

**REPÚBLICA DE CUBA**

**MINISTERIO DE SALUD PÚBLICA**

**CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL  
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS**

**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**

Contenido:

Página:

1.	GENERALIDADES.....	3
2.	DEFINICIONES.....	3
3.	INFORMACIONES GENERALES.....	5
4.	COMUNICACIÓN EXPEDITA .....	5
5.	COMUNICACIÓN PERIÓDICA .....	6
6.	BIBLIOGRAFÍA .....	8
7.	ANEXOS .....	9
	Anexo 1- Modelo de presentación de comunicación expedita y periódica .....	10
	Anexo 2 - Ejemplo de datos relevantes a incluir en las comunicaciones expeditas de reacciones/eventos adversos, intoxicaciones a medicamentos, incluyendo vacunas.....	11
	Anexo 3 - Ejemplo de datos relevantes a incluir en las comunicaciones expeditas de defectos de calidad y sospecha de actividad fraudulenta medicamentos, incluyendo vacunas .....	13

## GENERALIDADES

Con el objetivo de disponer de una información real de la seguridad de los medicamentos comercializados, es importante realizar una vigilancia estrecha de los medicamentos, especialmente durante su comercialización. Siendo una responsabilidad compartida entre las Autoridades Sanitarias, Sistemas de Vigilancia y Titulares del Registro Sanitario.

El objetivo de esta Regulación es normalizar los requisitos técnicos que el CECMED considera necesarios para la Comunicación Expedita y Periódica de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos, incluyendo vacunas con el objetivo de facilitar la evaluación de señales de seguridad relacionadas con el uso de los medicamentos durante la comercialización, siendo de vital importancia para la adopción de medidas sanitarias con el objetivo de prevenir riesgos a la Salud Pública.

### 1. DEFINICIONES

- 2.1 **Alerta o Señal:** Información reportada de una posible relación causal entre un evento adverso y un medicamento, siendo desconocida esta relación, o incompletamente documentada previamente. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, en dependencia de la seriedad del evento y la calidad de la información. La publicación de la señal generalmente implica realizar alguna revisión o acción.
- 2.2 **Adulteración:** Condición en la que el contenido o naturaleza de un medicamento o producto biológico, resulta de un proceso de manufactura que no se ajusta a las Buenas Prácticas de Fabricación. Por ejemplo, la adulteración puede deberse a la presencia en un medicamento de cualquier sustancia que afecta su calidad, aumenta las impurezas, sobre los límites establecidos, o resulta en un producto cuya identidad no es genuina. Un producto también se puede considerar como adulterado si su envase contiene alguna sustancia que puede causar daño a la salud.
- 2.3 **Brote de Intoxicación Aguda:** Cuando se produce un evento tóxico que involucra a más de una persona, por el mismo agente. Se considera **Intoxicación Masiva** cuando el evento tóxico involucra a cinco o más personas.
- 2.4 **Caso intoxicado agudo:** Persona con manifestación patológica definida por signos y síntomas que se presentan a la exposición de corta duración a una o varias dosis, de un agente tóxico, apareciendo los efectos en pocas horas (período no mayor de 24 horas). Su evolución puede llevar al sujeto a un estado irreversible e incluso la muerte.
- 2.5 **Comunicación expedita:** Comunicación rápida y libre de trámites administrativos, de casos individuales o series de casos de reacciones o eventos adversos graves e inesperados u otros riesgos a la salud pública, procedentes tanto de notificaciones espontáneas como de investigaciones clínicas o epidemiológicas independiente del diseño y objetivo. También se aplica a la procedente de registros médicos o publicaciones.
- 2.6 **Comunicación periódica:** Información que las instituciones que disponen de Sistemas de Vigilancia Establecidos, deben enviar al CECMED de manera sistemática con una

frecuencia definida con el objetivo de informar las estadísticas de cada sistema y en la que se realizará una valoración de los riesgos asociados a los medicamentos y se brindarán recomendaciones o propuestas de Medidas Sanitarias de Seguridad en los casos que se sospeche o compruebe la existencia de un riesgo para la Salud Pública.

