recibidos de la UNCFV.

- Participar de conjunto con las autoridades sanitarias en el análisis de la toma de decisiones relacionado con el beneficio/riesgo de los medicamentos fabricados en Liorad.
- Participar de conjunto con la dirección de Gestión de la Calidad en el análisis de cualquier queja y/o reclamaciones asociada a la aparición de efectos adversos y la información obtenida de las visitas poscomercialización.
- Establecer proyectos de vigilancia activa para los productos de nueva introducción, una vez ya registrados y recién incorporados al mercado.

El profesional designado recibió como parte de la gestión del conocimiento un curso de Farmacovigilancia orientada a la industria, donde se abordaron temáticas como: 1) Introducción a la Farmacovigilancia; 2) Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la industria; 3) Análisis del riesgo; 4) Información sobre medicamentos y Farmacovigilancia. ¿Dónde buscar?; 5) Gestión de Calidad. Vigilancia de Seguridad de Medicamentos en Cuba. Toda esta información permitió conocer y tener un mejor dominio de la actividad.¹⁰

Se definió como marco regulatorio por el cual se debe regir la Farmacovigilancia en Laboratorios Liorad las regulaciones, resoluciones, normas y procedimientos de Farmacovigilancia dictadas por el CECMED y el MINSAP.

CECMED:

- Regulación No.16-2006: Directrices sobre Buenas Prácticas de fabricación de productos farmacéuticos.¹⁰
- Resolución 4/07: Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización.¹¹
- Regulación No.49-2007: Requisitos para la presentación de informes periódicos de seguridad de medicamentos.¹²
- Regulación No.51-2008: Requisitos para la comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos durante la comercialización.¹³

MINSAP:

- "Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia".

Para cumplir con el intercambio fluido de informaciones con las autoridades sanitarias y las agencias reguladoras de medicamentos, se firmó un convenio de trabajo con la UNCFV, la cual constituye la fuente principal de detección de sospechas de RAM. Los profesionales que allí laboran brindan información a la industria que le posibilita obtener la acumulada en el periodo objeto de estudio solicitado por el laboratorio, para actualizar el perfil de seguridad de los medicamentos.

Se definió un listado de PNO aprobados y vigentes por el sistema documental del laboratorio, que sirven de apoyo a esta actividad.¹⁰

- PNO D.03.084.010 "Tratamiento de quejas técnicas y eventos adversos". Edición 05 vigente a partir de marzo 2008.
- PNO T.03.084.008 "Retirada del producto del mercado". Edición 02 vigente a partir de marzo 2008.
- PNO T.03.031.010 "Inspección de Postproducción". Edición 04 vigente a partir de enero 2009.

De forma adicional se identificó la no existencia de otros PNO necesarios para facilitar la actividad: uno relacionado con la actividad propia de farmacovigilancia y otro que abarca los pasos a seguir para la confección de los IPS. Se procedió a la confección, revisión y aprobación de estos por los distintos niveles establecidos; codificados como aparecen a continuación:

- PNO D.04.058.005 "Farmacovigilancia". Edición 01 vigente a partir de diciembre de 2011.
- PNO D.04.058.006 "Confección de Informes Periódicos de Seguridad (IPS)". Edición 01 vigente a partir de diciembre de 2011.

La estrategia de diseño establecida posibilitó orientar el estudio hacia la toma de decisiones en materia de seguridad de medicamentos comercializados por el laboratorio, al analizar las notificaciones de RAM recibidas en la UNCFV, desde la práctica sanitaria y clínica.⁷⁻⁹

De forma adicional, para los productos que se encuentran en el mercado por más de cinco años, se añade a la información que se suministra por la UNCFV, las notificaciones de efectos adversos que aparecen en la revisión de sitios de Internet destinados para ello. Ejemplo de sitios para consultar tenemos <http://cdfc.sld.cu/farmacovigilancia>. En el caso de los medicamentos de reciente incorporación en el mercado, de los que se desconoce el perfil de seguridad, es necesario establecer proyectos de vigilancia activa liderados por la UNCFV.^{4,5}

