

AMBITO REGULADOR

ÓRGANO OFICIAL REGULATORIO
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

EDICIÓN ORDINARIA, LA HABANA,

20/09/07 AÑO VII

NÚMERO 00-57

SUSCRIPCIÓN: ambitor@cecmecmed.sld.cu

ISSN 1684-1832

INFORMACIÓN A LOS LECTORES: En esta edición de nuestro Boletín publicamos la siguiente información:

Resolución No. 26/2007. Regulación No. 45/2007 Requerimientos para la Notificación y el Reporte de Eventos Adversos Graves e Inesperados en los Ensayos Clínicos. Resolución No. 69/2007.

REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA
CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED

RESOLUCIÓN No. 26 /07

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 73, de fecha 21 de abril de 1989, se creó el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 152 de fecha 29 de diciembre de 1999, el que suscribe fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud y Director en funciones del CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 120 de fecha 12 de Agosto de 1994 se establecen las funciones y atribuciones del CECMED, entre las que se encuentran, otorgar certificados, licencias, autorizaciones, otros documentos resultantes de la actividad rectora del Centro.

POR CUANTO Por Resolución Ministerial No 166 del Director del CECMED, del 4 de Octubre del 2000, se aprobó la Regulación No. 21/2000 "Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos".

POR CUANTO: Para garantizar un monitoreo activo que nos permita obtener mayor información y un mejor análisis y control de los eventos adversos que se presentan durante la ejecución de los ensayos clínicos en Fase I, II, y III, es necesario establecer los requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos autorizados.

POR TANTO: En uso de las facultades que me están conferidas:

RESUELVO:

PRIMERO: Aprobar y poner en vigor la Regulación No. 45-2007 "Requerimientos para la notificación y el reporte de eventos adversos graves e inesperados en los ensayos clínicos", que se anexa a la presente Resolución.

SEGUNDO: El CECMED queda encargado del cumplimiento de lo dispuesto en la presente regulación y al propio tiempo facultado para dictar las instrucciones y disposiciones complementarias necesarias para ello, así como para aprobar su periódica actualización en correspondencia con los avances y el desarrollo científico y de la reglamentación sanitaria nacional e internacional.

NOTIFIQUESE, a los Centros de Investigación-Producción de la Industria Biofarmacéutica, CIGB, CIM, Instituto Finlay, CQF, BIOCEN, CDF, CENCEC, CENATOX, CIDEM, CENTIS, CIC, CPN (Laboratorios Dalmer), Laboratorio de Biomoduladores, a todos los Hospitales del país donde se ejecutan los Ensayos Clínicos y a cualquier otra de las entidades que participan en la planificación y ejecución de los ensayos clínicos Fase I, II y III.

COMUNIQUESE, a cuanta persona natural y jurídica corresponda conocer de la presente Resolución.

PUBLÍQUESE, en el Ámbito Regulatorio, órgano oficial del CECMED para su general conocimiento.

ARCHÍVESE, en el Protocolo de Resoluciones de la Asesoría Jurídica del CECMED.

DADA en Ciudad de La Habana, a los 26 días del mes de Abril del 2007.

"Año 49 de la Revolución"

DR. RAFAEL PÉREZ CRISTÍA
Director

CONTENIDO

1	Generalidades	2
2	Definiciones	2
3	Sobre la clasificación de los eventos adversos	5
4	Para establecer la relación de causalidad	6
5	Sobre la notificación de los eventos adversos.	6
6	Para el reporte de los eventos adversos	7
7	Otras consideraciones	8
8	Bibliografía	9
9	Anexos	10

Anexo. No 1	Modelo de Reporte de eventos adversos graves e inesperados.	11
--------------------	---	----

Anexo. No 2	Instructivo para el llenado del modelo del Reporte de eventos adversos graves e inesperados	17
--------------------	---	----

GENERALIDADES

La Resolución Ministerial No. 178 de Octubre de 1991 dispone que, a los efectos de garantizar la seguridad, protección, derechos y beneficios de los sujetos (voluntarios sanos y pacientes) que intervienen en los ensayos clínicos en Cuba, el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED) es la autoridad competente encargada de autorizar la realización de este tipo de estudios.

