

PROYECTO de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2011, Instalación y operación de la farmacovigilancia.

Al margen un sello con el Escudo Nacional, que dice: Estados Unidos Mexicanos.- Secretaría de Salud.

MIKEL ANDONI ARRIOLA PEÑALOSA, Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, con fundamento en los artículos 39 de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; 4 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 3 fracción XXIV, 13 apartado A fracción IX, 17 bis fracción III, 58 fracciones V bis y VII, 107, 194, 194 bis, 195, 197, 222, 222 bis, 224 Bis, 224 Bis 1, 226, 227 y 231 de la Ley General de Salud; 3 fracción XI, 38 fracción II, 40 fracciones I, XI, XII y XIII, 41, 43 y 47 fracción I de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 38, 81 bis, 131, 177 y 190 Bis 1 del Reglamento de Insumos para la Salud; 28 y 33 del Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización; 2 Apartado C fracción X, 36 y 37 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud y 3 fracciones I letra b y II, 10 fracciones IV y VIII del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, he tenido a bien ordenar la publicación en el Diario Oficial de la Federación del Proyecto de Norma Oficial Mexicana PROY-NOM-220-SSA1-2011, Instalación y operación de la Farmacovigilancia.

El presente Proyecto se publica a efecto de que los interesados, dentro de los siguientes sesenta días naturales, contados a partir de la fecha de su publicación, presenten sus comentarios en idioma español y con el sustento técnico suficiente ante el Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, sito en Monterrey número 33, planta baja, colonia Roma, código postal 06700, México, D.F., teléfono 50-80-52-00, extensión 1480, fax 55-11-14-99, correo electrónico rfs@cofepris.gob.mx.

Durante el plazo mencionado, los documentos que sirvieron de base para la elaboración del proyecto estarán a disposición del público para su consulta en el domicilio del Comité.

PREFACIO

En la elaboración de la presente Norma participaron los siguientes organismos e instituciones:

SECRETARIA DE SALUD.

Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia

CONSEJO DE SALUBRIDAD GENERAL.

Comisión Interinstitucional del Cuadro Básico de Insumos del Sector Salud.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL.

División Institucional de Cuadros Básicos de Insumos para la Salud.

INSTITUTO DE SEGURIDAD Y SERVICIOS SOCIALES DE LOS TRABAJADORES DEL ESTADO.

Dirección Médica. Cuadros Básicos.

INSTITUTO DE SEGURIDAD SOCIAL DEL ESTADO DE MEXICO Y MUNICIPIOS.

Coordinación de Servicios de Salud.

UNIVERSIDAD NACIONAL AUTONOMA DE MEXICO.

Facultad de Química.

Facultad de Medicina.

INSTITUTO POLITECNICO NACIONAL.

Centro de Investigación y Estudios Avanzados.

Escuela Nacional de Ciencias Biológicas.

BENEMERITA UNIVERSIDAD AUTONOMA DE PUEBLA.

Facultad de Ciencias Químicas.

CAMARA NACIONAL DE LA INDUSTRIA FARMACEUTICA.

ASOCIACION MEXICANA DE LABORATORIOS FARMACEUTICOS, A.C.

ACADEMIA NACIONAL DE CIENCIAS FARMACEUTICAS.

ASOCIACION FARMACEUTICA MEXICANA, A.C.

ASOCIACION MEXICANA DE FARMACOVIGILANCIA, A.C.

COLEGIO NACIONAL DE QUIMICOS FARMACEUTICOS BIOLOGOS MEXICO, A.C.

PRODUCCION QUIMICO FARMACEUTICA, A.C.

INDICE

0. Introducción
1. Objetivo y campo de aplicación
2. Definiciones, símbolos y abreviaturas
3. Clasificación de eventos adversos, sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos
4. Organización
5. Metodología
6. Notificación de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos
7. Funciones, responsabilidades y actividades de los integrantes del Programa Permanente de Farmacovigilancia
8. Concordancia con normas internacionales y mexicanas
9. Bibliografía
10. Observancia de la norma
11. Evaluación de la conformidad
12. Vigencia

Apéndice informativo A.**Apéndice informativo B.****0. Introducción**

El uso terapéutico de un medicamento se basa en criterios de eficacia y seguridad, considerados desde la perspectiva de la relación riesgo/beneficio. De manera general, un medicamento es seguro cuando sus riesgos se consideran aceptables con relación al beneficio terapéutico que aporta, es decir, cuando el patrón de reacciones adversas resulta tolerable.

Las reacciones adversas de los medicamentos se definen como: "Cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el humano para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica" (Organización Mundial de la Salud -OMS-, 1972) y a la farmacovigilancia como:

"La ciencia que versa sobre la forma de: coleccionar, vigilar, investigar y evaluar la información sobre los efectos de los medicamentos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales, con el objetivo de identificar información nueva acerca de las reacciones adversas y prevenir daños en los pacientes" (Organización Mundial de la Salud -OMS-, 2002). El alcance de la presente Norma se define en el rubro 1 "Objetivo y Campo de aplicación".

La detección de las reacciones adversas a los medicamentos se lleva a cabo de manera inicial en los estudios clínicos, en los cuales se obtiene información limitada, lo que a su vez hace necesario continuar con esta tarea durante su comercialización, para así detectar las reacciones adversas poco frecuentes (incidencia <1/1000), de inicio tardío o en poblaciones específicas (niños, ancianos, mujeres embarazadas, entre otros), dado que en este momento ya se incluyen a todo tipo de sujetos.

El Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos ha seleccionado como metodología para la detección de las Reacciones Adversas a los Medicamentos, a la Notificación Espontánea, ya que a través del tiempo ha demostrado su utilidad para detectar reacciones adversas nuevas. Este método emplea la valoración de la causalidad, cuya finalidad es disminuir la ambigüedad de los datos, así como evitar conclusiones erróneas, mediante la utilización de los algoritmos estandarizados.

Cabe destacar que a nivel mundial, las notificaciones de las sospechas de las reacciones adversas a los medicamentos incluyendo a los medicamentos biotecnológicos, productos biológicos, plantas medicinales y medicinas tradicionales procedentes de los países miembros y provenientes de los profesionales de la salud, pacientes, la industria farmacéutica y los centros de investigación, ingresan a la base de datos de la Organización Mundial de la Salud (vigibase), dotada de una arquitectura neural, donde se les aplica un procedimiento estadístico que permite encontrar reacciones adversas nuevas (señales). La confirmación de

asociación entre la Reacción Adversa y el Medicamento se demuestra mediante la realización de estudios epidemiológicos.

En México, la farmacovigilancia inicia oficialmente en 1995, cuando la autoridad sanitaria (Secretaría de Salud), como parte de las Reformas del Sector Salud 1995–2000, implementa dentro del programa de control y vigilancia de medicamentos, el Programa Permanente de Farmacovigilancia, que para dar cumplimiento a las actividades de farmacovigilancia instituye la creación del Centro Nacional de Farmacovigilancia como unidad coordinadora y el establecimiento de Centros de Farmacovigilancia en cada entidad federativa, con el objetivo de fortalecer la racionalización y optimización de la terapéutica mexicana, y así poder detectar oportunamente, problemas potenciales relacionados con los mismos. El Programa Permanente de Farmacovigilancia sigue los lineamientos establecidos por la Organización Mundial de la Salud y se integra en 1999 al Programa Internacional de Monitoreo de los medicamentos con sede en Uppsala, Suecia.

Así, la farmacovigilancia se considera como una más de las actividades de la salud pública, destinada a la identificación, cuantificación, evaluación y prevención de los posibles riesgos derivados del uso de los medicamentos en humanos. Por lo tanto la farmacovigilancia es una actividad de responsabilidad compartida entre todos los agentes que utilizan el medicamento: el representante legal en México o responsable sanitario del titular del registro sanitario, la autoridad sanitaria reguladora, los profesionales sanitarios y los pacientes.