DISCUSIÓN

El empleo de la estrategia propuesta posibilita realizar un estudio descriptivo y retrospectivo de la farmacovigilancia al tener en cuenta las notificaciones recibidas de la UNCFV en el año 2011, las cuales se caracterizan el reporte por: grupos farmacológicos, tipo, fármacos más notificados, frecuencia, grupo de edad, severidad, causalidad y sistemas de órganos afectados de los productos que se encuentran en el mercado por más de cinco años de comercialización.^{3,9} Los resultados de este informe se presentan al Consejo Técnico de Calidad para informar el comportamiento del perfil de seguridad de los medicamentos.

La mayor incidencia en cuanto a la aparición de reacciones adversas corresponden al grupo de los anestésicos, se confirma que de los fármacos ketamina 10, hidroxocobalamina 100 y 1 000 no presentan notificaciones de RAM. Del producto tiamina se han recibido varias quejas, las que corresponden a fallas de calidad; estas no conllevan a la aparición de RAM. No obstante, se analizan las posibles causas que provocan el problema relacionado con este medicamento.

Como parte de la estrategia propuesta se solicita a la UNCFV establecer, de conjunto, un programa de vigilancia activa para los productos comercializados con un período menor de 5 años: bromuro de vecuronio 4 y 10, dobutamina-250 concentrado para solución para infusión intravenosa, ácido zoledrónico y las insulinas (Insulatard HM y Actrapid HM).

El poder contar con un profesional que asuma la actividad de farmacovigilancia con tareas definidas y un plan de capacitación aprobado de superación personal en esta temática, le permite realizar búsquedas de información referida a la aparición de efectos adversos;¹³ cumplir con los procedimientos normalizados por el sistema de calidad del laboratorio por el cual se rige esta actividad;¹⁰ realizar el monitoreo de la

seguridad de los medicamentos de conjunto con el personal médico, enfermeras y otros profesionales relacionados con la salud a modo de tener una participación activa en la vigilancia de la seguridad de los medicamentos disponibles en el mercado, al detectar precozmente manifestaciones inesperadas en la población desde su desarrollo y durante todo su ciclo de vida; así como identificar, evaluar y prevenir los riesgos cuando se usan tratamientos farmacológicos y ejecutar el balance riesgo-beneficio de la aplicación de los mismos.¹¹ En tal sentido, se debe señalar que otros autores le dan un peso muy importante al papel que juegan profesionales y técnicos de salud en cuanto a las notificaciones que se envían a la Unidad Coordinadora.²

Las regulaciones y resoluciones asumidas para llevar a cabo la actividad de farmacovigilancia corresponden a las vigentes que rigen esta actividad en el país, emitidas por el CECMED y MINSAP.¹⁰⁻¹³

El contar con un convenio de trabajo con la UNCFV, facilita obtener un resumen de toda la información acumulada en el periodo en que se solicite los reportes de efectos adversos con el objetivo de actualizar el perfil de seguridad de los medicamentos.^{5,6} Así mismo, en la literatura consultada se encontró que otros autores hacen referencia a la ventaja de poder contar con convenios con esta institución que les permite el acceso a bases de datos digitales y auditables, donde se puede encontrar la notificación espontánea de eventos adversos.⁹

Disponer de procedimientos para acometer esta actividad permite cumplir con las Buenas Prácticas de Documentación, de este modo se reduce el riesgo de error inherente a todas las comunicaciones verbales; lo que permite la trazabilidad de toda la información que garantice mostrar evidencia documentada de la actividad de farmacovigilancia realizada.¹⁰

El diseño que asume el laboratorio para realizar los estudios de poscomercialización mediante la participación en proyectos ramales de farmacovigilancia, de conjunto con la UNCFV, le permite realizar estudios observacionales en atención primaria y secundaria.⁴

La estrategia de trabajo propuesta a seguir por Laboratorios Liorad, máximo responsable de la salud de los usuarios de los medicamentos que produce, permite obtener una mejor evaluación de la seguridad de sus productos con registro sanitario y licencia de comercialización.

REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Jiménez G, Alfonso I, Ávila J. Vigilancia de la seguridad de los medicamentos. Ediciones Médicas. 2008. Disponible en: http://www.edicionesmedicas.com.ar/Actualidad/Articulos_de_interes/Farmacovigilancia
2. Debesa F, Jiménez G, Ávila J, González B, Pérez J, Fernández R. Principales resultados del sistema cubano de Farmacovigilancia en el año 2004. Rev Cubana Farm [Internet] 2005[4 May 2010]; 39(3). Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152005000300005&lng=es&nrm=iso&tlng=es

3. Jiménez G, Debesa F, González B, Ávila J, Pérez J. El Sistema Cubano de Farmacovigilancia, seis años de experiencia en la detección de efectos adversos. Rev Cubana Farm [Internet] 2006 Ene-Abr; [4 May 2010]; 40(1): [8 p.]. Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_pdf&pid=S0034-75152006000100002&lng=es&nrm=iso&tlng=es
4. Debesa F, Jiménez G, Pérez J, Avila J. La estrategia de Farmacoepidemiología en Cuba. Características y papel de la Unidad Coordinadora de Farmacovigilancia en Cuba. Bol Fármacos 2001 [4 May 2010]; 4(2). Disponible en: <http://www.boletinfarmaco.org>
5. Debesa F, Jiménez G, Bastanzuri T, Avila J, Rosell A, Portuondo C, Yera I. La Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia, principales funciones y resultados. Rev Cubana Farm. 2002; 36(Suplemento Especial No. 2): 214.
6. Debesa F, Jiménez G, Figueras A, Diogenes E, Pérez J, Avila J, Laporte JR. Spontaneous reporting of adverse drug reactions in Cuba: integrating continuous education, training and research in a network approach. Br J Clin Pharmacol. 2002; 54: 333-6.
7. Cuevas I, Jiménez G, Peña MA, Ávila J González BE. Resultado de la farmacovigilancia de vacunas producidas por el Instituto Finlay. Rev Cubana Farm [Internet] 2007 [4 May 2010]; 41(3): Disponible en: http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0034-75152007000300004&lng=en&nrm=iso&tlng=es
8. Cuevas I. La farmacovigilancia en la Industria Farmacéutica. VacciMonitor. 2007; 16(1): 23-8.
9. Cuevas I. Estrategia y resultados de la farmacovigilancia de vacunas desde el Instituto Finlay, 2009. VacciMonitor. 2010; 19(2): 30.
10. Buenas Prácticas para la fabricación de ingredientes farmacéuticos activos. Anexo No. 09. Resolución No. 03/06 y Regulación No. 16-2006. Directrices sobre Buenas Prácticas de fabricación de productos farmacéuticos. Ámbito regulador: Órgano Oficial Regulatorio [Internet] 2006 Nov; 6(Supl. Especial): 1-16. Disponible en: http://www.cecmmed.sld.cu/Docs/Pubs/AmbReg/2006/AmbReg_SENov_06.pdf
11. Resolución 4/07: Reglamento para la vigilancia de medicamentos de uso humano durante la comercialización. La Habana: CECMED; 2007.
12. Regulación No.49-2007 Requisitos para la presentación de Informes Periódicos de Seguridad de Medicamentos. La Habana: CECMED; 2007.
13. Regulación No.51-2008: Requisitos para la comunicación expedita y periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos durante la comercialización. La Habana: CECMED; 2008.

14. Cuba, Ministerio de Salud Pública, Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología. Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia. Unidad Coordinadora Nacional de Farmacovigilancia. La Habana: CECMED; 2008.

Recibido: 4 de marzo de 2013.

Aprobado: 6 de mayo de 2013.

Nancy Burguet Lago. Laboratorios Liorad. Ave. 27 A No. 26402 ^e/ 264 y 268. San Agustín, La Lisa. La Habana, Cuba. Correo electrónico: nburguet@liorad.quimefa.cu