El CECMED se encarga además de regular, controlar y comprobar lo referente al cumplimiento de las BPC en los ensayos clínicos que se planifican y ejecutan en el país durante el proceso de desarrollo clínico de los productos en investigación y de productos registrados que evalúan nuevas indicaciones, cambios posológicos, diferentes vías de administración u otros tipos de estudios.

En la Regulación 21-2000 Requisitos para la Solicitud de Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos en Cuba vigente, se anexa la Guía para la Confección del Protocolo de Ensayos Clínicos, en la que se incluyen los aspectos relacionados con la aparición de eventos adversos que pueden presentarse y métodos para registrarlos (ej. clasificación, según intensidad y relación de causalidad), la conducta a seguir frente a los mismos y los datos para incluir en el Reporte.

El número, complejidad y desarrollo de los estudios clínicos en la actualidad, exige el establecimiento de los requerimientos para el control por la Autoridad Reguladora de Medicamentos (ARM) de los eventos adversos que se presentan durante la ejecución de los ensayos clínicos (Fase I, II, y III). Con este documento se busca impulsar el monitoreo activo que nos permita obtener mayor información y en consecuencia, un mejor análisis y control de estos, para poder tomar las acciones necesarias y de esta forma contribuir a regular, controlar y

comprobar el cumplimiento de las BPC en los ensayos clínicos que se ejecutan en el país

Esta regulación tiene como objetivo establecer los aspectos fundamentales a tener en cuenta para realizar la clasificación de las categorías que se utilizarán para reportar la intensidad y relación de causalidad de los eventos adversos que ocurren en el transcurso de la realización de los ensayos clínicos, además, describe la información que debe contener la documentación que se presenta, tanto para la notificación, como para el reporte de los mismos.

Este documento va dirigido a todos los profesionales que participan de una forma u otra en la ejecución de los ensayos clínicos. Se anexa el modelo que se requiere para el llenado del Reporte de Eventos Adversos y su instructivo.

2. DEFINICIONES

A los efectos de esta Regulación se entenderá por:

Causalidad: Relación causa-efecto asociada a un evento luego de la administración de un medicamento. Combina criterios cronológicos con manifestaciones clínicas y puede ser remota, posible, probable o muy probable.

Ensayo Clínico: Cualquier investigación en seres humanos dirigida a descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación, y/o a identificar cualquier reacción adversa al producto en investigación, y/o a estudiar los parámetros farmacocinéticos de un producto en investigación con el objeto de determinar su seguridad y/o eficacia. Los términos ensayo clínico y estudio clínico son sinónimos.

Ensayo Clínico Fase I: Estudios que incluyen la administración inicial de una nueva droga en investigación a los seres humanos. Se identifican plenamente como estudios de farmacología humana, aunque pueden ser realizados en otros momentos de la secuencia de investigación clínica del producto. Entre los aspectos que se involucran en el desarrollo de estos estudios se encuentran: estimación de la seguridad y tolerabilidad; determinación de parámetros fármaco-cinéticos; valoración de parámetros farmacodinámicos (efectos farmacológicos) y tempranas evidencias de actividad terapéutica. Pueden ser llevados a cabo en voluntarios sanos o pacientes.

Ensayo Clínico Fase II: Son estudios en los que su objetivo primario es explorar el efecto terapéutico del producto en investigación en los pacientes. Tienen diseños muy variados que generalmente son aleatorizados y controlados. Objetivos importantes lo constituyen la determinación de las dosis y régimen posológico para la Fase III y la evaluación de la eficacia y seguridad para una indicación terapéutica específica. Se incorporan en esta fase los estudios para evaluar el uso de medicación concomitante, efecto en poblaciones especiales y otros. Se llevan a cabo en pacientes con criterios de selección bien definidos y bajo un estricto monitoreo.

