

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
		REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-03-DRS_CIC.GUI11
		EVALUACIONES	Versión No. 02
		GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA	Página 1 de 21

**GUÍA DEL REGULADO PARA LA RECOLECCIÓN,  
 REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS  
 DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA**

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GU11</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página <b>2</b> de <b>21</b>

## ÍNDICE

1. INTRODUCCIÓN .....	3
2. OBJETIVO .....	3
GENERAL.....	3
ESPECÍFICOS.....	3
3. ALCANCE.....	3
4. REQUISITOS PREVIOS.....	4
5. DEFINICIONES .....	4
6. SIGLAS.....	4
7. BASE LEGAL.....	5
8. REFERENCIA.....	5
9. DESARROLLO .....	5
9.1. POR QUÉ DEBEN SER REGISTRADOS LOS EVENTOS ADVERSOS.....	5
9.2. QUÉ DEBE SER REGISTRADO .....	6
9.3. TIPOS DE EVENTO ADVERSO .....	7
9.3.1. PRODUCTO FARMACÉUTICO.....	7
9.3.2. DISPOSITIVO MÉDICO.....	9
9.4. DETECCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS .....	10
9.5. RECOLECCIÓN Y REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS.....	10
9.6. SEGUIMIENTO DE EVENTOS ADVERSOS .....	11
9.7. EVALUACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS .....	12
9.8. EVALUACIÓN DE RELACIÓN CAUSAL .....	13
9.9. DESENMASCARAMIENTO .....	17
9.10. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS.....	17
9.11. TIEMPOS PARA REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS .....	20
9.12. OBLIGACIONES.....	22
9.13. CONTACTOS PARA NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS .....	23

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI11</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página <b>3</b> de <b>21</b>

## 1. INTRODUCCIÓN

La recopilación de datos de eventos adversos en ensayos clínicos es un requisito reglamentario y, además, de importancia clínica y científica. El desafío es saber qué y cómo recolectar estos datos, la frecuencia de recolección y cómo manejar sucesos serios. Las Directrices de organizaciones internacionales como la Organización Mundial de la Salud (OMS), Conferencia Internacional sobre armonización (ICH) y el Consejo de Organizaciones Internacionales de Ciencias de la Medicina (CIOMS), de conformidad a las Buenas Prácticas Clínicas, instruye que los eventos adversos se registren cuidadosa y sistemáticamente.

## 2. OBJETIVO

### GENERAL

Orientar al investigador y a todas aquellas instituciones públicas y privadas que quieren realizar ensayos clínicos en El Salvador sobre los métodos y procedimientos de recolección, registro y reporte de eventos adversos.

### ESPECÍFICOS

- Orientar al investigador con respecto a los métodos de recolección de eventos adversos.
- Orientar al investigador con respecto a la manera de registrar los eventos adversos.
- Orientar al investigador sobre los tipos de eventos adversos, evaluación y cuáles reportar.
- Orientar al investigador sobre el procedimiento de reporte de evento adverso.

## 3. ALCANCE.

Estudios clínicos de Fases I, II y III con medicamentos, incluyendo productos biológicos, biotecnológicos y vacunas, y dispositivos médicos; estudios de productos ya registrados en la DNM que evalúen una nueva indicación, nueva concentración si es mayor a la ya registrada, nueva posología o nueva forma farmacéutica con propósito de registro; todos los estudios de farmacocinética, biodisponibilidad y bioequivalencia, debiendo solicitar autorización de la Dirección Nacional de Medicamentos antes de su realización, dando cumplimiento a los requisitos establecidos en las guías de BPC.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GU11
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. 02
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página 4 de 21

#### 4. REQUISITOS PREVIOS

Haber clasificado el proyecto de investigación clínica como un ensayo clínico de acuerdo al procedimiento detallado en el Manual de Procedimientos Operativos Estandarizados del Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud.

#### 5. DEFINICIONES

- **Ensayo Clínico:** Un ensayo clínico es una evaluación experimental de un medicamento o dispositivo médico en seres humanos para evaluar su seguridad y eficacia. Cuando se compara un medicamento o dispositivo médico experimental con un medicamento o dispositivo médico ya aprobado y utilizado en la práctica habitual permite conocer si el producto bajo investigación ofrece más beneficios respecto al medicamento o dispositivo médico ya existente.
- **Evento adverso:** Un evento adverso (EA) es cualquier tipo de evento médico indeseable (por ejemplo, un signo o síntoma o hallazgo de laboratorio o enfermedad) que está temporalmente relacionado con la intervención de investigación y puede o no ser causada por ella.
- **Producto de Investigación:** Dispositivo médico, producto farmacéutico o placebo, utilizado como producto experimental en un estudio clínico, incluyendo productos con autorización de comercialización cuando se utiliza o se acondiciona en una manera diferente a la forma aprobada, cuando se usa para una indicación no aprobada o cuando se usa para tener mayor información sobre el uso previamente aprobado.
- **Protocolo de Investigación:** Documento donde se describen los objetivos, el diseño, la metodología, las consideraciones estadísticas y la organización de un estudio con un producto de investigación. El término «protocolo» comprende las sucesivas versiones de los protocolos y sus modificaciones.

#### 6. SIGLAS

- **BPC:** Buenas Prácticas Clínicas.
- **CNEIS:** Comité Nacional de Ética de Investigación en Salud.
- **DNM:** Dirección Nacional de Medicamentos.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GU11</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página <b>5</b> de <b>21</b>

- **EC:** Ensayo clínico.
- **CNFV:** Centro Nacional de Farmacovigilancia.