- 2.7 **Defecto de Calidad de Clase I:** Defectos que son potencialmente amenazantes para la vida o pueden causar riesgo severo para la salud. Implican la retirada de lotes o unidades del producto.
- 2.8 **Defecto de Calidad de Clase II:** Defectos que pueden causar enfermedad o riesgo para la salud pero no podrán ser Clase I. Implican la retirada de lotes o unidades del producto.
- 2.9 **Defecto de Calidad de Clase III:** Defectos que no representan un riesgo significativo para la salud pero que también implica la retirada de lotes o unidades del producto.
- 2.10 **Evento o acontecimiento adverso:** Cualquier experiencia médica no deseada que ocurra a un sujeto durante la administración de un producto farmacéutico, el cual no tiene que tener necesariamente una relación causal con el tratamiento.
- 2.11 **Reacción adversa:** Es una reacción nociva y no intencionada que se produce a dosis utilizadas normalmente en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, el tratamiento de enfermedades o para la modificación de una función fisiológica.
- 2.12 **Reacción adversa grave:** Aquella que produce la muerte, amenaza la vida, produce una incapacidad permanente o invalidez significativa, o da lugar a hospitalización o la prolongación de la misma.
- 2.13 **Reacción adversa inesperada:** Es una reacción adversa cuya naturaleza, intensidad, severidad no es consistente con la información que se posee sobre el fármaco, ni esperada por las características del medicamento, es aquella que no se menciona en la Información Básica de Seguridad.
- 2.14 **Medicamento defectuoso:** Medicamento de calidad inferior a los estándares establecidos en el Registro Sanitario ya que no cumplimenta los requisitos relacionados con sus condiciones de utilización, ejemplo: por poseer entre otros, defectos en cualesquiera de sus niveles de envase, ya sean el primario, el secundario o en su embalaje. Se clasifican en defectos de calidad de clase I, II y III.
- 2.15 **Medicamento fraudulento:** A los efectos de esta Regulación se considera medicamento fraudulento:
  - a) El elaborado por un fabricante que no posea la Autorización Sanitaria correspondiente.
  - b) El que tenga el nombre, apariencia o características generales de un producto legítimo y oficialmente aprobado, sin serlo.
  - c) El que declara contener ingredientes que no se corresponden con la formulación aprobada en el Registro Sanitario.
  - d) El que no contiene la cantidad de principio activo declarada en los textos impresos que lo acompañan y/o la misma no se corresponde con la formulación aprobada en el Registro Sanitario.

- e) El que utiliza materiales de envase y embalaje impresos diferentes a los aprobados.
- f) El que no proviene del titular y/o del fabricante aprobado en su Registro Sanitario.

### **3. INFORMACIONES GENERALES**

3.1. Las Instituciones a las que se subordinan los Sistemas de Vigilancia establecidos y los Titulares de Registro tienen la responsabilidad de comunicar al CECMED de forma inmediata de las sospechas de reacciones, eventos adversos, intoxicaciones, defectos de calidad y actividad fraudulenta a medicamentos, incluyendo vacunas de que tengan conocimiento cumpliendo con los criterios mínimos que se describen a continuación:

a) un paciente identificable:

- nombre y apellidos ó iniciales

b) un medicamento sospechoso:

- nombre genérico o comercial.
- número de lote.
- fecha de vencimiento.
- fabricante.
- forma farmacéutica.
- vía de administración.

c) una fuente de información identificable:

- provincia.
- institución donde se detectó.
- servicios involucrados.
- datos del notificador o persona de contacto.

d) un acontecimiento o desenlace que se pueda identificar como grave e inesperado y para el que haya una sospecha de relación causal razonable.

- fecha y hora de ocurrencia.

3.2. Las comunicaciones se dirigirán directamente al Departamento de Vigilancia Postcomercialización del CECMED.

Telf.: (537) 2718645, 2718767, 2718622, 2718823

Fax: 2714023, 2710710 email: [fallasmed@cecmecmed.sld.cu](mailto:fallasmed@cecmecmed.sld.cu)

3.3. Las comunicaciones se harán llegar al CECMED garantizando la confidencialidad que requiere este tipo de información.