Ensayo Clínico Fase III: Son estudios en los que su objetivo principal es confirmar la eficacia terapéutica del producto en

investigación en pacientes. Son diseñados para confirmar las evidencias de seguridad y eficacia acumuladas en la Fase II para la indicación propuesta y la población receptora. Se trata de estudios bien controlados con la intención de proveer la información adecuada para obtener el Registro para la comercialización. Estos ensayos pueden utilizarse para evaluar relación dosis respuesta, explorar el uso del producto en extensas poblaciones, en diferentes estadios de la enfermedad, o en combinación con otras drogas, así como para la administración por largos períodos, entre otros.

Evento Adverso: Cualquier acontecimiento médico desfavorable que se presenta en un paciente o sujeto de investigación clínica al que se administra un producto farmacéutico, y que no tiene necesariamente una relación causal con este tratamiento. Un acontecimiento o evento adverso puede ser, por tanto, cualquier signo desfavorable e inesperado (incluyendo un hallazgo de laboratorio anormal), síntoma o enfermedad temporalmente asociada con el uso de un producto en investigación, esté o no relacionado con este.

Evento Adverso Grave (Serio): Cualquier acontecimiento médico desfavorable que a cualquier dosis:
Produce la muerte del paciente,
Amenaza la vida del paciente,
Requiere hospitalización o prolonga una hospitalización existente,
Produce una incapacidad, invalidez significativa o persistente,

Produce un defecto de nacimiento o una anomalía congénita. Además, se consideran graves: Los acontecimientos médicos importantes que requieran tratamiento intensivo y emergente por ejemplo bronco espasmo alérgico en el domicilio, discrasias sanguíneas, convulsiones que no motiven la hospitalización y el desarrollo de drogodependencia o el abuso de drogas.

Investigador: Persona responsable de la realización de un ensayo clínico en el lugar del ensayo. Si el ensayo lo realiza un equipo de personas, el investigador es el responsable del equipo y puede ser denominado Investigador Principal.

Monitor: Persona designada por el promotor o Centro Coordinador para que se encargue de realizar el acto de vigilancia del progreso de un ensayo clínico y de asegurar que el mismo es ejecutado, registrado e informado de acuerdo con el protocolo, los Procedimientos Normalizados de Trabajo (PNT, PNO), las Buenas Prácticas Clínicas y los requisitos reguladores pertinentes. El monitor deberá estar calificado y poseer la suficiente experiencia que le permita una supervisión adecuada.

Monitoreo: Es el acto de vigilar el proceso de un estudio clínico y asegurarse de que éste sea conducido, registrado y reportado de acuerdo con el protocolo, Procedimientos Estándar de Operación (PEOs), las Buenas Prácticas Clínicas (BPC) y los requerimientos regulatorios aplicables

Notificación: Acción y efecto de informar, dar aviso, hacer saber de forma inmediata y rápida los eventos adversos procedentes de una investigación clínica.

Producto en Investigación o estudio: Forma farmacéutica de un ingrediente activo o placebo, utilizada como referencia en un

ensayo clínico, incluyendo un producto registrado, cuando es usado o presentado (formulado o envasado) de una forma diferente a la autorizada, o cuando es usado para una indicación no aprobada, o cuando es utilizado para obtener información adicional de un uso establecido.

Promotor: Individuo, compañía, institución u organización que tiene la responsabilidad del inicio, dirección y/o financiamiento de un ensayo clínico.

Reacción adversa: Todas las respuestas nocivas e involuntarias a un producto en investigación, a cualquier dosis, se considerarán reacciones adversas al producto en investigación, durante la experimentación clínica, previa a la aprobación de un nuevo producto o nueva aplicación del mismo, particularmente cuando las dosis terapéuticas no estén establecidas.

La reacción adversa al fármaco se considerará cuando entre un producto y el evento adverso existe una posibilidad razonable de relación causal, o que no se pueda descartar una relación entre ambos.

Respecto a productos comercializados: una respuesta a un medicamento que es nocivo e involuntario y que se produce a dosis normalmente usadas en el hombre para profilaxis, diagnóstico o terapia de enfermedades para la modificación de la función fisiológica.