## 7. BASE LEGAL

- Art. 68, 69 Constitución de la República.
- Ley de Medicamentos Art. 2, 29, 66, 74 b). y 85
- Ley de Derechos y Deberes de los Pacientes Art. 5, 9, 16, 17 y 18.
- Código de Salud Art. 7 y 41
- Reglamento General de la Ley de Medicamentos Art. 34
- Ley Del Sistema Nacional Integrado De Salud Art. 28
- REGLAMENTO ESPECIAL PARA EL RECONOCIMIENTO DE REGISTROS SANITARIOS EXTRANJEROS

## 8. REFERENCIA

- GLOBAL HEALTH NETWORK [www.theglobalhealthnetwork.org](http://www.theglobalhealthnetwork.org)
- GUIDELINES FOR ADVERSE EVENT REPORTING UNDER DIRECTIVES 90/385/EEC AND 93/42/EEC
- Manual de Procedimientos Operativos Estandarizados del Comité Nacional de Ética de la Investigación en salud

## 9. DESARROLLO

### 9.1. POR QUÉ DEBEN SER REGISTRADOS LOS EVENTOS ADVERSOS E INCIDENTES ADVERSOS, SERIOS Y NO SERIOS.

Los eventos adversos deben ser recolectados durante un ensayo clínico para:

- Determinar el perfil de seguridad de un producto en investigación
- Evaluar los beneficios y riesgos del producto en investigación
- Proporcionar datos para el prospecto si el producto de investigación está aprobado para su comercialización.

El perfil de seguridad se supervisa cuidadosamente en ensayos clínicos para determinar si existen aspectos importantes que impidan que el producto en investigación siga siendo

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GU11</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página <b>6</b> de <b>21</b>

utilizado en su población prevista. Los datos de seguridad en el desarrollo de un producto de investigación se registran en el manual del investigador. Ocasionalmente, los productos son efectivos, pero se suspenden los estudios adicionales debido a reacciones adversas graves. Las decisiones sobre el tratamiento y uso se guían, no solo por el potencial de beneficio, sino también por la naturaleza y gravedad de las reacciones adversas a los medicamentos y dispositivos médicos.

## 9.2. QUÉ DEBE SER REGISTRADO

Se utilizan varios métodos para recopilar datos de seguridad y estos pueden incluir:

Breves descripciones de los EA y detalles de los EA observados en los participantes. Es esencial, al planificar un ensayo clínico, comprender y cumplir plenamente los requisitos de la DNM, CNFV, CNEIS, patrocinador del ensayo y otras partes interesadas con respecto a la documentación e informes de EA. Cualquiera que sea el sistema que se utilice para recopilar y registrar datos de EA, es importante que sea coherente. Si los datos de EA no se documentan de manera sistemática y con suficiente detalle, puede que no sea posible realizar un análisis significativo.

Particularmente en un estudio enmascarado es importante mantener el equilibrio entre garantizar la seguridad de participantes y mantener la integridad científica en un ensayo en curso. El análisis intermedio de los datos no enmascarados de EA deben ser realizados por un comité independiente de monitoreo de datos o una persona cualificada independiente responsable de la Farmacovigilancia / Tecnovigilancia en el sitio del patrocinador. En cualquier caso, el EC necesita procedimientos para garantizar que los miembros del equipo del estudio permanezcan bajo enmascaramiento.

El protocolo del ensayo debe describir lo que, a los efectos del estudio, se considera un evento adverso, cómo deben ser monitoreados, cómo y cuándo deben recolectarse y registrado, qué acciones se tomarán, cómo y cuándo se debe informar, etc. ver GUÍA DEL CONTENIDO DEL PROTOCOLO PARA ENSAYOS CLÍNICOS CON PRODUCTOS FARMACÉUTICOS Y DISPOSITIVOS MÉDICOS COMO PRODUCTOS DE INVESTIGACIÓN.

Aspectos importantes del registro de EA son:

 GOBIERNO DE EL SALVADOR DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GU11
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. 02
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página 7 de 21

El registro de eventos adversos en los ensayos con frecuencia puede incluir resultados desfavorables que surgen de la progresión de la enfermedad o comorbilidad concomitante, y no están relacionadas con el producto de investigación. Los informes de EC de eventos adversos deben aclarar cuáles se cree que son reacciones adversas a medicamentos (RAM) o efecto adverso del dispositivo (AED)

Los diferentes métodos de registro de las reacciones/ efectos adversos pueden conducir a resultados significativamente diferentes. Por ejemplo, las tasas de RAM pueden variar según si se habían utilizado informes espontáneos, indagaciones generales o preguntas específicas. Por lo tanto, es vital que un sistema práctico y completo de recopilación y documentación de estos eventos se utilice durante todo el ensayo.

Es importante utilizar los términos correctos para describir los EA para que los datos puedan tratarse efectivamente y en comparación con otros. Hay 1100 términos preferidos para los EA de medicamentos en el sistema de terminología de la OMS. Para fines reglamentarios, se utiliza el Diccionario médico para actividades reglamentarias (MedDRA). Esta es una terminología médica que se utiliza para clasificar la información de eventos adversos asociados con el uso de productos biofarmacéuticos y otros productos médicos (por ejemplo, medicamentos dispositivos y vacunas). La codificación de estos datos en un conjunto estándar de términos MedDRA permite a las autoridades y la industria biofarmacéutica intercambiar y analizar datos más fácilmente relacionados con el uso seguro de productos médicos.