Con base en lo anteriormente expuesto, la farmacovigilancia requiere de la colaboración de los países miembros del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos y por ende depende del compromiso y la responsabilidad de todos y cada uno de los profesionales de la salud, lo que obviamente redundará en beneficios para la humanidad.

1. Objetivo y campo de aplicación

1.1 Objetivo

La presente Norma establece los lineamientos sobre los cuales se deben realizar las actividades de la farmacovigilancia.

1.2 Campo de aplicación

La presente Norma es de observancia obligatoria en el territorio nacional para las instituciones y organismos del Sistema Nacional de Salud, profesionales de la salud, centros de investigación clínica, titulares del registro sanitario y comercializadores de los medicamentos, incluyendo vacunas, así como de los remedios herbolarios.

2. Definiciones, símbolos y abreviaturas

Para efectos de la presente Norma se establecen las siguientes definiciones, símbolos y abreviaturas:

2.1 Definiciones

2.1.1 Abuso, al empleo excesivo y voluntario de un fármaco o medicamento, intermitente o permanentemente, en condiciones distintas a las recomendadas en la información para prescribir autorizada en su registro o en la práctica médica común. Este hábito puede producir lesiones orgánicas, dependencia y trastornos de conducta.

2.1.2 Atención médica, al conjunto de servicios que se proporcionan al individuo, con el fin de promover, proteger y restaurar su salud.

2.1.3 Buenas Prácticas de Farmacovigilancia, al documento emitido por el Centro Nacional de Farmacovigilancia que incluye al conjunto de lineamientos destinados a garantizar: la autenticidad y la calidad de los datos recogidos para la evaluación en cada momento de los riesgos asociados a los medicamentos; la confidencialidad de las informaciones relativas a la identidad de las personas que hayan presentado o notificado las reacciones adversas; y el uso de criterios uniformes en la evaluación de las notificaciones y en la generación de señales.

2.1.4 Calidad de la información, a la exhaustividad e integridad de los datos contenidos en la notificación de sospecha de reacción adversa.

2.1.5 Centro Estatal de Farmacovigilancia, a la Unidad de Farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud de cada entidad federativa que participa oficialmente en el Programa Permanente de Farmacovigilancia de manera coordinada con el Centro Nacional de Farmacovigilancia, que se encarga de organizar, promover, ejecutar y evaluar los resultados del programa en la entidad federativa correspondiente y de comunicarlos al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

2.1.6 Centro Institucional de Farmacovigilancia, a la Unidad de Farmacovigilancia de una institución del Sistema Nacional de Salud que participa oficialmente en el Programa Permanente de Farmacovigilancia, de

manera coordinada con el Centro Nacional de Farmacovigilancia y reconocido por éste, que se encarga institucionalmente de organizar, promover, ejecutar, evaluar los resultados del programa y de comunicarlos al Centro Nacional de Farmacovigilancia.

2.1.7 Centro Nacional de Farmacovigilancia, al organismo oficial de farmacovigilancia dependiente de la Secretaría de Salud, encargado de organizar a nivel nacional el programa, además de emitir las políticas en farmacovigilancia acordes con la legislación en materia de salud del país y con los lineamientos del Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos; y de evaluar y comunicar los resultados del programa al Centro Colaborador, The Uppsala Monitoring Centre.

2.1.8 Confidencialidad, a la garantía de no divulgar la identidad u otra información de los pacientes, así como la identidad de los profesionales de la salud, instituciones y organismos que formulan las notificaciones de sospecha de las reacciones adversas de los medicamentos.

2.1.9 Denominación distintiva, al nombre que como marca comercial, le asigna el laboratorio o fabricante a sus especialidades farmacéuticas con el fin de distinguirla de otras similares, previa aprobación de la autoridad sanitaria y registro ante las autoridades competentes.

2.1.10 Denominación genérica, denominación común internacional o nombre genérico, al nombre del medicamento, determinado a través de un método preestablecido, que identifica al fármaco o sustancia activa, reconocido internacionalmente y aceptado por la autoridad sanitaria.

2.1.11 Empresa farmacéutica, a aquella que interviene en algún proceso de investigación, fabricación, distribución, almacenamiento y comercialización de medicamentos con o sin planta en México.

2.1.12 Estudio clínico o ensayo clínico controlado, a cualquier investigación que se lleva a cabo en humanos y que tiene como objetivo descubrir o verificar los efectos clínicos, farmacológicos y/u otros efectos farmacodinámicos de un producto en investigación y/o identificar cualquier reacción adversa de un producto en investigación y/o estudiar la absorción, distribución, metabolismo y excreción con el objetivo de evaluar la eficacia y la seguridad de un medicamento de investigación. Los términos de estudio clínico y ensayo clínico son sinónimos.

2.1.13 Estudios de fase III, a la administración de un medicamento de investigación a grupos grandes de pacientes (generalmente externos), para definir su utilidad terapéutica e identificar reacciones adversas, interacciones y factores externos que puedan alterar el efecto farmacológico.

2.1.14 Estudios de fase IV, a los estudios que se llevan a cabo después de que se concede el registro del medicamento y autorización para su venta y que tiene por objeto general el comprobar la seguridad del medicamento o recopilar nueva información sobre la misma durante el empleo generalizado y prolongado.

2.1.14.1 Estudios clínicos fase IV (de intervención), a aquellos estudios post comercialización que tienen el objeto principal de buscar nuevas indicaciones, nuevas rutas de administración, nuevos tratamientos, nuevas combinaciones terapéuticas, nuevas dosis, entre otras además de evaluar la seguridad del medicamento.

2.1.14.2 Estudios de fase IV (de no intervención), a los estudios observacionales, realizados durante la comercialización de un medicamento para vigilar el perfil de su seguridad con el uso cotidiano, de acuerdo con las condiciones de autorización del mismo.

2.1.15 Estudios de post comercialización temprana, a aquellos que, a solicitud de la autoridad, se realizan en los primeros 2 ó 3 años de comercialización de todas las moléculas nuevas, para seguimiento del perfil de la seguridad e incluyen aquellas actividades encaminadas a identificar y caracterizar los riesgos potenciales de los medicamentos a través de una vigilancia activa. Véase Apéndice informativo A.

2.1.16 Estudios de farmacovigilancia intensiva, a los estudios post comercialización que se llevan a cabo en grupos bien definidos de población, en los que se emplea la vigilancia activa y sistemática de la aparición de reacciones adversas de un medicamento durante la etapa de prescripción, cuya finalidad es confirmar, caracterizar y cuantificar posibles riesgos. Incluye la recolección de datos completos sobre el diagnóstico y el tratamiento de los pacientes hospitalizados o ambulatorios, seleccionados mediante entrevistas y protocolos estructurados. Dichos estudios se realizan en condiciones de uso del medicamento, es decir, bajo las condiciones de autorización del mismo. Véase apéndice informativo A.

2.1.17 Error de medicación, a cualquier incidente prevenible que puede causar daño al paciente o dar lugar a la utilización inapropiada de los medicamentos, cuando éstos están bajo el control de los profesionales sanitarios o del paciente o consumidor. Estos incidentes pueden estar relacionados con la práctica profesional, con los productos, con los procedimientos o con los sistemas, incluyendo fallos en la prescripción, comunicación, etiquetado, envasado, denominación (distintiva o genérica), preparación, dispensación, distribución, administración, educación, seguimiento y utilización.

2.1.18 Evento adverso/experiencia adversa, a cualquier ocurrencia médica indeseable que pueda presentarse con el uso de un medicamento pero que no necesariamente tiene una relación causal con el mismo.

2.1.19 Eventos temporalmente asociados a la vacunación, a las manifestaciones clínicas posteriores a la administración de una o más vacunas y que no pueden ser atribuidos inicialmente a alguna entidad nosológica específica; la temporalidad dependerá de las especificaciones de cada vacuna.

2.1.20 Falta de eficacia, a la ausencia, disminución o cambios del efecto que aparecen de manera inesperada con el uso aprobado del medicamento.