Reacción adversa inesperada: Reacción adversa de una naturaleza o gravedad inconsistente con la información disponible sobre el producto (Manual del Investigador para un producto no aprobado o prospecto /ficha técnica de las características de un producto aprobado).

Registros: Todo tipo de documento en cualquier soporte (incluyendo, aunque no limitado a ello, registros escritos, electrónicos magnéticos y ópticos, escáner, rayos x, electrocardiogramas) donde se registren los métodos y resultados de un ensayo, los factores que le afectan y las acciones realizadas.

Reporte de Eventos Adversos: Reporte que entrega el promotor a la ARM de los eventos adversos, procedente de la de investigación clínica en curso, el cual no tiene que realizarse de forma inmediata y donde debe existir relación de causalidad.

Sitio del Ensayo o Sitio de Investigación: Lugar donde se realizan las actividades relacionadas con el ensayo.

Sujeto: Ser humano (voluntario sano o enfermo) que participa en la ejecución de un ensayo clínico.

3. SOBRE LA CLASIFICACION DE LOS EVENTOS ADVERSOS

Existen diversas formas para clasificar los eventos adversos, las cuales deben ser definidas en los protocolos de investigación. Según su consecuencia, se clasifican en graves (serios) y no graves (no serios); según el conocimiento anterior en esperados e inesperados y según su intensidad en leves, moderados y severos.

Leves: Evento adverso que el sujeto tolera bien, causa mínimas molestias y no interfiere con las actividades cotidianas.

Moderados: Evento adverso que es lo suficientemente molesto como para interferir las actividades cotidianas.

Severos: Evento adverso que impide las actividades cotidianas

Al respecto no existe una clara diferencia entre los términos “grave (serio)” y “severo”, que no son sinónimos. El término “severo” describe la intensidad de un evento específico; por ejemplo, el Infarto del Miocardio que es un evento adverso grave (serio) puede ser leve, moderado o severo; sin embargo, un evento de menor significación clínica, como la cefalea, pudiera ser severa.

4. PARA ESTABLECER LA RELACION DE CAUSALIDAD

Actualmente existen diversos criterios estándares aceptados internacionalmente para definir la relación de causalidad; es importante identificar en los protocolos de investigación que algoritmo utilizar para especificar las categorías causales.

Se ejemplifica con la clasificación utilizada por la OMS para establecer las categorías de causalidad:

Muy probable / seguro; Evento clínico con una relación temporal creíble con el medicamento y que no se puede explicar por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

Probable; Evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento y que es improbable que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

Posible; Evento clínico con una relación temporal razonable con el medicamento, pero que también podría ser explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

Improbable; Evento clínico con una relación temporal que hace improbable una relación con el medicamento y que podría ser creíble que sea explicado por enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

No relacionado; Evento clínico con una relación temporal con el medicamento que es incompatible con una asociación causal y que puede ser explicado por una enfermedad concomitante u otros medicamentos o productos.

No evaluable /no clasificable; Evento clínico con información insuficiente para evaluarle

5. SOBRE LA NOTIFICACION DE LOS EVENTOS ADVERSOS.

5.1 Constará de 2 etapas: la notificación inmediata de todos los eventos adversos graves y el reporte de los eventos adversos graves e inesperados, los cuales serán independientes uno del otro.

5.2 Serán objetos de Notificación todos los eventos adversos graves (serios) que se presenten en los Ensayos Clínicos autorizados por el CECMED, en las fases I, II, III.

5.3 La Notificación se hará al CECMED en las primeras 72 horas de conocido por el Promotor el evento adverso grave (serio) e inesperado y será de carácter obligatorio.

5.4 La Notificación es responsabilidad del investigador al promotor y del promotor a la ARM. Esta se realizará por cualquier vía posible, teléfono, correo electrónico, fax, personal y otras.