### **4. COMUNICACIÓN EXPEDITA**

#### **4.1. Que se debe comunicar.**

4.1.1 Los casos individuales, series de casos de reacciones/eventos adversos graves e inesperados, brotes de intoxicaciones o intoxicaciones masivas y sospechas de medicamentos defectuosos clase I y II, fraudulentos o adulterados incluyendo vacunas.

- 4.1.2 Reacciones/eventos graves a medicamentos incluyendo vacunas que sean esperadas, si hay un aumento en la frecuencia que se considere clínicamente importante (serie de casos).
- 4.1.3 Un riesgo para la población como la falta de efectividad terapéutica de un medicamento.
- 4.1.4 Las sospechas de medicamentos defectuosos (clase III), que no pongan en peligro la salud de la población y que pueda motivar la adopción de Medidas Sanitarias de Seguridad.
- 4.1.5 Un hallazgo importante de seguridad encontrado en estudios epidemiológicos realizados.

#### **4.2. Plazos de comunicación.**

- 4.2.1 Los casos descritos en el apartado 4.1.1, 4.1.2 y 4.1.3 serán notificados inicialmente y de forma inmediata al CECMED y posteriormente a las autoridades reguladoras de otros países donde estén comercializados los lotes del producto, en un plazo no mayor de 72 horas (fax, teléfono y correo electrónico).
  - 4.2.2 Los casos descritos en los apartado 4.1.4 y 4.1.5 serán notificados inicialmente y de forma inmediata al CECMED y posteriormente a otras autoridades reguladoras en un plazo no mayor de 7 días naturales (por teléfono, fax, correo electrónico).
  - 4.2.3 Los Sistemas de Vigilancia establecidos y el Titular de Registro realizarán un seguimiento activo de los casos y enviarán un informe completo al CECMED en un plazo no mayor de 30 días naturales: conteniendo toda la información disponible, una valoración de la importancia, las implicaciones de los hallazgos, la experiencia previa con el medicamento u otros similares, que sean relevantes (Anexos. 1, 2 y 3).
- 4.3.** Esto se aplica tanto a las posibles notificaciones espontáneas como a las que ocurran en investigaciones epidemiológicas independiente del diseño y objetivo. También se aplica a los casos establecidos a través de registros o publicaciones biomédicas.

### **5. COMUNICACIÓN PERIÓDICA**

#### **5.1. Que se debe comunicar.**

- 5.1.1 Los Sistemas de Vigilancia establecidos, tienen la responsabilidad de enviar al CECMED de forma periódica informes relacionados con la seguridad, efectividad y calidad de los medicamentos de uso humano (Anexo. 1).
- 5.1.2 Se incluyan estadísticas cuantitativas y cualitativas que se presentaran en forma de tablas y gráficos realizando una valoración del comportamiento de las mismas.
- 5.1.3 Los requerimientos mínimos por subsistema son:
  - 1. Sistema de Vigilancia de Eventos Consecutivos a la Vacunación de la Dirección Nacional de Epidemiología.

Incluirá entre otras:

- a) Eventos relacionados con errores programáticos.
- b) Eventos coincidentes.
- c) Reacciones relacionadas con las propiedades.

- por provincia.
- por tipo de vacuna.
- por su gravedad.
- por su relación causal.
- por el componente que las produce.
- por edad y sexo.

## 2. Sistema de Farmacovigilancia del Centro para el Desarrollo de la Farmacoepidemiología (CDF).

Incluirá entre otras:

- a) Reacciones adversas según provincia.
- b) Reacciones adversas más notificadas.
- c) Reacciones adversas según sistema/órgano.
- d) Reacciones adversas según grupo farmacológico.
- e) Reacciones adversas según edad y sexo.
- f) Reacciones adversas según severidad.
- g) Asociaciones Fármaco-RAM de baja frecuencia de asociación.