2.1.21 Farmacovigilancia, a la ciencia y actividades relacionadas con la detección, evaluación, comprensión y prevención de eventos adversos o cualquier problema relacionado a los insumos para la salud. Para los fines de esta norma, quedan excluidos los dispositivos médicos, los cuales son considerados en la norma correspondiente a tecnovigilancia.

2.1.22 Ficha técnica nacional, al documento que contiene información relevante acerca del comportamiento del medicamento en la población mexicana.

2.1.23 Formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos, al instrumento empleado para recopilar datos clínicos del paciente, la información y exposición al medicamento, así como la reacción(es) adversa(s) y el origen del reporte.

2.1.24 Fuente documental, a todo documento original en relación con un reporte de sospecha de reacción adversa, que incluye, pero no se limita a:

a) Un informe de la conversación telefónica o el envío postal inicial del notificador, o del responsable de farmacovigilancia.

b) Formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos complementado por el notificador o persona encargada de farmacovigilancia.

c) Resultados de pruebas complementarias, o resúmenes de historias clínicas.

2.1.25 Informe de Farmacovigilancia, al requisito para la renovación de registros que incluye: acuse del informe de seguridad en México, los acuses de recibo del o de los reportes periódicos de seguridad y de los reportes de seguridad de estudios clínicos que se hubieran realizado o se lleven a cabo durante el período de renovación de registros.

2.1.26 Informe de seguridad en México, al instrumento que elabora el titular del registro sanitario con referencia a sus productos que permite visualizar el comportamiento de las reacciones adversas que se presentan en pacientes mexicanos en un periodo de 5 años a través de frecuencias y datos que permite estimar la incidencia real en forma complementaria para evaluar el balance riesgo-beneficio del producto en la población.

2.1.27 Insumos para la Salud, a los que se refiere el artículo 194 bis de la Ley General de Salud.

2.1.28 Líder de proyecto estatal de Farmacovigilancia, al profesional de la salud encargado de coordinar las actividades en materia de Farmacovigilancia dentro de la entidad federativa.

2.1.29 Notificación, a la acción mediante la cual se hace del conocimiento de la autoridad el informe concerniente a un paciente que ha desarrollado una manifestación clínica que se sospecha fue causada por un medicamento y que se realiza a través del formato correspondiente debidamente llenado por el notificador.

2.1.30 Notificación espontánea, a la acción empleada en farmacovigilancia consistente en el reporte voluntario que hacen los profesionales de la salud, pacientes o sus familiares, en lo concerniente a las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos.

2.1.31 Plan de Farmacovigilancia, al conjunto de actividades e intervenciones de farmacovigilancia diseñadas para identificar, caracterizar, prevenir o minimizar los riesgos relacionados a los medicamentos, incluyendo la evaluación de la efectividad de dichas intervenciones.

2.1.32 Plan de manejo de riesgos, al documento que describe las actividades e intervenciones designadas para caracterizar y prevenir los potenciales riesgos previamente identificados, relacionados con los medicamentos, incluyendo la medición de la efectividad de dichas intervenciones. Se llevan a cabo en las fases preclínica, clínica y de comercialización. Deberán tener objetivos prácticos, específicos y medibles para poder alcanzar la meta y esto dependerá del tipo, frecuencia y severidad del riesgo. Consta de tres partes: 1) especificación sobre la seguridad del producto y características epidemiológicas a tratar, 2) Plan de Farmacovigilancia, y 3) actividades de minimización de riesgos (acciones propuestas de cómo minimizar las preocupaciones relacionadas a asuntos de seguridad).

2.1.33 Profesionales de la salud, a los profesionistas con título o certificado de especialización, legalmente expedidos y registrados por las autoridades educativas competentes, que ejercen actividades profesionales para proveer cuidados a la salud en humanos.

2.1.34 Punto de corte de información, a la fecha a partir de la cual se debe recabar información para la entrega del siguiente reporte periódico de seguridad y que determina los periodos de la entrega del mismo.

2.1.35 Reacción adversa, a cualquier efecto perjudicial y no deseado que se presenta a las dosis empleadas en el hombre para la profilaxis, el diagnóstico, la terapéutica o la modificación de una función fisiológica.

2.1.36 Reacción adversa inesperada, a una reacción adversa cuya naturaleza o severidad no está descrita en la literatura científica o en la información para prescribir, ni en la documentación presentada para su registro y que no es posible inferirla de su actividad farmacológica.

2.1.37 Reporte a la exposición del medicamento durante el embarazo, a cualquier reporte de profesionales de la salud o de consumidores donde el embrión o feto pudiese haber sido expuesto a uno o más medicamentos o cuando un fármaco o sus metabolitos tienen un período de vida media de eliminación durante el cual el embrión o feto pudieran estar expuestos.

2.1.38 Reporte de seguridad en estudio clínico, al informe detallado de frecuencia e incidencias de reacciones adversas presentadas durante el desarrollo del estudio clínico o de farmacovigilancia que tengan un centro de investigación en el país. Los reportes de seguridad pueden ser de dos tipos: reporte de seguridad de seguimiento y reporte de seguridad final.

2.1.39 Reporte periódico de seguridad, al documento que contiene el resumen de la información nacional e internacional actualizada sobre la seguridad de una especialidad farmacéutica, realizado por el área de seguridad del titular del registro sanitario del medicamento.

2.1.40 Responsable de Farmacovigilancia, al profesional de la salud encargado de coordinar e implementar las actividades en materia de Farmacovigilancia dentro de una Unidad de Farmacovigilancia, quien será el único interlocutor válido en esta materia ante el Centro Nacional de Farmacovigilancia.

2.1.41 Secretaría, a la Secretaría de Salud.

2.1.42 Señal, a la información comunicada sobre una posible relación causal entre un acontecimiento adverso y un medicamento, cuando previamente se desconocía esta relación o estaba documentada en forma incompleta. Habitualmente se requiere más de una notificación para generar una señal, dependiendo de la gravedad del acontecimiento y de la calidad de la información.

2.1.43 Sobredosis, al empleo de un medicamento en cantidades mayores a las indicadas en la información para prescribir autorizada. La sobredosis puede ser accidental o intencional, puede haber sido prescrita o administrada accidentalmente o deberse a una exposición no intencional (ej. exposición laboral).

2.1.44 Sospecha de reacción adversa, a cualquier manifestación clínica no deseada que dé indicio o apariencia de tener una relación causal con uno o más medicamentos.

2.1.45 Unidad de Farmacovigilancia, a la entidad dedicada a la implementación y desarrollo de actividades de farmacovigilancia del Sistema Nacional de Salud.

2.1.46 Valoración de la causalidad, a la metodología empleada para estimar la probabilidad de atribuir a un medicamento la reacción adversa observada. Ubica a las reacciones adversas en categorías probabilísticas.

2.2 Símbolos y abreviaturas.

El significado de los símbolos y abreviaturas utilizados en la presente Norma es el siguiente:

2.2.1	<	Menor que
2.2.2	BPFV	Buenas Prácticas de Farmacovigilancia
2.2.3	CE	Centro Estatal de Farmacovigilancia
2.2.4	CeNSIA	Centro Nacional para la Salud de la Infancia y la Adolescencia
2.2.5	CI	Centro Institucional de Farmacovigilancia
2.2.6	CNFV	Centro Nacional de Farmacovigilancia
2.2.7	COFEPRIS	Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios
2.2.8	EA	Evento Adverso

2.2.9	ETAV	Eventos temporalmente asociados a la vacunación
2.2.10	FEUM	Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos
2.2.11	hrs	Horas
2.2.12	ICH	Conferencia Internacional sobre Armonización (International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use)
2.2.13	OMS	Organización Mundial de la Salud
2.2.14	PCI	Punto de corte de información
2.2.15	PPFV	Programa Permanente de Farmacovigilancia
2.2.16	RAM	Reacción adversa de los medicamentos
2.2.17	RPS	Reporte periódico de seguridad
2.2.18	SRA	Sospecha de reacción adversa

3. Clasificación de eventos adversos, sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos.

3.1 Los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la intensidad de la manifestación clínica en:

3.1.1 Leves. Se presentan con signos y síntomas fácilmente tolerados, no necesitan tratamiento, ni prolongan la hospitalización y pueden o no requerir de la suspensión del medicamento.