5.5 La notificación se presentará directamente al Departamento de Secretaría del CECMED.

5.6 En todos los casos la notificación debe incluir:

- Datos generales del paciente (iniciales, edad).
- Producto en Investigación.
- Sitio de Investigación.
- Investigador.
- Promotor.
- Evento adverso (fecha de ocurrido, breve descripción y acción inmediata)
- Datos del que notifica (nombre y apellidos, cargo, dirección, teléfono)

6 PARA EL REPORTE DE LOS EVENTOS ADVERSOS

6.1 Serán objeto de reporte, todos los eventos adversos graves (serios) e inesperados con relación de causalidad con el producto en investigación que se presenten en el transcurso de los Ensayos Clínicos autorizados por el CECMED en las fases I, II, III.

6.2 El modelo del Reporte de eventos adversos graves (serios) e inesperados con relación de causalidad y la documentación anexa referente al evento adverso presentado debe ser entregado al CECMED, cuanto antes y nunca después de 7 días calendario si el evento adverso es fatal o compromete la vida del sujeto, de no ser así, el tiempo de reporte será de 15 días.

6.3 El modelo de Reporte debe ser llenado por el Investigador responsable o Investigador Principal y su entrega al CECMED será responsabilidad del promotor. Esta se realizará al Departamento de Secretaría con formato impreso y 2 copias.

6.4 Si en la fecha propuesta para la entrega del Reporte, no se ha concluido la investigación del evento adverso, se entregará al CECMED un reporte inicial con los datos obtenidos hasta el momento y se completará la información con un Reporte adicional, el cual no debe exceder su entrega a los 30 días del reporte inicial.

6.5 El Reporte se entregará en el modelo creado al efecto que aparece como anexo en esta Regulación (anexo 1) y su llenado debe corresponderse con lo que se establece en el instructivo adjunto (anexo 2).

6.6 La información que debe contener EL REPORTE DE LOS EVENTOS

- **Datos generales del estudio** (Nombre, código, fase, sitio de investigación, nombres y apellidos del investigador)
- **Información general del producto** (producto en investigación, lote (s), fortaleza, dosis, vía(s) de administración.)
- **Datos generales del sujeto** (iniciales, edad, sexo, color de la piel, No. de inclusión, fecha de inicio del tratamiento).
- **Datos sobre el Evento Adverso objeto de reporte.** En todos los casos se describirá:

- a. Tipo de evento adverso y características. Se realizará la descripción del evento adverso reportado, intensidad, seriedad, tiempo de aparición después de la administración del producto, conducta a seguir, si cedió, solo o fue necesario la administración de medicación concomitante, referir cuál, si hubo que suspender el producto en investigación y si requirió hospitalización (qué tiempo, tratamiento administrado, y otras).
- b. Relación de causalidad y análisis de la misma.
- c. Consecuencias que se producen (recuperación, mejoría, persistencia, secuelas, muerte)

- **Datos relacionados con el Reporte** (día, fecha y hora del reporte al promotor, día, fecha y hora del reporte al CECMED, nombre y apellidos y cargo de la persona que reporta).

7 OTRAS CONSIDERACIONES

- 7.1 El CECMED como autoridad reguladora nacional puede orientar e indicar las investigaciones a los eventos adversos reportados en dependencia del/los tipos de eventos presentados, magnitud, producto en investigación, población diana que abarque el estudio.
- 7.2 Teniendo en consideración los resultados de la investigación que se realice, el CECMED, podrá cancelar o detenerse los estudios en curso.
- 7.3 El CECMED como Autoridad Reguladora podrá solicitar información complementaria para el caso que considere necesario.

8 BIBLIOGRAFÍA

1. Regulación No. 21-2000. Requisitos para la Autorización y Modificación de Ensayos Clínicos. La Habana, Cuba. CECMED; 2000.