## 3. Sistema de Vigilancia de Productos de la Industria Químico Farmacéutica (QUIMEFA).

Incluirá entre otras:

- a) Medicamentos incluyendo la descripción de los defectos de calidad.
- b) Medicamentos por clase de defecto de calidad (clase I, II, III).
- c) Medicamentos con defectos de calidad o sospecha efectividad de acuerdo al fabricante.
- d) Medicamentos con acciones de retención, retirada y destrucción.

## 4. Sistema de Tóxicovigilancia del Centro Nacional de Toxicología (CENATOX).

Incluirá entre otras:

- a) Brotes de intoxicación aguda
- b) Intoxicaciones másivas
- c) Intoxicaciones según provincia.
- d) Intoxicaciones según severidad.
- e) Intoxicaciones según grupo etéreo y sexo.
- f) Intoxicaciones según grupo farmacológico.

- 5.1.4 Se utilizarán indicadores y tasas teniendo en cuenta denominadores de consumo como: número de dosis administradas, unidades vendidas, unidades prescritas, número de pacientes inscritos, número de dosis diaria definida (DDD) y número de dosis diaria definida x 1000 habitantes/día (DHD), etc.

5.1.5 Se realizará una valoración de los riesgos asociados a los medicamentos y se brindarán recomendaciones o propuestas de Medidas Sanitarias de Seguridad en los casos que se sospeche o compruebe la existencia de un riesgo para la salud pública.

## **5.2. Plazos de comunicación.**

5.2.2 Los Sistemas de Vigilancia establecidos enviarán al CECMED los informes relacionados con la seguridad, efectividad y calidad de los medicamentos de uso humano, por correo electrónico o postal, atendiendo a la siguiente frecuencia:

- a) trimestralmente.
- b) anualmente.

5.2.3 La información relacionada con el artículo 5.2.2 se enviará en un plazo no mayor de 30 días naturales, cuando sea a solicitud del CECMED.

## **5.3. Fuentes de Información**

5.3.1 Se utilizarán fuentes de información confiables y validadas para la realización de los informes, podrán proceder de:

- a) Notificación espontánea.
- b) Bases de datos sanitarias informatizadas.
- c) Resultados de estudios de vigilancia post-comercialización, incluyendo estudios de corte epidemiológico.
- d) Información pre-clínica de experimentación animal e información de los ensayos clínicos de un medicamento.
- e) Publicaciones de la literatura médica.
- f) Informaciones relacionadas con la fabricación, conservación, distribución, prescripción, venta, dispensación, administración y hábitos de utilización de pacientes.
- g) Otras fuentes de información como las relativas al uso incorrecto y abuso de medicamentos, de relevancia para la evaluación de los riesgos asociados a los medicamentos.
- h) Informaciones provenientes de otras autoridades sanitarias, OMS y organismos sanitarios internacionales.

## **6. BIBLIOGRAFÍA**

6.1. 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.

6.2. Nuevas Perspectivas de la Farmacovigilancia en España y en la Unión Europea. Editores: Grupo IFAS, 1998.

6.3. Enforcement of the Postmarketing Adverse Drug Experience Reporting Regulations. Chapter 53 – Postmarketing Surveillance and Epidemiology Human Drugs, FDA September 1999.

6.4. Report of CIOMS Working Group V, Current Challenges in Pharmacovigilance: Pragmatic



Approaches, Geneva, 2001.

- 6.5. ICH. Guidance for Industry. E2BM Data Elements for Transmission Of Individual Case Safety Reports. CDER. CBER. April 2002.
- 6.6. Manual for Expedited Reporting of Adverse Events to DAIDS. FDA, EUA, 2004.
- 6.7. VOLUME 9 – PHARMACOVIGILANCE, Medicinal Products for Human use and Veterinary Medicinal Products. EMEA, 2004.
- 6.8. ICH. Topic. E2D Post Approval Safety Data Management, Note for Guidance on Definition and Standards for Expedited Reporting. EMEA, May 2004.
- 6.9. Procedures for Handling Rapids Alerts and Recalls arising from Quality Defects. PIC/S, July 2004.
- 6.10. Rapid Alert System for Counterfeit medicines: Regional Experience. Counterfeit medicines: towards better structured international collaboration. Whorkshop J, 12<sup>th</sup> ICDRA, April 2006.
- 6.11. Detailed guidance on the collection, verification and presentation of adverse reaction reports arising from clinical trials on medicinal products for human use, EUROPEAN COMMISSION, 2006.