3.1.2 Moderadas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), sin amenazar directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y puede o no requerir la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

3.1.3 Severas. Interfiere con las actividades habituales (pudiendo provocar bajas laborales o escolares), amenaza directamente la vida del paciente. Requiere de tratamiento farmacológico y requiere la suspensión del medicamento causante de la reacción adversa.

3.2 Con base en el desenlace, los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas se clasifican de acuerdo con la gravedad de la manifestación clínica en:

3.2.1 Graves (serio). Cualquier manifestación clínicamente importante que se presenta con la administración de cualquier dosis de un medicamento, y que:

3.2.1.1 Causa la muerte de paciente.

3.2.1.2 Pone en peligro la vida de paciente en el momento mismo en que se presenta.

3.2.1.3 Hace necesario hospitalizar o prolongar la estancia hospitalaria.

3.2.1.4 Es causa de invalidez o de incapacidad persistente o significativa.

3.2.1.5 Es causa de alteraciones o malformaciones en el recién nacido.

3.2.2 No Graves. A los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas leves y moderadas.

3.3 La notificación de los eventos adversos, las sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas, de acuerdo con la Calidad de la información, se clasifican en:

3.3.1 Grado 0. Cuando el formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos sólo incluye un paciente identificable, una manifestación clínica, un medicamento sospechoso y los datos del notificador.

3.3.2 Grado 1. Cuando además de los datos del Grado 0, se incluyen las fechas de inicio de la sospecha de la reacción adversa y de inicio y término del tratamiento (día, mes y año).

3.3.3 Grado 2. Cuando además de los datos del Grado 1, se incluyen denominación genérica y distintiva, posología, vía de administración, motivo de prescripción, consecuencia del evento y datos importantes de la historia clínica.

3.3.4 Grado 3. Cuando además de los datos del Grado 2, se incluyen la reaparición de la manifestación clínica consecuente a la re-administración del medicamento (re-administración positiva).

3.4 Las reacciones adversas se clasifican de acuerdo a la valoración de la causalidad bajo las categorías probabilísticas siguientes:

3.4.1 Cierta. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que ocurre en un tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y no puede explicarse por la evolución natural del padecimiento, una patología concomitante o a la administración de otros medicamentos. La respuesta a la suspensión del medicamento debe ser clínicamente evidente.

3.4.2 Probable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento y que difícilmente puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. Al suspender la administración del medicamento(s) sospechoso(s) se obtiene una respuesta clínica razonable. No es necesario readministrar el medicamento.

3.4.3 Posible. Consiste en un evento (manifestación clínica o resultado anormal de una prueba de laboratorio) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento, el cual también puede atribuirse a la evolución natural del padecimiento, patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos. No se dispone de la información relacionada con la suspensión de la administración del medicamento sospechoso o bien ésta no es clara.

3.4.4 Dudosa. Consiste en un evento (manifestación clínica o una prueba de laboratorio anormal) que sigue una secuencia de tiempo razonable posterior a la administración del medicamento que hace la relación de causalidad improbable (pero no imposible), lo que podría explicarse de manera aceptable por ser parte de la evolución natural del padecimiento, o bien debido a la presencia de patologías concomitantes o a la administración de otros medicamentos.

3.4.5 Condicional-Inclasificable. Consiste en un evento (manifestación clínica o un resultado anormal de una prueba de laboratorio) que no puede ser evaluado adecuadamente debido a que se requieren más datos o porque los datos adicionales aún están siendo analizados.

3.4.6 No evaluable-Inclasificable. Consiste en un reporte sugerente de una reacción adversa que no puede ser evaluado debido a que la información recabada es insuficiente o contradictoria. El reporte no puede ser completado o verificado.

3.4.7 Para el caso de vacunas, serán consideradas las categorías de causalidad anteriormente mencionadas, así como la siguiente clasificación clínico-epidemiológica:

3.4.7.1 Causales o Inducidos por vacunas: Son aquellos eventos que guardan relación con los diferentes componentes de la vacuna, y que se presentan en un individuo en particular.

3.4.7.2 Errores técnicos o programáticos: Este tipo de evento adverso se presenta cuando existen dificultades en la conservación, almacenamiento, transporte y administración de la vacuna.

3.4.7.3 Eventos coincidentes: Son aquellas reacciones que se presentan aun si el individuo no hubiera sido vacunado.

3.4.7.4 Eventos de causa desconocida: Son aquellos en que las causas no corresponden con alguna de las mencionadas anteriormente, y por lo tanto se desconoce la razón del evento.

4. Organización

4.1. La Farmacovigilancia en México se realiza a través del PPFV, el cual es un instrumento implementado por la Secretaría que tiene por objeto conocer el perfil de seguridad y detectar oportunamente problemas potenciales relacionados con el uso de los medicamentos en el territorio nacional.

4.2 Participan en el PPFV:

4.2.1 El CNFV, que contará con un Comité Técnico Científico.

4.2.1.1 Este Comité dependerá del Consejo Científico de la COFEPRIS, y estará conformado por un Presidente, el suplente del presidente, un secretario técnico y por profesionales de la salud representantes del propio CNFV, de Instituciones del Sistema Nacional de Salud y de educación superior, de colegios de profesionistas, asociaciones y cualquier otra entidad o dependencia que se requiera.

4.2.2 Los Centros Estatales e Institucionales.

4.2.3 Las Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria del Sistema Nacional de Salud, de la Industria Químico Farmacéutica, de los Centros de Investigación Clínica, Terceros Autorizados especializados en Farmacovigilancia, almacenes de depósito y distribución de medicamentos para uso humano.

4.2.4 Los profesionales de la salud.

4.2.5 Los pacientes.

5. Metodología

5.1 La Farmacovigilancia se llevará a cabo empleando:

5.1.1 Método de notificación espontánea.

5.1.2 Método de farmacovigilancia intensiva.

5.2 El análisis de la farmacovigilancia se realizará a través de la siguiente información:

5.2.1 Estudios de fase IV.

5.2.2 Reporte periódico de seguridad.

5.2.3 Informe de seguridad en México.

5.2.4 Reportes de seguridad de estudios clínicos.

5.2.5 Generación de señales.

5.2.6 Bases de datos epidemiológicas.

5.2.7 Planes de manejo de riesgos.

6. Notificación de las sospechas de reacciones adversas de los medicamentos

6.1 Los profesionales de la salud tienen la obligación de notificar todas las sospechas de RAM, tanto esperadas como inesperadas.

6.2 La notificación de las sospechas de las reacciones adversas, se llevará a cabo:

6.2.1 Durante la atención médica.

6.2.2 En los estudios clínicos, de los cuales se reportarán todos los eventos adversos.

6.2.3 Durante las actividades del plan de manejo de riesgos.

6.2.4 Durante el Programa Permanente de Vacunación.

6.3 En el caso de los estudios clínicos, la obligación del reporte de los eventos adversos durante la realización de los mismos recae conjuntamente en el patrocinador y el investigador principal que realice el estudio. La notificación al CNFV será solamente por una de las dos partes y previo acuerdo de ambas.

6.4 Los notificadores de las sospechas de RAM deberán emplear los formatos que establezca el CNFV, excepto con lo indicado en el numeral 6.5.

6.5 Las notificaciones que se realizan provenientes de personas no profesionales de la salud podrán notificar directamente las sospechas de las reacciones adversas a cualquier Unidad de Farmacovigilancia, ya sea a través de un profesional de la salud, vía telefónica o por cualquier otro medio de que dispongan.

6.6 Las sospechas de reacciones adversas identificadas por la Unidad de Farmacovigilancia del titular del registro sanitario en la literatura científica, deberán incluirse en los Reportes Periódicos de Seguridad, por lo tanto no será necesario enviarlas de manera individual al CNFV.