### 9.3. TIPOS DE EVENTO ADVERSO

De acuerdo con la Guía ICH-GCP una RAM/EAD es un EA del cual la relación causal entre un medicamento/ dispositivo médico y el EA es al menos una posibilidad razonable, es decir, la relación no puede ser descartada.

#### 9.3.1. PRODUCTO FARMACÉUTICO

**Una reacción adversa / reacción adversa a medicamentos (RA / RAM):** es un EA que está, en opinión de un médico, relacionado causalmente con un producto de investigación (o una intervención de prueba) y podría ser la ocurrencia de una enfermedad o afección (normalmente no la enfermedad o afección que se investiga) que directamente afecta la salud, la seguridad o el bienestar del participante.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI11
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. 02
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página 8 de 21

**Los RAM pueden ser esperados o inesperados:** Las reacciones adversas esperadas son los "eventos adversos" que se conocen sobre el producto en investigación y que ya han sido documentados. El protocolo de investigación o el manual del investigador o en caso de productos ya comercializados, el Resumen de las características del producto debe proporcionar una lista de estas.

Las reacciones adversas inesperadas son eventos adversos imprevistos que no son consistentes con los posibles efectos conocidos y previstos de la intervención. Podrían ser un hallazgo de laboratorio, síntoma o enfermedad asociada con el producto de investigación o cualquier procedimiento de ensayo que no haya sido previamente documentado.

Además, si el evento no se espera razonablemente debido a la historia natural y la progresión de la enfermedad, condición o población subyacente, se puede considerar como un EA inesperado. Ya sea esperado o inesperado, un EA (o AR) puede describirse además como grave o no grave.

**Evento Adverso Serio (EAS):** es cualquier EA (que puede o no estar relacionado con la intervención) que:

- a) Resulta en muerte.
- b) Es potencialmente mortal.
- c) Requiere hospitalización o prolongación de la hospitalización existente.
- d) Da como resultado una discapacidad / incapacidad persistente o significativa.
- e) Es una anomalía congénita / defecto de nacimiento.

Si existe al menos una posibilidad razonable (es decir, no se puede descartar la relación) de que haya una relación causal entre el EAS y el medicamento es una Reacción Adversa Seria (RAS)

Además de los EAS bien definidos, también hay eventos médicos que no cumplen con los criterios descritos anteriormente para un EAS, pero son necesarios informar.

Estos se denominan Eventos Médicos Importantes:

Son eventos que:

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GU11
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. 02
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página 9 de 21

- f) Puede poner en peligro al participante y
- g) Puede requerir una intervención para prevenir uno "serio" (por ejemplo, broncoespasmo alérgico, convulsiones, etc.). Los eventos médicos importantes deben seguir los mismos requisitos que los EAS.

### 9.3.2. DISPOSITIVO MÉDICO

**Efecto adverso del dispositivo (ADE):** Evento adverso relacionado con el uso de un dispositivo médico en investigación.

Esto incluye cualquier evento adverso resultante de deficiencias o deficiencias en las instrucciones de uso, el despliegue, la implantación, la instalación, la operación o cualquier mal funcionamiento del dispositivo médico en investigación.

Esto incluye cualquier evento que sea el resultado de un error de uso o un uso anormal intencional del dispositivo médico en investigación.

**Efecto adverso serio del dispositivo (EASD):** Efecto adverso del dispositivo que ha tenido como resultado alguna de las consecuencias características de un evento adverso serio.

**Efecto adverso serio inesperado del dispositivo (EASID):** Efecto adverso serio del dispositivo que, por su naturaleza, incidencia, gravedad o resultado, no se ha identificado en la versión actual del informe de análisis de riesgos.

**EASD anticipado (EASDA):** un efecto que por su naturaleza, incidencia, gravedad o resultado se ha identificado previamente en el informe de análisis de riesgo.

**Evento adverso (EA):** se refiere a la acción no intencionada con un dispositivo médico que dañó al paciente, usuario o terceros. (el evento es algo que ocurrió).

**Incidente adverso:** es algo que pudo haber acontecido, pero fue evitado por x o y motivo y no llegó a convertirse en un evento adverso.

La severidad se refiere a si es serio o no serio, siendo los serios los que ocasionen o lleguen a ocasionar un deterioro grave de la salud del paciente, usuario o terceros, cuyo resultado implica una intervención médica o quirúrgica para solventarla, mientras que el

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI11
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. 02
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página 10 de 21

no serio se refiere a aquellos que dañan al paciente, usuario o terceros, pero no compromete la vida de estos.

#### 9.4. DETECCIÓN DE EVENTOS ADVERSOS

Los EA se pueden detectar de diversas formas. Estos pueden incluir:

- Preguntar al participante sobre EA en general o para ciertos EA en un chequeo regular o una entrevista concertada.
- Observar al participante en busca de señales "reveladoras", p. Ej. en el caso de un ensayo de vacuna, comprobando el sitio de inyección para detectar reacciones locales (reactogenicidad).
- Tomar medidas del participante, p. Ej. temperatura corporal, diámetro de la zona de reacción, parámetros sanguíneos, etc.
- Informes espontáneos / no solicitados, donde el participante (o su representante) contacta un miembro del equipo de investigación para informar o quejarse de un EA.