## **7. ANEXOS**

- ANEXO 1. Modelo de presentación de comunicación expedita y periódica.
- ANEXO 2. Ejemplo de datos relevantes a incluir en las comunicaciones expeditas de reacciones/eventos adversos o tóxicos a medicamentos, incluyendo vacunas.
- ANEXO 3. Ejemplo de datos relevantes a incluir en las comunicaciones expeditas de defectos de calidad o sospechas de actividad fraudulenta a medicamentos, incluyendo vacunas.

Anexo. 1

MODELO DE PRESENTACIÓN DE COMUNICACIÓN EXPEDITA Y PERIÓDICA



**CECMED**  
CENTRO PARA EL CONTROL ESTATAL  
DE LA CALIDAD DE LOS MEDICAMENTOS  
Ministerio de Salud Pública de Cuba

Calle 200 No. 1706 e/ 17 y 19, Rpto. Siboney, Playa, Ciudad de La Habana. CUBA. C.P. 11600, A.P. 16065  
Telf.: (537) 2718645, 2718767, 2718622, 2718823 Fax: 2714023 e-mail: cecmed@cecmed.sld.cu

MODELO DE PRESENTACIÓN DE COMUNICACIÓN EXPEDITA Y PERIÓDICA

PARA EL USO EXCLUSIVO DEL CECMED

No. de Entrada:

Fecha:

Firma:

PARA USO DE LA INSTITUCIÓN QUE COMUNICA

Nombre y Dirección de la Institución que comunica \_\_\_\_\_

Teléfonos \_\_\_\_\_ Fax \_\_\_\_\_ Correo Elect \_\_\_\_\_

Nombre y Dirección de la Persona de Contacto \_\_\_\_\_

Presentación de:

Comunicación Expedita

Reacción adversa

Evento adverso

Intoxicación

Grave

Inesperado

Serie de caso

Defecto de calidad

Medicamento fraudulento o adulterado

Nombre \_\_\_\_\_ Fortaleza \_\_\_\_\_

Forma farmacéutica \_\_\_\_\_

DCI o Nombre Genérico \_\_\_\_\_ Lote \_\_\_\_\_

Fabricante \_\_\_\_\_

Comunicación Periódica

período que abarca la comunicación periódica:

de día/mes/año \_\_\_\_\_ a día/mes/año \_\_\_\_\_

## Anexo. 2

### **Ejemplo de datos relevantes a incluir en las comunicaciones expeditas de reacciones/eventos adversos, intoxicaciones a medicamentos incluyendo vacunas.**

#### 1. Datos del paciente:

- a) Nombre y apellidos.
- b) Otro identificador relevante (código).
- c) Sexo.
- d) Edad y o fecha de nacimiento.
- e) Peso.
- f) Talla.
- g) Historia de enfermedad del paciente: síntomas, relacionar duración, frecuencia, tratamiento, diagnóstico.
- h) Historia de enfermedad del paciente: reacciones a dosis previas, alergia a medicamentos, manifestaciones previas de trastornos neurológicos.
- i) Historia de inmunización: vacunas administradas, número de dosis recibidas, fecha, lugar de la última inmunización, sitio de inyección.
- j) Resultados de análisis de laboratorios.

#### 2. Medicamento(s) sospechoso(s):

- a) Nombre genérico o Denominación común internacional (DCI).
- b) Nombre comercial.
- c) Número de lote.
- d) Fecha de vencimiento.
- e) Fabricante.
- f) Indicación(es) para la(s) que se administró.
- g) Forma farmacéutica y dosis por unidad.
- h) Dosis diaria y posología (especificar unidades: mg, ml, mg/kg).
- i) Vía de administración.
- j) Fecha y hora de comienzo.
- k) Fecha y hora de finalización o duración del tratamiento.

#### 3. Otro(s) tratamiento(s):

Se suministrará la misma información para los medicamentos y tratamientos no medicamentosos utilizados (incluyendo medicamentos de venta libre) que para el/los sospechoso(s).