6.7 Los medios de envío de notificaciones serán los siguientes:

6.7.1 Por correo electrónico: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

6.7.2 Por teléfono: (55) 50805200 extensión: 1452.

6.7.3 Por fax: (55) 55148581

6.7.4 A través del Centro Integral de Servicios (CIS) en Monterrey número 33, planta baja, colonia Roma, código postal 06700, México, D.F.

6.7.5 A través de la página de la COFEPRIS. www.cofepris.gob.mx

6.8 En el Sistema Nacional de Salud, las notificaciones de las sospechas de las RAM deberán llevarse a cabo en los periodos que a continuación se estipulan:

6.8.1 En la atención médica, se tendrá la obligación de notificar a cualquier integrante del PPFV las sospechas de reacciones adversas:

6.8.1.1 Graves, en un periodo de no más de 15 días hábiles posteriores a su identificación.

6.8.1.2 Leves, moderadas y severas (no graves), en un periodo de no más de 30 días hábiles posteriores a su identificación.

6.8.1.3 En el caso de que se presenten tres casos iguales con el mismo medicamento y en el mismo lugar, deberán ser reportadas de manera inmediata al CNFV.

6.8.2 Centros Estatales, Institucionales y Unidades de Farmacovigilancia Hospitalarias.

6.8.2.1 Los Centros Estatales e Institucionales tendrán la obligación de notificar al CNFV las sospechas de reacciones adversas:

6.8.2.1.1 Graves, en un periodo máximo de 15 días hábiles a partir de su identificación.

6.8.2.1.2 Leves, moderadas y severas, en un periodo máximo de 30 días hábiles contados a partir de su identificación.

6.8.2.2 En el caso de unidades de farmacovigilancia hospitalarias enviarán la notificación a su centro estatal correspondiente en los tiempos establecidos en los numerales 6.8.2.1.1 y 6.8.2.1.2.

6.8.2.3 En el caso de que se presenten tres casos iguales con el mismo medicamento y en el mismo lugar, deberán ser reportadas de manera inmediata al CNFV.

6.8.3 Unidades de farmacovigilancia de las empresas farmacéuticas, tendrán la obligación de notificar al CNFV todas las sospechas de reacciones adversas:

6.8.3.1 Graves, en un periodo máximo de 15 días hábiles a partir de su identificación.

6.8.3.2 Leves, moderadas y severas (no graves) en un periodo máximo de 30 días hábiles contados a partir de su identificación.

6.8.3.3 En el caso de que se presenten tres casos iguales con el mismo medicamento y en el mismo lugar, deberán ser reportadas de manera inmediata al CNFV.

6.8.4 Estudios clínicos fase III y fase IV de intervención, tendrán la obligación de notificar al CNFV todos los eventos adversos:

6.8.4.1 Graves que sucedan en el extranjero, deberán incluirse en el reporte de seguridad final del estudio, sólo en caso de que el estudio tenga un centro de investigación en México.

6.8.4.2 Graves, que sucedan en pacientes mexicanos dentro del territorio nacional, en un periodo de no más de 15 días hábiles posteriores a su identificación.

6.8.4.3 Leves, moderados y severos (no graves), que sucedan en pacientes mexicanos dentro del territorio nacional, deberán incluirse en el reporte de seguridad final del estudio.

6.8.5 Estudios clínicos fase IV de no intervención, deberán notificar al CNFV todos los eventos adversos, reacciones adversas o sospechas de reacciones adversas ocurridos en pacientes mexicanos dentro del territorio nacional.

6.8.5.1 Graves, en un periodo de no más de 15 días hábiles posteriores a su identificación.

6.8.5.2 En el caso de que se presenten tres casos iguales graves concurrentemente con el medicamento en estudio y en el mismo centro en donde se está desarrollando el estudio, deberán ser reportadas de manera inmediata.

6.8.5.3 Leves, moderadas y severas (no graves) en un periodo máximo de 30 días hábiles contados a partir de su identificación.

6.8.5.4 Dependiendo de la molécula, el diseño y objetivo del estudio podrán modificarse los tiempos establecidos en los numerales 6.8.5.1 y 6.8.5.3.

6.8.6 Estudios de bioequivalencia, tendrán la obligación de notificar al CNFV todos los eventos adversos:

6.8.6.1 Graves, que sucedan en pacientes mexicanos dentro del territorio nacional, en un periodo de no más de 15 días hábiles posteriores a su identificación.

6.8.6.2 Leves, moderados y severos (no graves), que sucedan en pacientes mexicanos dentro del territorio nacional, deberán incluirse en el reporte de seguridad final del estudio.

6.8.7 Para los demás estudios clínicos, se deben notificar todos los eventos del estudio en un reporte de seguridad final.

6.8.8 Durante el Programa Permanente de Vacunación, tendrán la obligación de notificar directamente al CNFV o al CeNSIA los ETAV:

6.8.8.1 Graves, en un periodo de no más de 2 días hábiles posteriores a su identificación.

6.8.8.2 Leves, moderadas y severas en un periodo máximo de 30 días hábiles contados a partir de su identificación.

6.8.8.3 Cuando se presenten tres casos iguales del mismo lote de la vacuna y en el mismo lugar, deberán ser reportadas en un periodo de no más de 24 Hrs. posterior a su identificación.

7. Funciones, responsabilidades y actividades de los integrantes del Programa Permanente de Farmacovigilancia

7.1 Disposiciones generales

7.1.1 Realizar obligatoriamente la gestión de las notificaciones recibidas en su ámbito correspondiente.

7.1.2 Fomentar, en su ámbito correspondiente, la calidad y la notificación obligada y oportuna de sospechas de reacciones adversas.

7.1.3 Promover y cumplir las BPFV en su ámbito correspondiente.

7.1.4 Con el objetivo de evaluar de manera adecuada la causalidad, se requiere que las notificaciones de sospechas de reacciones adversas cumplan cuando menos con la calidad de información grado 2.

7.1.5 Todos los notificadores de las sospechas de RAM deberán emplear para dicho fin, los instrumentos o formatos que establezca el CNFV.

7.1.5.1 Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas pueden ser enviadas al CNFV vía electrónica, teléfono, fax y Centro Integral de Servicios de COFEPRIS. Estas recibirán confirmación de recepción.

7.1.5.2 Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas durante el embarazo (reporte a la exposición del medicamento durante el embarazo), periodo de lactancia y los primeros seis meses de vida del recién nacido, deberán enviarse al integrante del PPFV que corresponda de acuerdo al numeral 7.

7.1.5.3 Las notificaciones de seguimiento deben realizarse solamente cuando la información complementaria pudiera modificar la evaluación, conforme a los lineamientos del CNFV listados en el sitio oficial del CNFV de la COFEPRIS (www.cofepris.gob.mx).

7.1.5.4 Para el caso de medicamentos biotecnológicos, biológicos y vacunas, las notificaciones además de cumplir con la calidad de información grado 2, deben indicar el nombre del fabricante y el número de lote.

7.2. Del CNFV

7.2.1 Establecer y difundir las políticas, lineamientos, criterios, metodologías, programas, manuales y procedimientos en materia de farmacovigilancia.

7.2.2 Administrar la información de seguridad de los medicamentos.

7.2.3 Diseñar y promover las acciones, en materia de seguridad, que contribuyan al bienestar de los pacientes y al uso racional de los medicamentos, en apego al Programa Internacional de Monitoreo de los Medicamentos de la OMS.

7.2.4 Evaluar el perfil de seguridad (relación beneficio/riesgo) de medicamentos.

7.2.5 Coordinar y vigilar las actividades de Farmacovigilancia realizadas por los integrantes del PPFV mencionados en el numeral 4.2.

7.2.6 Establecer los códigos de identificación para las notificaciones.

7.2.7 Asignar los códigos de identificación para los estudios de farmacovigilancia fase IV de no intervención.

7.2.8 Ser el vínculo en materia de Farmacovigilancia con otras agencias internacionales de seguridad en medicamentos, incluyendo la OMS.