Los EA solicitados son los recopilados en esquemas organizados según los ensayos clínicos. En ensayos clínicos los eventos adversos solicitados pueden describirse como aquellos que se buscan específicamente y que pueden ser:

**Reacciones Adversas locales o sistémicas esperadas (reactogenicidad):** la capacidad de producir Reacción adversa y en las vacunas es la capacidad de producir un Reacción adversa inmunológica como una respuesta local [enrojecimiento, hinchazón, picazón, ampollas, descamación, etc.] o respuesta sistémica [fiebre, dolor de cabeza, etc.].

**Eventos Adversos (esperados o inesperados)** que son de suficiente interés para ser recolectados sistemáticamente (por ejemplo, eventos adversos descritos en otro ensayo que el patrocinador desea ver específicamente).

Los EA solicitados deben evaluarse como todos los demás EA, excepto las reacciones locales que son habitualmente evaluadas como relacionadas.

#### 9.5. RECOLECCIÓN Y REGISTRO DE EVENTOS ADVERSOS

El protocolo de investigación indicará cuándo deben comenzar los informes y la grabación.

Esto podría ser para:

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GU11</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página <b>11</b> de <b>21</b>

- EA que ocurren después de que se toma el consentimiento informado
- EA que comienzan después de la administración o uso del producto cualquier EA que pueda ocurrir durante el transcurso del ensayo

El protocolo también indicará el período de tiempo durante el cual se deben recopilar los datos de seguridad. Esto podría ser desde el primer día de recolección hasta el final del ensayo, un período de seguimiento definido después del inicio de la recolección o en días específicos después de la administración o uso del producto.

En el protocolo se deben definir instrucciones precisas de la duración y los métodos que se utilizarán para la recopilación y documentación de los EAS o en los POE relacionados. La recolección y registro de EAS puede comenzar desde el primer día de la administración del producto de investigación hasta el final del ensayo o puede, dependiendo de la naturaleza del ensayo, incluir EAS que ocurran durante un período de tiempo específico después del final del estudio.

## 9.6. SEGUIMIENTO DE EVENTOS ADVERSOS

Por lo general, el protocolo del ensayo requerirá un seguimiento de los EA y especialmente de los EAS y establecerá el período de tiempo deseado para esto.

El seguimiento de EA podría ser hasta:

La resolución o estabilización del signo, síntoma o cambio de laboratorio y / o el final del estudio o, se asigna una causalidad no relacionada con el estudio (se pueden realizar investigaciones para ayudar a valorar la causalidad).

Los EA relacionados con el producto de investigación que persisten al final del ensayo pueden ser objeto de seguimiento hasta su resolución o estabilización.

El seguimiento de EAS puede incluir:

- Seguimiento de los EAS en todos los participantes, incluidos los retirados debido a un EAS hasta un resolución o estabilización, o hasta que el evento se explique de otra manera.

Los embarazos que ocurrieron durante el período de estudio (desde la fecha del consentimiento informado firmado hasta la finalización de la finalización del estudio por parte del participante)

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GU11</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página <b>12</b> de <b>21</b>

generalmente no se consideran EA, pero deben documentarse sistemáticamente y deben ser objeto de seguimiento hasta el parto o alta en caso de aborto espontáneo para la evaluación del resultado del embarazo y la causalidad en caso de un EAS.

## 9.7. EVALUACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS

Cada EA debe ser calificado o evaluado por su gravedad. Generalmente hay cuatro grados:

- El grado 1 se define como leve y / o de fácil tolerancia.
- El grado 2 se define como moderado y / o interfiere con la actividad habitual.
- El grado 3 se define como severo, que resulta en la incapacidad para trabajar o realizar la actividad habitual y puede requerir hospitalización
- El grado 4 se define como potencialmente mortal y podría cumplir el criterio de un SAE.

Es importante comprender que un EA "severo" no es lo mismo que un EA "serio".

El término "severo" se refiere a la intensidad o gravedad del EA (por ejemplo, Grado 3 = Severo, incapacidad para realizar la actividad habitual), mientras que el término "serio" se basa en el resultado o los criterios de acción asociados con el EA (por ejemplo, amenaza para la vida, hospitalización).

Un evento adverso también puede ser un valor de laboratorio que esté fuera de rango. Valores normales de laboratorio son valores para la población adulta y adolescente sana (proporcionados por un EC, fabricante o laboratorio) que se encuentran en el rango de límites aceptables. Idealmente un rango normal de la población local debe utilizarse, ya que los valores de los libros de texto generalmente se derivan de las poblaciones diferentes a los valores de los países en desarrollo. Los valores fuera de rango significan cualquier valor por debajo o por encima del límite aceptable. Cada valor fuera de rango constituye un EA en principio y debe ser explicado. Las tablas de calificación AE pueden definir una calificación en función de cuántas veces el valor medido es el límite superior al Normal (LSN)

Posibles razones de valores fuera de rango:

- Mediciones de laboratorio falsas (deben establecerse medidas de control de calidad adecuadas para evitar esto)
- Rango no aplicable a la población (un problema cuando se ha probado un fármaco, por ejemplo, en el mundo desarrollado y se administra en los países en desarrollo).
- Problema de salud indicado, en cuyo caso se debe evaluar la importancia clínica.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GU11</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página <b>13</b> de <b>21</b>

Un valor fuera de rango generalmente se considera "no clínicamente significativo" si el participante no tiene evidencia clínica en el momento de la extracción de sangre y en la próxima visita de seguimiento (si es aplicable). El valor es clínicamente significativo si se corresponde con un cuadro clínico (p. Ej. disminución de la hemoglobina en la malaria, etc.).