2. Buenas Prácticas Clínicas en Cuba. La Habana: El Centro; 2000. CECMED (Cuba).
3. Frequency of adverse drug reactions. Guidelines for Preparing Core Clinical Safety Information on Drugs. Report from CIOMS Working Group III, Geneva 1995. Chapter 5, Good Safety Information Practices.
4. Guidance for Industry. Postmarketing Safety Reporting for Human Drug and Biological Products Including Vaccines. CBER. CDER. FDA. March 2001.
5. Global Programme for vaccines and immunization. Expanded programme on immunization: Surveillance of adverse events. WHO. Geneva 1997
6. Spilker, B. Guide to clinical trials. Raven Press, New York 1991.
7. Safety Reporting Requirements: Proposed Rule Victor F. C. Raczkowski, M.D., M.S. Director, Office of Drug Safety. FDA
8. Side Effect - Adverse Reaction - as adopted by National Centres participating in the WHO International Drug Monitoring Programme, September 1991. British Medical Journal 304: 465, 22 February 1992.
9. ICH Harmonised Tripartite Guideline. Clinical Safety Data Management.: Definitions and Standards for Expedited Reporting. E2A. Recommended for Adoption at Step 4 of the ICH Process on 27 October 1994 by the ICH Steering Committee.
10. ICH. Guidance for Industry. E2BM Data Elements for Transmission Of Individual Case Safety Reports. CDER. CBER.. April 2002
11. Center for Drug Evaluation and Research Food and Drug Administration June 19, 2003
12. CFR Sec. 310.305 marketed prescription drugs for human use without approved new drug applications. .FDA
13. CFR Sec. Sec.312.32 IND safety reports. .FDA
14. WHO. Immunization Safety Surveillance. Guidelines for managers of immunizations programmes on reporting and investigating adverse events following immunization. 1999

9. ANEXOS

Anexo. No 1 Modelo del Reporte de eventos adversos graves inesperados.

Anexo. No 2 Instructivo para el llenado del modelo del Reporte de eventos adversos graves inesperados.

Código del Protocolo 	Código de identificación del sujeto 	Fecha de reporte al CECMED día mes año
---	--	---

REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES (SERIOS) INESPERADOS

☐ (1) Informe inicial
 ☐ (2) Información adicional

Título de la Investigación: _____ (A)

Fase de la Investigación: ☐ I ☐ II ☐ III

Promotor: _____

Sitio de la Investigación: _____

Nombre del Producto en Investigación: _____

Dosis: _____

Presentación: _____

Vías de Administración: _____

Nombre del Investigador: _____

◆ **Criterios específico para considerar grave este evento adverso** *(marque todo lo que proceda)* (B)

1	☐ Provoca la muerte → ¿Autopsia? ☐ No ☐ Sí → cuando lo reciba envíe el informe de la autopsia
2	☐ Pone en peligro la vida
3	☐ Produce una discapacidad o incapacidad persistente
4	☐ Requiere la hospitalización del paciente Fecha de ingreso: día mes año Fecha de alta: día mes año
5	☐ Prolonga la estancia hospitalaria Fecha de alta: día mes año
6	☐ Anomalía congénita o defecto de nacimiento en la descendencia de un sujeto del estudio
7	☐ Acontecimiento médico importante: -especifique _____
8	☐ Otros -especifique _____

Nombre completo de la persona que reporta con letra de molde: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____ **Profesión:** _____ **Firma:** _____ **Fecha:** día mes año

Versión 1.0

Código del Protocolo	Código de identificación del sujeto	EAGI (continuación)

(11)

Información sobre el producto en estudio

Producto	Lote	Dosis	Frecuencia	Vía	Fecha y hora de Administración

Terminó tratamiento: ☐ Sí ☐ No

Indicación:

(12)

Fármacos y vacunas concomitantes que pueden haber contribuido a este EAGI

Producto	Presentación	Lote	Dosis	Frecuencia	Vía	Fecha y hora de Administración

(13)

Enfermedades intercurrentes y antecedentes médicos de interés que pueden haber contribuido a este EAGI
(incluidas las alergias)

	¿Persiste?	No ☐ Sí ☐
	¿Persiste?	No ☐ Sí ☐
	¿Persiste?	No ☐ Sí ☐
	¿Persiste?	No ☐ Sí ☐
	¿Persiste?	No ☐ Sí ☐
	¿Persiste?	No ☐ Sí ☐
	¿Persiste?	No ☐ Sí ☐

Nombre completo de la persona que reporta con letra de molde: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____ Profesión: _____ Firma: _____ Fecha: día mes año