7.2.9 Actuar como centro de referencia, en materia de Farmacovigilancia, en el país.

7.2.10 Contar con un Comité Técnico Científico el cual fungirá como órgano asesor de consulta para la evaluación de casos específicos y toma de decisiones.

7.2.11 Ejercer el Secretariado Técnico del Comité Técnico Científico para el asesoramiento, en materia de seguridad de los medicamentos y toma de decisiones, cuando éste se requiera.

7.2.12 Elaborar las Reglas de Operación del Comité Técnico Científico.

7.2.13 Informar al área correspondiente de la Secretaría de Salud encargada de otorgar la autorización sanitaria así como al laboratorio farmacéutico involucrado, la resolución conjunta del Comité y el CNFV para llevar a cabo la medida administrativa correspondiente.

7.2.14 Avalar y monitorear los estudios clínicos fase IV de no intervención y los definidos en los planes de manejo de riesgos.

7.2.15 Emitir opinión técnica al Comité de moléculas nuevas respecto a la seguridad del producto.

7.2.16 Realizar el Dictamen Técnico de Farmacovigilancia en la prórroga de registros.

7.2.17 Monitorear el cumplimiento de las BPFV de todos los integrantes del PPFV.

7.2.18 Solicitar la apertura del código de asignación de tratamiento-del paciente afectado por un evento adverso grave durante la realización de estudios clínicos.

7.2.19 Solicitar la suspensión de un estudio clínico cuando se identifique que los riesgos superan los beneficios de continuar con el estudio.

7.3 Del Comité Técnico Científico del CNFV

7.3.1 Asesorar al CNFV en materia de seguridad de medicamentos.

7.3.2 Elaborar sus Reglas de Operación.

7.4 De los CE

7.4.1 Contar con un líder de proyecto, quien deberá tener un perfil profesional relacionado con las ciencias químicas, médicas o farmacéuticas.

7.4.2 Informar al CNFV de la identidad o reemplazo del líder de proyecto.

7.4.3 Elaborar y cumplir con un manual de procedimientos previamente avalado por el CNFV que asegure que existen los medios adecuados para:

7.4.3.1 Recibir, registrar y codificar cualquier informe de sospecha de reacción adversa de todas las fuentes posibles.

7.4.3.2 Detectar la posible duplicidad de notificaciones de sospechas de reacciones adversas o de datos.

7.4.3.3 Validar los datos verificando todas las fuentes documentales accesibles.

7.4.3.4 Enviar las sospechas de reacciones adversas al CNFV en los tiempos establecidos.

7.4.3.5 Realizar la valoración de la causalidad de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas.

7.4.3.6 Conservar todos los datos concernientes a la recolección y documentación del informe. Cualquier información incluyendo la verbal, debe estar escrita, fechada y archivada.

7.4.3.7 Garantizar la confidencialidad de la identidad de los pacientes y notificadores, verificar la seguridad de almacenamiento y transmisión de datos, especialmente los de computadora.

7.4.3.8 Proveer a sus responsables de las diferentes jurisdicciones y responsables en unidades de farmacovigilancia hospitalarias de información, capacitación y entrenamiento en el área de farmacovigilancia, así como del manejo de los Procedimientos Normalizados en Operación.

7.4.3.9 Registrar cualquier información relacionada con el medicamento utilizado durante la lactancia y el embarazo y vigilar sus consecuencias.

7.4.3.10 Identificar, investigar y hacer seguimientos de: los casos graves, inesperados, incluyendo aquellos que se presenten durante el embarazo y la lactancia.

7.4.3.11 Incentivar y promover la calidad del reporte de sospechas de reacciones adversas con los profesionales de la salud en la entidad.

7.4.3.12 Implementar convenios con instituciones de educación superior formadoras de profesionales de la salud y asociaciones de profesionales de las ciencias químicas, médicas o farmacéuticas para incluir a la farmacovigilancia como parte de la formación ética y profesional.

7.4.3.13 Sistematizar el proceso de farmacovigilancia y las notificaciones de sospechas de reacción adversa, de forma tal que permita el manejo óptimo de la información registrada en el estado.

7.4.3.14 Colaborar con el CNFV en las actividades relacionadas con la seguridad de los medicamentos, en la entidad.

7.4.3.15 Distribuir los formatos de Aviso de sospechas de reacciones adversas de los medicamentos a los profesionales de la salud de su entidad federativa.

7.4.3.16 Establecer un sistema interno de garantía de calidad que asegure el cumplimiento del proceso de farmacovigilancia, en el centro estatal.

7.4.4 Realizar actividades de retroalimentación al CNFV y a los notificadores que son profesionales de la salud, en lo referente a las acciones desarrolladas en materia de seguridad de los medicamentos.

7.4.5 Participar coordinadamente con el CNFV en apego a las disposiciones que éste establezca.

7.4.6 Implementar y coordinar un comité estatal de Farmacovigilancia.

7.4.7 Integrar y coordinar las Unidades de Farmacovigilancia hospitalaria del Sistema Nacional de Salud, instaurados en su Entidad Federativa.

7.4.8 Realizar actividades de difusión y fomento del PPFV en la entidad.

7.5 De los CI

7.5.1 Contar con un responsable de Farmacovigilancia que deberá tener un perfil profesional relacionado con las ciencias químicas, médicas o farmacéuticas.

7.5.2 Informar al CNFV de la identidad o reemplazo del responsable.

7.5.3 Elaborar y cumplir con un manual de procedimientos previamente avalado por el CNFV, que asegure que existan los medios adecuados para:

7.5.3.1 Establecer las vías para la adecuada recepción de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas que se presenten en su ámbito hospitalario.

7.5.3.2 Garantizar el registro de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas.

7.5.3.3 Realizar el correcto llenado del formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos.

7.5.3.4 Contar con un sistema que permita detectar la duplicidad de notificaciones de sospechas de RAM

7.5.3.5 Llevar a cabo la codificación de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas.

7.5.3.6 Verificar los datos de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas y garantizar que contengan la información requerida para su evaluación.

7.5.3.7 Realizar la evaluación de la causalidad de las notificaciones de sospechas de reacciones adversas.

7.5.3.8 Enviar las sospechas de reacciones adversas al CNFV en los tiempos establecidos.

7.5.3.9 Promover el PPFV y fomentar la importancia de la notificación de sospechas de reacciones adversas en todo el personal de su hospital.

7.5.3.10 Realizar el adecuado manejo de la base de datos.

7.5.3.11 Identificar los casos graves.

7.5.3.12 Dar seguimientos de los casos cuando se requiera.

7.5.4 Realizar actividades de retroalimentación al CNFV y a los notificadores, de las medidas administrativas relacionadas con la seguridad de los medicamentos.

7.5.5 Participar coordinadamente con el CNFV en apego a las disposiciones que éste establezca.

7.5.6 Identificar la necesidad de realizar estudios fase IV en su centro, para evaluar el perfil de seguridad de los medicamentos, proponiéndolos al CNFV con base en la necesidad detectada y desarrollarlos.

7.5.7 Promover y participar en la formación de los profesionales de la salud en materia de Farmacovigilancia, con base en los lineamientos establecidos por el CNFV.

7.5.8 Participar coordinadamente con el CE de su Entidad Federativa.

7.6 De las Unidades de Farmacovigilancia Hospitalaria del Sistema Nacional de Salud

7.6.1 Todos los Hospitales y Clínicas del Sistema Nacional de Salud deberán establecer su Unidad de Farmacovigilancia, designando un responsable, que deberá tener un perfil profesional relacionado con las ciencias químicas, médicas o farmacéuticas.