### 9.8. EVALUACIÓN DE RELACIÓN CAUSAL

Los EA sistémicos, esperados o no y graves o no, deben evaluarse para relación causal. La evaluación debe basarse en:

- Hora de ocurrencia
- Historial médico (enfermedades subyacentes como posibles causas alternativas)
- Otros medicamentos o procedimientos
- Administración errónea de producto
- Otros factores

En algunos casos, la relación causal puede evaluarse por una ocurrencia repetida del evento, y en algunos casos de EA no graves, podría justificarse una nueva exposición deliberada para establecer la relación causal de un evento.

Las consideraciones anteriores se aplican también a los eventos adversos serios que ocurren en el brazo comparador.

La mayoría de eventos adversos y reacciones adversas a los **productos farmacéuticos** que ocurren en un estudio, ya sean serias o no, se espera que sean toxicidades debidas al medicamento usado en el estudio. La asignación de la causalidad debe ser hecha por el investigador responsable del cuidado de los participantes, usando las definiciones que se muestran en el siguiente cuadro:

Relación	Descripción
No relacionada	No hay evidencia de ninguna relación causal.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GU11
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. 02
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página 14 de 21

Relación	Descripción
Improbable	Hay poca evidencia que sugiera que hay una relación causal (Ej. El evento no ocurrió dentro de un tiempo razonable después de administrado el medicamento en el ensayo). No hay otra explicación razonable para el evento (Ej. La condición clínica del participante, otro tratamiento concomitante, etc.).
Posible	Hay alguna evidencia que sugiere una relación causal (Ej. Porque el evento ocurrió dentro de un tiempo razonable después de administrado el medicamento en estudio). Sin embargo, la influencia de otros factores puede haber contribuido al evento (Ej. La condición clínica del paciente, otros tratamientos concomitantes, etc.).
Probable	Hay evidencia que sugiere una relación causal y no parece haber influencia de otros factores.
Definitiva	Hay evidencia clara de una relación causal y cualquier influencia de otros factores contribuyentes puede ser descartada.
No se puede evaluar	Hay evidencia insuficiente o incompleta para hacer un juicio clínico de relación causal.

En el caso de los **dispositivos médicos**, durante la actividad de evaluación de causalidad, se utilizará el juicio clínico y se consultarán los documentos relevantes, como el Manual del Investigador, el Protocolo Clínico o el Informe de Análisis de Riesgos, ya que allí se enumeran y evalúan todos los eventos adversos graves previsibles y los riesgos potenciales. También se considerará la presencia de factores de confusión, como medicación / tratamiento concomitante, la historia natural de la enfermedad subyacente, otras enfermedades concurrentes o factores de riesgo.

Las consideraciones anteriores se aplican también a los eventos adversos serios que ocurren en el brazo comparador.

El patrocinador y los investigadores utilizarán las siguientes definiciones para evaluar la relación del evento adverso grave con el dispositivo o los procedimientos médicos en investigación.



Relación	Descripción
No relacionada	<p>La relación con el dispositivo o los procedimientos se puede excluir cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>- el evento no es un efecto secundario conocido de la categoría de producto a la que pertenece el dispositivo o de dispositivos y procedimientos similares;</li><li>- el evento no tiene relación temporal con el uso del dispositivo de investigación o los procedimientos;</li><li>- el evento grave no sigue un patrón de respuesta conocido al dispositivo médico (si el patrón de respuesta se conoce previamente) y es biológicamente inverosímil;</li><li>- la interrupción de la aplicación de dispositivos médicos o la reducción del nivel de activación / exposición, cuando sea clínicamente factible, y la reintroducción de su uso (o el aumento del nivel de activación / exposición), no repercute en el evento grave;</li><li>- el evento involucra un sitio del cuerpo o un órgano que no se espera que sea afectado por el dispositivo o procedimiento;</li><li>- el evento grave puede atribuirse a otra causa (por ejemplo, una enfermedad / condición clínica subyacente o concurrente, un efecto de otro dispositivo, fármaco, tratamiento u otros factores de riesgo);</li><li>- el evento no depende de un resultado falso dado por el dispositivo de investigación utilizado para el diagnóstico, cuando corresponda;</li><li>- los daños al sujeto no se deben claramente a un error de uso;</li><li>- Para establecer la no relación, es posible que no todos los criterios enumerados anteriormente se cumplan al mismo tiempo, según el tipo de dispositivo / procedimientos y el evento grave.</li></ul>
Improbable	<p>La relación con el uso del dispositivo parece no ser relevante y / o el evento puede explicarse razonablemente por otra causa, pero se puede obtener información adicional.</p>
Posible	<p>La relación con el uso del dispositivo de investigación es débil pero no se puede descartar por completo. También son posibles causas alternativas (por ejemplo, una enfermedad / condición clínica subyacente o concurrente o / y un efecto de otro dispositivo, fármaco o tratamiento). Los casos en los que no se puede evaluar la relación o no se ha obtenido información también deben clasificarse como posibles.</p>
Probable	<p>La relación con el uso del dispositivo de investigación parece relevante y / o el evento no puede explicarse razonablemente por otra causa, pero se puede obtener información adicional.</p>