Código del Protocolo	Código de identificación del sujeto	EAGI (continuación)

Fármaco(s) utilizados para tratar este EAGI (14)				
Fármaco	Dosis	Frecuencia	Vía	Fecha y hora de Administración

Tratamiento quirúrgico a este EAGI: ☐ Sí ☐ No (15)

(especifique)

Descripción *(describa completamente el EAGI, incluyendo los hallazgos diagnósticos de interés, los datos de laboratorio y la evolución de los acontecimientos, etc. Escríbalo con claridad y en letra de molde..)* (16)

Nombre completo de la persona que reporta con letra de molde: _____

Dirección: _____

Teléfono: _____ Profesión: _____ Firma: _____ Fecha: día mes año

Código del Protocolo	Código de identificación del sujeto	
		EAGI (continuación)

(continuación. Escribalo con claridad y en letra de molde.)

Fecha de reporte al promotor: día mes año

Hora: Hora min

Nombre del investigador con letra de molde: _____

Firma del investigador: _____

Fecha: día mes año

ANEXO. No. 2
INSTRUCTIVO PARA EL LLENADO DEL MODELO DEL REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS GRAVES E INESPERADOS.

INSTRUCCIONES GENERALES PARA REPORTAR UN EVENTO ADVERSO GRAVE (SERIO) INESPERADO (EAGI)

Se debe enviar el Reporte del EAGI al CECMED cuanto antes, y nunca después de 7 días calendario si el evento adverso es fatal o compromete la vida del sujeto, de no ser así, el tiempo de reporte será de 15 días.

Escriba con claridad en **MAYÚSCULAS Y EN LETRA DE MOLDE** empleando una pluma o un bolígrafo y escriba con firmeza para que se pueda leer bien. Ponga el código de identificación del sujeto en todas las páginas y responda a todas las preguntas.

Con respecto a las **INICIALES** de cada sujeto, ponga las dos primeras letras del nombre y la primera letra de cada apellido, en caso de nombre compuesto, las iniciales del segundo nombre no se recogen ej: Maria del Carmen Rodriguez del Lago las iniciales serían : MA como iniciales del nombre R (inicial del primer apellido) L (inicial del segundo apellido).

ABREVIATURAS: no se deben utilizar abreviaturas para las enfermedades médicas, los acontecimientos clínicos o los nombres de los medicamentos. Pueden abreviarse las unidades y las vías de administración de la medicación.

IMPORTANTE: los errores deben tacharse con una sola línea y hay que poner la corrección tan cerca del original como sea posible. El investigador o el personal autorizado deben escribir las correcciones con letra de molde, añadiendo sus iniciales y la fecha.

Fecha: Se escribe la fecha escribiendo el mes con las tres primeras letras del mismo en mayúscula: ej ENE, FEB, MAR, ABR, etc

FECHA Ejemplo: [01] [ENE] [2000] = 1 de enero de 2000

HORA Ejemplo: [15] : [30] = 15.30 horas Salvo que se indique lo contrario, utilice el reloj de 24 horas:
horas min

Si el EAGI persiste en el momento del reporte, deje en blanco el apartado "desenlace" y complete el resto de los datos.

Firme y feche todas las páginas.

INTENSIDAD DE LOS EVENTOS INESPERADOS

- 1 : Leve: evento adverso que el sujeto tolera bien, causa mínimas molestias y no interfiere en las actividades cotidianas.
- 2 : Moderado: evento adverso que es suficientemente molesto para interferir en las actividades cotidianas.
- 3 : Severo: evento adverso que impide las actividades cotidianas.

(En adultos y adolescentes, un evento adverso de este tipo impediría, por ejemplo, ir al trabajo o al colegio y necesitaría la administración de un tratamiento corrector)

Algoritmo para establecer la relación de causalidad entre un fármaco y un acontecimiento adverso

**REPUBLICA DE CUBA
MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL DE LA
CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS
CECMED**

RESOLUCION No. 69 / 07

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No. 73 de fecha 21 de abril de 1989, se creó el Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos, en lo adelante CECMED.