7.6.2 Informar al CE de la identidad de las personas asignadas en farmacovigilancia o cualquier modificación.

7.6.3 Elaborar y cumplir con un manual de procedimientos avalado por el CE, el cual garantice que existen los medios para:

7.6.3.1 Recibir, registrar y codificar cualquier informe de sospecha de reacción adversa de todas las fuentes posibles.

7.6.3.2 Detectar la posible duplicidad de notificaciones de sospechas de reacciones adversas o de datos.

7.6.3.3 Validar los datos verificando todas las fuentes documentales accesibles.

7.6.3.4 Incentivar y promover la calidad del reporte de sospechas de reacciones adversas con los profesionales de la salud en la entidad.

7.6.3.5 Identificar, investigar y hacer seguimientos de casos graves, inesperados, embarazo y lactancia.

7.6.3.6 Conservar todos los datos concernientes a la recolección y documentación del informe. Cualquier información incluyendo la verbal, debe estar escrita, fechada y archivada.

7.6.3.7 Garantizar la confidencialidad de la identidad de los pacientes y notificadores, verificar la seguridad del almacenamiento y transmisión de datos, especialmente los de computadora.

7.6.3.8. Capacitar y fomentar en el área de farmacovigilancia a todo el profesional de la salud y personal que colabora en el hospital, con base en los lineamientos establecidos por el CNFV.

7.6.3.9 Sistematizar el proceso de farmacovigilancia y las notificaciones de sospechas de reacciones adversas, que permita el manejo óptimo de la información contenida en el estado.

7.6.4 Realizar actividades de retroalimentación al CE y a los notificadores, de las medidas administrativas relacionadas con la seguridad de los medicamentos.

7.6.5 Participar coordinadamente con el CE, en apego a las disposiciones que éste establezca.

7.6.6 Implementar y coordinar un comité de Farmacovigilancia dentro del Hospital correspondiente.

7.6.7 Las notificaciones de sospechas de reacciones adversas recibidas deberán enviarlas al CE correspondiente dentro de los tiempos establecidos en el numeral 6.8.1.

7.6.8 Permitir que los investigadores con los que cuenta el Hospital participen en los estudios clínicos fase IV.

7.6.9 Evaluar los protocolos de investigación de los estudios clínicos fase IV a realizar que le sean solicitados.

7.6.10 Solicitar el aval del Comité de ética, cuando se necesite, para estudios clínicos fase IV.

7.6.11 Otorgar las facilidades para que el patrocinador del estudio clínico fase IV pueda darle seguimiento de acuerdo al protocolo aprobado.

7.7 De las Unidades de Farmacovigilancia de Empresas Farmacéuticas titulares de registros sanitarios.

7.7.1 El titular de registro sanitario a través de su representante legal en México o del responsable sanitario del titular del registro sanitario del medicamento conjuntamente con el responsable de la unidad de farmacovigilancia mencionado en el numeral 4.2.1.1 están obligados a notificar al CNFV, los eventos adversos de los estudios clínicos y las sospechas de reacciones adversas de los que tengan conocimiento y que pudieran haber sido causados por los medicamentos que se consumen en el territorio nacional.

7.7.2 El titular de registro sanitario a través de su representante legal en México o del responsable sanitario del titular del registro sanitario del medicamento conjuntamente con el responsable de la unidad de farmacovigilancia mencionado en el numeral 4.2.1.1 serán responsables de las siguientes actividades:

7.7.3 Contar con un responsable, que deberá tener un perfil profesional relacionado con las ciencias químicas, médicas o farmacéuticas, y quien debe asegurar que todas las notificaciones de los eventos adversos de los estudios clínicos y sospechas de reacciones adversas a los medicamentos recibidas en su Unidad de Farmacovigilancia, sean enviadas al CNFV.

7.7.4 Informar al CNFV la identidad del profesional responsable de la unidad de farmacovigilancia designado, quien será el único interlocutor válido en términos de Farmacovigilancia ante el CNFV. Así mismo informar cualquier cambio que se produzca.

7.7.5 Elaborar y cumplir con un manual de procedimientos apegado a la normatividad y guías vigentes, el cual contará con procedimientos que contemplen la descripción y desarrollo de las siguientes actividades:

7.7.5.1 Recibir y registrar cualquier sospecha de reacción adversa provenientes de cualquier fuente.

7.7.5.1.1 Así como aquellos eventos de mal uso o abuso, errores de medicación, inefectividad terapéutica, sobredosis, transmisión de agentes infecciosos a través de los medicamentos, y cualquier evento adverso relacionado con la calidad y la exposición al medicamento durante la lactancia y el embarazo, provenientes de los profesionales de la salud o consumidores que sean recibidos por el personal de la compañía.

7.7.5.2 Llenado del formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos establecido por el CNFV.

7.7.5.3 Detectar la duplicidad de notificación de sospechas de reacciones adversas o de datos.

7.7.5.4 Valorar o verificar los datos de sospechas de reacciones adversas.

7.7.5.5 Codificar el formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos.

7.7.5.6 Enviar al CNFV las sospechas de reacciones adversas en el formato y tiempos establecidos.

7.7.5.7 Elaborar y cumplir con un programa de capacitación.

7.7.5.8 Sistematizar los datos de farmacovigilancia.

7.7.5.9 Elaborar y someter los reportes periódicos de seguridad.

7.7.5.10 Elaborar y someter el informe de seguridad en México.

7.7.5.11 Elaborar y someter un Plan de manejo de riesgos.

7.7.5.12 Elaborar y someter el reporte de seguridad en estudios clínicos.

7.7.5.13 Investigar y realizar seguimiento de casos.

7.7.6 Elaborar y enviar al CNFV los protocolos de estudios fase IV de no intervención.

7.7.7 Dar respuesta a las solicitudes de información provenientes de las autoridades sanitarias, expresamente del CNFV.

7.7.8 Realizar actividades de retroalimentación al CNFV en caso de que sean identificados aspectos de seguridad que pudieran tener impacto en la salud pública.

7.7.9 Participar coordinadamente con el CNFV en apego a las disposiciones que éste establezca.

7.7.10 Actualizar y notificar de manera expedita al CNFV, los cambios en la información para prescribir de sus productos en el apartado de indicación terapéutica, reacciones adversas, interacciones, precauciones y contraindicaciones, siempre y cuando se haya modificado el perfil de seguridad de los mismos o a solicitud de la autoridad.

7.7.11 Comunicar de manera oportuna al CNFV cualquier transferencia de obligaciones y funciones entre titulares de registro.

7.7.12 Determinar e informar los posibles factores de riesgo mediante estudios de fase IV, a solicitud del CNFV o por iniciativa propia.

7.7.13 Notificar mediante un escrito libre al CNFV aquellos medicamentos no comercializados en México que cuenten con registro sanitario y explicar en dicho escrito libre el por qué no se comercializan en el país.

7.7.14 Para el caso de los medicamentos comercializados en México, y que se suspenda o interrumpa su comercialización, notificar las razones de suspensión mediante un escrito libre al CNFV.

7.7.15 Para moléculas nuevas de medicamentos, biológicos, biotecnológicos y huérfanos, se deberá formular un plan de manejo de riesgos que se presentará al CNFV conforme a lo acordado en el comité de moléculas nuevas.

7.7.16 Para medicamentos biotecnológicos, ya comercializados, cuando el CNFV identifique un riesgo específico solicitará al titular del registro un plan de manejo de riesgos el cual podrá incluir (cuando aplique) un estudio de farmacovigilancia activa, el cual se entregara al CNFV.

7.7.17 Reportes periódicos de seguridad

7.7.17.1 Elaborar RPS para todos los medicamentos autorizados y comercializados.

7.7.17.1.1 Para el caso de medicamentos autorizados y no comercializados en México, se inicia el envío de RPS a partir de la fecha de comercialización en México.

7.7.17.2 Los periodos de envío del RPS al CNFV cumplirán los siguientes tiempos:

7.7.17.2.1 Cada 6 meses los primeros 2 años.

7.7.17.2.2 Anualmente durante los siguientes 3 años.

7.7.17.2.3 Posteriormente cada 5 años.

7.7.17.3 Los RPS deberán ser enviados al CNFV, en un periodo máximo de 60 días hábiles posteriores al PCI.

7.7.17.4 Los RPS serán entregados por Registro sanitario y en español o inglés, acompañado de copia simple del registro sanitario, en un dispositivo electrónico anexo a la carta de sometimiento.