 GOBIERNO DE EL SALVADOR DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI11</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página <b>16</b> de <b>21</b>

Relación	Descripción
Relación causal	<p>El evento grave está asociado con el dispositivo en investigación o con procedimientos más allá de toda duda razonable cuando:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- el evento es un efecto secundario conocido de la categoría de producto a la que pertenece el dispositivo o de dispositivos y procedimientos similares;</li> <li>- el evento tiene una relación temporal con el uso / aplicación o procedimientos de dispositivos de investigación;</li> <li>- el evento involucra un sitio del cuerpo u órgano que el dispositivo o los procedimientos de investigación se aplican;</li> <li>el dispositivo o los procedimientos de investigación tienen un efecto sobre;</li> <li>- el evento grave sigue un patrón de respuesta conocido al dispositivo médico (si el patrón de respuesta se conoce previamente);</li> <li>- la interrupción de la aplicación de dispositivos médicos (o la reducción del nivel de activación / exposición) y la reintroducción de su uso (o el aumento del nivel de activación / exposición), impacto en el evento grave (cuando sea clínicamente factible);</li> <li>- se han descartado adecuadamente otras causas posibles (por ejemplo, una enfermedad / condición clínica subyacente o concurrente o / y un efecto de otro dispositivo, medicamento o tratamiento);</li> <li>- el daño al sujeto se debe a un error de uso;</li> <li>- el evento depende de un resultado falso dado por el dispositivo de investigación utilizado para el diagnóstico, cuando corresponda;</li> <li>- Para establecer la relación, es posible que no todos los criterios enumerados anteriormente se cumplan al mismo tiempo, según el tipo de dispositivo / procedimientos y el evento grave.</li> </ul>

El patrocinador y los investigadores distinguirán entre los eventos adversos graves relacionados con el dispositivo en investigación y los relacionados con los procedimientos (cualquier procedimiento específico de la investigación clínica). Un evento adverso puede estar relacionado tanto con los procedimientos como con el dispositivo de investigación. Las complicaciones de los procedimientos se consideran no relacionadas si dichos procedimientos se hubieran aplicado a los pacientes también en ausencia del uso / aplicación del dispositivo en investigación.

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código
		REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	C02-RS-03-DRS_CIC.GU11
		EVALUACIONES	Versión No. 02
		GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA	Página 17 de 21

En algunos casos particulares, es posible que el evento no se evalúe adecuadamente porque la información es insuficiente o contradictoria y / o los datos no se pueden verificar o complementar. El patrocinador y los investigadores harán el máximo esfuerzo para definir y categorizar el evento y evitar estas situaciones. Cuando el patrocinador no esté seguro de clasificar el evento grave, no debe excluir la relación y clasificar el evento como "posible".

Se prestará especial atención a la evaluación de la causalidad de los eventos (dispositivos) adversos graves no anticipados. La ocurrencia de eventos imprevistos relacionados con el uso del dispositivo podría sugerir que la investigación clínica coloca a los sujetos en mayor riesgo de daño de lo que se esperaba de antemano.

#### 9.9. DESENMASCARAMIENTO

Por lo general, hay dos justificaciones reconocidas para desenmascaramiento:

- Cuando un participante ha experimentado un EA y requiere un tratamiento que no se puede administrar sin conocer el brazo de estudio
- Cuando el patrocinador requiera la información clara para reportar un SUSAR a la autoridad reguladora y comité de ética

Además, el desenmascaramiento puede estar indicado cuando ocurre un embarazo y el tratamiento debe ser conocido por otras acciones. Los procedimientos de desenmascaramiento son específicos del estudio y deben indicarse claramente en detalle en el protocolo. Se debe tener cuidado para mantener la integridad del ensayo, sin comprometer la seguridad.

#### 9.10. REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

Cuando se reporta un evento adverso se debe incluir la siguiente información:

##### PRODUCTOS FARMACÉUTICOS:

- Vía, dosis, fecha y hora de administración del producto en investigación.
- Fecha del informe al patrocinador
- Naturaleza del evento adverso
- Fecha y hora de aparición del evento adverso

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código <b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI11</b>
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. <b>02</b>
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página <b>18</b> de <b>21</b>

- Duración del evento
- Resolución (si corresponde)
- Datos de laboratorio
- Medicaciones concomitantes
- Evaluación del investigador de la clasificación de gravedad
- Evaluación del investigador de la relación del producto en investigación
- Los detalles de la persona que informa el evento adverso
- Acciones que se tomaron
- Información de seguimiento

Un EC puede requerir que se recopile información más detallada sobre los EAS / RAS que sobre los eventos adversos no serios.

### DISPOSITIVOS MÉDICOS

Para el caso de dispositivos médicos los eventos adversos que deben reportarse son:

- Evento o incidente adverso, tanto serio o no serio que esté relacionado al uso del dispositivo o a su seguimiento.,
- Cualquier Deficiencia del Dispositivo que pueda haber dado lugar a un EAS si:
  - a) no se hubiesen tomado las medidas adecuadas o
  - b) no se hubiesen realizado ninguna intervención o
  - c) si las circunstancias hubiesen sido menos afortunadas
- Nuevos hallazgos / actualizaciones en relación con eventos ya notificados.