POR CUANTO: Por Resolución Ministerial No.152 de fecha 29 de Diciembre de 1999, quien resuelve, fue designado como Director del Buró Regulatorio para la Protección de la Salud Pública y Director del Centro para el Control Estatal de la Calidad de los Medicamentos (CECMED), con las funciones y atribuciones inherente al mismo a tenor de lo que establece la Resolución Ministerial No. 120, de fecha 12 de agosto de 1994.

POR CUANTO: Por resolución No. 40, de fecha de 29 de septiembre del 2000, dictada por el que resuelve, se creó el Sistema de Vigilancia Postcomercialización, para dar cumplimiento al objetivo formulado en la Política Farmacéutica Nacional, que establece que la Autoridad Reguladora de Medicamentos debe "Participar activamente en las actividades relacionadas con el sistema de vigilancia postcomercialización y de las reacciones adversas y otros efectos nocivos a la salud provocadas por los medicamentos y diagnosticadores comercializados".

POR CUANTO: Por resolución Ministerial No. 169, de fecha 4 de octubre del 2000, se pone en vigor el Reglamento para el Registro Sanitario de Medicamentos de Uso Humano, donde se determinan las medidas a imponer en caso de incumplimiento de las especificaciones de calidad de los medicamentos.

POR CUANTO: El CECMED ha recibido el Plan de Aviso No. 55/07 emitido por QUIMEFA el 5 de septiembre de 2007, correspondiente a la retención inmediata a solicitud voluntaria del Titular, del lote 07018 de la especialidad farmacéutica PIRIDOXINA 25, inyección, cuyo fabricante es Empresa Laboratorio Farmacéutico "Juan R. Franco"; por sospechas de incumplimiento de especificaciones de calidad: mezcla de productos.

POR CUANTO: Según consta en el expediente de investigación QC 24/07 de Vigilancia Postcomercialización la investigación realizada concluyó que el lote 07018 no cumple las especificaciones de calidad por haberse confirmado una mezcla de productos, por lo que el uso del lote constituye un riesgo para la salud de la población.

POR TANTO: En el ejercicio de las facultades que me están conferidas,

RESUELVO:

PRIMERO: Aplicar como Medida Sanitaria de Seguridad la retirada y destrucción de todas las existencias en la red de distribución del lote 07018 de la especialidad farmacéutica PIRIDOXINA 25, inyección, cuyo fabricante es Empresa Laboratorio Farmacéutico "Juan R. Franco".

SEGUNDO: La Empresa Laboratorio Farmacéutico "Juan R. Franco", EMCOMED y la Dirección Nacional de Farmacia y Óptica quedan encargados de dar cumplimiento a la medida establecida en la presente resolución conforme a las regulaciones vigentes.

TERCERO: EMCOMED enviará al CECMED las evidencias de la efectividad de la retirada y la destrucción conforme a las disposiciones vigentes.

NOTIFÍQUESE al fabricante, al Director del Grupo Empresarial QUIMEFA, al Director General de EMCOMED, al Director Nacional de Farmacia y Óptica.

COMUNÍQUESE a los Viceministros a cargo de las Áreas de Logística y de Asistencia Médica, al Director del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología, a los Jefes de Servicios Médicos de las FAR y el MININT.

PUBLÍQUESE en el Ámbito Regulatorio, órgano de difusión oficial del CECMED.

ARCHÍVESE el original en el protocolo de resoluciones de Asesoría Jurídica del CECMED.

DADA en la Ciudad de la Habana a los 28 días del mes de septiembre del 2007.

Dr. RAFAEL B. PÉREZ CRISTIÁ
Director

Comité Editorial

DrC. Rafael Pérez Cristiá

Dr. Jesús Saíz Sánchez

MSc. Lisette Pérez Ojeda

Lic. Herminia Díaz Terry

Teléfono: 271 4023, 271 8767

e-mail: cecmmed@cecmmed.sld.cu

Centro para el Control Estatal de la
Calidad de los Medicamentos.

CECMED