#### 4. Datos de la(s) sospecha(s) de reacción(es)/acontecimiento(s)/evento(s) adverso(s) o intoxicación:

Se deberá hacer una descripción completa de la misma, incluyendo la localización corporal y la intensidad, así como los criterios para considerar la severidad. También la descripción de los signos y síntomas comunicados, así como, en lo posible, establecer un diagnóstico específico.

- a) Fecha y hora de comienzo de la reacción/evento adverso o intoxicación.
- b) Fecha y hora de finalización o tiempo de duración.
- c) Información sobre retirada y reexposición.
- d) Ámbito (hospital, consulta ambulatoria, domicilio).

- e) Desenlace: Información sobre la recuperación y sobre posibles secuelas, qué pruebas específicas y/o tratamientos se han requerido y sus resultados, en caso de muerte, causa de ésta y un comentario sobre su posible relación causal con la reacción sospechada. Debe suministrarse información de la autopsia o post mortem, si se dispone de la misma. Otras informaciones que puedan ser relevantes para la evaluación del caso, como copia de la historia clínica, antecedentes de alergia, abuso de alcohol u otras drogas, antecedente familiares y personales y hallazgos de exploraciones complementarias.
5. Datos del programa de inmunización: prácticas de almacenamiento y uso de vacunas.
- a) Prácticas seguidas por los trabajadores de salud: ej. agitar las vacunas antes de usar, apertura de todos los viales después de la sesión, uso de vacunas vencidas.
  - b) Prácticas en vacunas reconstituidas en las inmunizaciones: con el uso y esterilidad de diluentes, dosis administradas, utilización de la vía de administración adecuada.
  - c) Disponibilidad de agujas y jeringas: disponibilidad de agujas y jeringas estériles para cada inyección.
  - d) Prácticas de esterilización: equipamiento adecuado para la esterilización.
6. Datos de la población inmunizada:
- a) Número de personas inmunizadas con el mismo lote, en la misma sesión o ambas, número de ellos con los síntomas observados.
  - b) Número de personas inmunizadas o no inmunizadas con lotes (del mismo o diferentes fabricantes), que han presentado similares síntomas.
7. Datos sobre el notificador:
- a) Nombre.
  - b) Dirección.
  - c) Número de teléfono.
  - d) Institución a que pertenece.
  - e) Profesión (especialidad).
8. Datos administrativos y del comercializador, promotor o fabricante o titular del registro.
- a) Fuente de la información: notificación espontánea, de la literatura (adjuntar copia), de una investigación clínica, otra.
  - b) Nombre y dirección, número de teléfono de persona de contacto.

### Anexo. 3

#### **Ejemplo de datos relevantes a incluir en las comunicaciones expeditas de defectos de calidad o sospechas de actividad fraudulenta a medicamentos incluyendo vacunas.**

1. Datos de pacientes, en caso necesario:
  - a) Nombre y apellidos.
2. Medicamento(s) sospechoso(s):
  - a) Nombre genérico o Denominación común internacional (DCI).
  - b) Nombre comercial.
  - c) Número de lote.
  - d) Fecha de vencimiento.
  - e) Forma farmacéutica.
  - f) Presentación.
  - g) Fabricante.
  - h) País de procedencia.
  - i) Tipo de problema: Defecto de calidad, medicamento fraudulento o adulteración.
  - j) Clase de Defecto de calidad detectado: Clase I, II, III.
  - k) Lugar donde fue detectado.
  - l) Método de detección (Inspección visual, análisis de laboratorio).
  - m) Cantidad fabricada
  - n) Cantidad distribuida.
  - o) Cantidad en existencia.
  - p) Datos de interés obtenidos en la investigación.
3. Datos sobre el notificador:
  - a) Nombre.
  - b) Dirección.
  - c) Número de teléfono.
  - d) Institución a que pertenece.
  - e) Profesión (especialidad).
4. Datos administrativos y del comercializador, promotor o fabricante o titular del registro.
  - a) Fuente de la información.
  - b) Nombre y dirección, número de teléfono de persona de contacto.