Así mismo, el reporte deberá estar acompañado de la siguiente información:

- Caracterización del paciente (edad, sexo, antecedentes, diagnóstico clínico, hallazgos clínicos relevantes, condición actual del paciente, etc).
- Caracterización del dispositivo médico (nombre genérico del dispositivo, código, modelo, nombre del prototipo, número de serie, No. de lote, fecha de fabricación, etc).
- Identificación del acontecimiento: Evento adverso, incidente adverso o falla técnica. Se considera un acontecimiento serio o no serio. Descripción detallada del acontecimiento: fecha,

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código
		<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	<b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI11</b>
		<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. 02
		<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página 19 de 21

descripción detallada del acontecimiento, hallazgos del dispositivo, si requiere apoyo del fabricante para analizar el acontecimiento, etc.

- Análisis causal del acontecimiento: Ejecutar un análisis causal acerca del acontecimiento, donde se determine si es una causa técnica, del procedimiento clínico, del estado del dispositivo médico, de las características del paciente, de las condiciones del entorno, u otras causas identificadas. Adoptar una metodología de análisis causal reconocida internacionalmente, presentando la constancia del análisis. Ser lo más específico posible.
- Medidas preventivas o correctivas tomadas ante el acontecimiento: Indicar las medidas que fueron tomadas para prevenir nuevamente el acontecimiento o correctivas para el mismo luego de suceder. Detallar el desenlace del acontecimiento.
- Presentar anexos tales como fotografías del dispositivo médico, de una matriz de evaluación de riesgos, de evaluación técnica del dispositivo médico y cualquier otro documento técnico/clínico de interés.

Los eventos notificables que ocurran en otros países en los que se realiza un EC bajo el mismo protocolo de investigación clínica (multicéntrico) deben notificarse a las agencias reguladoras de acuerdo con esta guía por el patrocinador.

El protocolo proporcionará plazos para la notificación de eventos adversos y eventos adversos serios, pero los eventos adversos serios deben informarse al coordinador o investigador principal y al Patrocinador o su receptor delegado inmediatamente (dentro de las 24 horas) de haber tenido conocimiento del evento.

El protocolo también debe proporcionar plazos para la presentación de informes de seguimiento, cuando sea pertinente. Los términos de gravedad de los EAS pueden intensificarse (por ejemplo, un participante hospitalizado pasa a muerte), pero normalmente no se degrada (a menos que se descubra un error más adelante). De manera similar la causalidad puede cambiar una vez que haya más información disponible. Es importante que múltiples informes o informes secuenciales de un EA se identifiquen correctamente como el mismo evento para permitir un cálculo preciso de las tasas de ocurrencia

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	ASEGURAMIENTO SANITARIO	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI11
	REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS	
	EVALUACIONES	Versión No. 02
	GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA	Página 20 de 21

Otras partes interesadas pueden ser receptores de informes EA o EAS, como monitores de seguridad locales, Comité de Monitoreo de Datos (DMC) / Junta de Monitoreo de Seguridad de Datos (DSMB) u otros.

Debe mantenerse la confidencialidad y adherencia de los datos tanto en su registro como en su reporte.

#### 9.11. TIEMPOS PARA REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS

- Los EAS (que incluyen RAS y SRASI) deben informarse al coordinador o al investigador principal inmediatamente. Ellos, a su vez, deben informar el incidente al patrocinador dentro de las 24 horas de la identificación del evento.
- Cuando ocurra un **EAS, RAM Seria, RAM no Serias Inesperadas o SUSAR en El Salvador**, el investigador deberá informar al Comité Nacional de Ética a la Dirección Nacional de Medicamentos y al Centro Nacional de Farmacovigilancia (CNFV) de manera simultánea a los contactos detallados dentro de las primeras 24 horas a partir del conocimiento por el investigador principal.
  - a) El patrocinador o investigador principal elabora el informe de eventos adversos serios (EAS) y SUSAR utilizando el formulario; clasificado según Diccionario médico para actividades reguladoras por sistemas (MedRA) y el formulario para informe de eventos adversos.
  - b) Para el caso de los estudios Pre-Comercialización el CNFV únicamente se brindará apoyo técnico para decidir si hay relación causal o no en un Evento Adverso Serio o Reacción Adversa Medicamentosa Seria.

Además de la notificación dentro de las 24 horas a partir del conocimiento por el investigador, se deberán presentar por la misma vía de contacto un informe inicial completo dentro de los primeros 5 días hábiles posterior al suceso; informes de seguimiento en caso de necesidad de intervención/ hospitalización/ procedimiento, seguimiento del paciente, visitas médicas; informe final posterior a la resolución del evento/ recuperación del paciente, se deberá incluir resumen de auditoría, plan de acciones a tomar, actualización del plan de gestión de riesgo.

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GUI11
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. 02
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página 21 de 21

- El patrocinador o investigador principal en caso de RAM Serias o No Serias para Medicamentos en investigación que ya cuentan con Registro Sanitario, el investigador deberá de reportar las RAM Serias, por medio las siguientes vías:
  - a) A través del llenado de la Hoja de Notificación de Sospecha de RAM. (Anexo 8 del Manual de Procedimientos Operativos Estándar del CNEIS)
  - b) O, el llenado del formato electrónico en línea:

**E-REPORTING:**

<http://cnfv.salud.sv/hoja-ram-esavi-electronica-en-linea/>

- Una sospecha de reacción adversa seria inesperada (SUSAR) es una reacción que probablemente esté relacionada con el producto (la relación no se puede descartar) y tampoco se espera de este producto. SUSAR es el tipo de evento más importante y requiere un procesamiento especial. Para el caso de los SUSAR Internacionales, el investigador principal DEBE, además de lo dispuesto en el Manual de Procedimientos Operativos Estándar del CNEIS, informar a la DNM dentro de los 7 días hábiles desde su conocimiento para casos de fatales o potencialmente mortales y dentro de 15 días hábiles desde su conocimiento para casos no fatales o potencialmente mortales. Dicho reporte deberá ser presentado en idioma castellano y con hoja resumen del caso SUSAR. Así mismo, en caso de haber un seguimiento del caso también deberá ser reportado de acuerdo a los plazos establecidos.
- Reporte de EA no serios o RAM no Serias Nacionales e Internacionales, el investigador debe reportar al CNEIS y DNM semestralmente (cada 6 meses). Una vez recibida la información en el CNEIS, éste deberá de reportar al CNFV para productos registrados ante la DNM.
- En referencia a los EAS no relacionados a medicamentos se deberán reportar en las primeras 72 horas a partir del conocimiento por el investigador principal.
- Para el caso de EA nacionales esperados deberán ser reportados semestralmente (cada 6 meses).
- Para el caso de EAS internacionales esperados deberán ser reportados anualmente o

 DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código C02-RS-03-DRS_CIC.GU11
	<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	
	<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. 02
	<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página 22 de 21

junto a la notificación de finalización del estudio si la duración del protocolo es inferior a un año.

#### **9.12. OBLIGACIONES**

- Durante el ensayo, para cada EA debe hacerse una evaluación de la seriedad, la causalidad y la expectativa. La responsabilidad de esta evaluación es del IP; y cuando haya varios, como en los estudios multicéntricos, la responsabilidad recaerá en todos los IP. Es conveniente que cada IP en cada sitio evalúe cada evento, antes de reportarlo al IP central. Debe especificarse en el protocolo de ensayo clínico y usar los POE locales, y tomarán la responsabilidad de determinar y reportar cada uno de los eventos al Patrocinador y al IP central, simultáneamente. Cuando se necesita reportar de forma expedita, este procedimiento asume la responsabilidad de la determinación inicial y de reporte al IP central.
- Todos los eventos adversos serios (EAS) deberán reportarse inmediatamente excepto aquellos EAS que el protocolo u otro documento (por ejemplo, Manual del Investigador) identifican que no necesitan un reporte inmediato. Los reportes inmediatos deberán ser seguidos por medio de reportes escritos detallados.
- Todos los investigadores locales deben reportar cualquier EAS o SUSAR, tal como lo requiera el Comité de Ética de Investigación local, Nacional y DNM.
- Es necesario que todos los EAS y SUSAR se notifiquen en formato físico y digital (Correo Electrónico, CD o Memoria USB).
- La DNM, realizará la evaluación y el seguimiento correspondiente. Si el EAS y/o SUSAR tiene relación con el producto de investigación la DNM tiene la autoridad de suspender la prescripción, dispensación y suministro de medicamentos y uso de dispositivos médicos en investigación, según lo establecido en el artículo 74 de la Ley de Medicamentos, a fin de controlar la vigilancia sanitaria de medicamentos.
- El CNFV evaluará resultados de los Ensayos Clínicos de los medicamentos y dispositivos médicos que se encuentran registrados ante la DNM, en cuanto a la seguridad y eficacia para compararlos con la evaluación de seguridad contenida en los Informes Periódicos

 GOBIERNO DE EL SALVADOR	DIRECCIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS	<b>ASEGURAMIENTO SANITARIO</b>	Código
		<b>REGISTROS SANITARIOS Y TRÁMITES ASOCIADOS</b>	<b>C02-RS-03-DRS_CIC.GUI11</b>
		<b>EVALUACIONES</b>	Versión No. 02
		<b>GUÍA PARA LA RECOLECCIÓN, REGISTRO Y REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS DURANTE LA INVESTIGACIÓN CLÍNICA</b>	Página 23 de 21

de Seguridad (IPS) y Planes de Gestión de Riesgos (PGR). Para todos aquellos Ensayos Clínicos que se han realizado en El Salvador, el CNFV podrá solicitar al CNEIS los datos obtenidos del estudio clínico.

- Se debe reportar en SIMULTÁNEO los eventos adversos serios a los siguientes correos:
- Si los productos utilizados en la investigación no están registrados ante la DNM deberá reportar a los contactos expuestos en el apartado 9.13 del presente documento.

### 9.13. CONTACTOS PARA NOTIFICACIÓN DE EVENTOS ADVERSOS

- CNEIS: Correo: [cneiselsalvador@cssp.gob.sv](mailto:cneiselsalvador@cssp.gob.sv), Teléfono: 25612520
- DNM: Correo: [ensayos.clinicos@medicamentos.gob.sv](mailto:ensayos.clinicos@medicamentos.gob.sv), Teléfono: 2522-5000
- Si alguno de los productos de investigación está registrado ante la DNM también deberá notificar a
- CNFV: Correo: [cnfv.elsalvador@gmail.com](mailto:cnfv.elsalvador@gmail.com), Teléfono: 2522-5056
- Sitio de descarga a formulario de reporte de RAM: <http://cnfv.salud.sv/alertas-nacionales-de-seguridad/>