7.7.17.5 En caso de presentarse modificaciones en la indicación terapéutica el CNFV definirá si se requiere modificar los tiempos de envío de RPS.

7.7.17.6 Los reportes periódicos de seguridad deberán contener como mínimo los siguientes puntos:

7.7.17.6.1 Portada.

7.7.17.6.2 Introducción.

7.7.17.6.3 Estado de la autorización en el mercado.

7.7.17.6.4 Actualización de las acciones tomadas por las autoridades del titular de registro por razones de seguridad.

7.7.17.6.5 Cambios a la información de referencia del producto.

7.7.17.6.6 Pacientes expuestos.

7.7.17.6.7 Presentación de casos individuales.

7.7.17.6.8 Estudios clínicos, cuando aplique.

7.7.17.6.9 Otra información.

7.7.17.6.10 Evaluación general de la seguridad.

7.7.17.6.11 Conclusión.

7.7.17.6.12 Información para prescribir amplia autorizada y actualizada del medicamento en México.

7.7.17.6.13 Ficha técnica nacional, que deberá contener como mínimo la siguiente información: número total de casos reportados (incluyendo grado 0 y 1), número de casos por cada tipo de reacción adversa, número y descripción de las características de las reacciones adversas graves (serias), reacciones adversas nuevas incluyendo la naturaleza, frecuencia y gravedad de la reacción, número de unidades comercializadas del medicamento, así como cualquier dato que pueda ayudar a estimar la cantidad de pacientes expuestos.

7.7.18 Informe de Farmacovigilancia

7.7.18.1 Para efectos de la prórroga de renovación de registro sanitario, el titular de registro deberá presentar el informe de Farmacovigilancia, el cual contendrá los siguientes acuses:

7.7.18.1.1 Informe de seguridad en México, el cual será entregado 2 meses antes del sometimiento del trámite para la prórroga de renovación de registro sanitario.

7.7.18.1.2 RPS conforme a los tiempos establecidos en el numeral 7.7.17.3.

7.7.18.1.3 Reporte de seguridad de estudios clínicos, cuando aplique.

7.7.19 Planes de manejo de riesgos

7.7.19.1 Elaborar un Plan de manejo de riesgos para medicamentos cuando:

7.7.19.1.1 Se registren como moléculas nuevas en el país.

7.7.19.1.2 Se ha identificado un riesgo potencial.

7.7.19.1.3 La autoridad sanitaria lo solicite.

7.7.19.1.4 En productos biotecnológicos (innovadores y biocomparables), biológicos y huérfanos.

7.7.19.2 El Plan de manejo de riesgos debe ser enviado al CNFV para su revisión y posterior aprobación.

7.7.19.3 El Plan de manejo de riesgos será entregado al CNFV en español y deberá contener como mínimo los siguientes puntos:

7.7.19.3.1 Portada.

7.7.19.3.2 Especificación de seguridad del producto.

7.7.19.3.2.1 Breve descripción del producto.

7.7.19.3.2.2 Información de seguridad de riesgos conocidos y potenciales, incluyendo alteraciones en pruebas de laboratorio que se observan o son causadas por el medicamento de estudio.

7.7.19.3.2.3 Información faltante (poblaciones no estudiadas en la fase de pre-autorización).

7.7.19.4 Plan de Farmacovigilancia (actividades destinadas abordar los problemas de seguridad).

7.7.19.4.1 Actividades de rutina (notificación espontánea).

7.7.19.4.2 Actividades adicionales (potscomercialización temprana y Farmacovigilancia intensiva).

7.7.19.5 Plan de minimización de riesgos, actividades dirigidas a minimizar los riesgos identificados, tales como:

7.7.19.5.1 Modificaciones a la Información para Prescribir.

7.7.19.5.2 Restricción del ámbito de la prescripción.

7.7.19.5.3 Restricción en ciertos tipos de población.

7.7.19.5.4 Comunicación clara y oportuna del riesgo.

7.8 Centros de Investigación Clínica

7.8.1 Contar con un responsable, que deberá tener un perfil profesional relacionado con las ciencias químicas, médicas o farmacéuticas.

7.8.2 Dar aviso al CNFV de la cancelación de los protocolos de estudio fase III y fase IV que cuenten con un centro de investigación en México y de las razones de la misma.

7.8.3 Informar sobre las alertas derivadas de los estudios fase III y fase IV que cuenten con un centro de investigación en México.

7.8.4 Elaborar y cumplir con un manual de procedimientos apegado a la normatividad y guías vigentes, el cual contará con procedimientos que contemplen la descripción y desarrollo de las siguientes actividades:

7.8.4.1 Establecer las vías para la adecuada recepción de las notificaciones de eventos adversos presentados en estudios clínicos que cuenten con un centro de investigación en México.

7.8.4.2 Garantizar el registro de las notificaciones de los eventos adversos.

7.8.4.3 Realizar el correcto llenado del formato de Aviso de sospechas de reacciones adversas de medicamentos.

7.8.4.4 Contar con un sistema que permita detectar la duplicidad de los eventos adversos.

7.8.4.5 Llevar a cabo la codificación de los eventos adversos.

7.8.4.6 Verificar y valorar los datos de los eventos adversos.

7.8.4.7 Enviar los eventos adversos al CNFV en los tiempos establecidos.

7.8.4.8. Promover el PPFV y fomentar la importancia de la notificación de los eventos adversos.

7.8.4.9 Realizar el adecuado manejo de la base de datos.

7.8.4.10 Identificar los casos graves.

7.8.4.11 Dar seguimiento de los casos cuando se requiera.

7.8.5 La obligación de la notificación de los eventos adversos y el Reporte de seguridad del estudio clínico debe realizarse ya sea por el titular del registro, por el patrocinador o por el Centro de Investigación que lo lleve a cabo, previo acuerdo de las partes.

7.8.7 Participar coordinadamente con el CNFV en apego a las disposiciones que éste establezca.

7.8.8. Estudios fase III y Fase IV de intervención con Centros de Investigación en México

7.8.8.1 El titular del registro o patrocinador debe dar aviso al CNFV de todos los protocolos de estudio, en cuanto se reciba la aprobación de COFEPRIS, dicho aviso deberá incluir: título del estudio, número de protocolo, diseño del estudio, número de registro (si aplica), fecha de posible inicio y término del estudio.

7.8.8.2 Emitir un reporte de seguridad al final, incluyendo la siguiente información: título del estudio, número de protocolo, objetivos de la Investigación, descripción de la metodología de investigación, resultados del estudio, análisis y conclusiones. Reportar en tablas los eventos adversos no graves y graves del medicamento en estudio una vez abierto el ciego:

7.8.8.2.1 Las tablas de los eventos adversos leves, moderados, severos (no graves) y graves que sucedan en pacientes mexicanos dentro del territorio nacional deberán contener: número de notificación, iniciales, género y edad del paciente, fármaco sospechoso (nombre genérico), forma farmacéutica, dosis, frecuencia, vía de administración, fecha de inicio y término del tratamiento, motivo de prescripción, descripción del EA, fecha del evento (fecha de inicio y término) y desenlace del evento.

7.8.8.2.2 Las tablas los eventos adversos graves esperados e inesperados, relacionados, que sucedan en pacientes en el extranjero deberán contener: número de notificación, iniciales, género y edad del paciente, medicamento sospechoso (nombre genérico), forma farmacéutica, dosis, frecuencia, fecha de inicio y término tratamiento, descripción del EA, fecha del evento (fecha de inicio y termino), gravedad, causalidad, país.

7.8.9 Estudios Fase IV de no intervención con Centros de Investigación en México

7.8.9.4 Enviar al CNFV los protocolos para su revisión, los cuales deben cumplir con los lineamientos establecidos por el CNFV.

7.8.9.1 Emitir un reporte de seguridad de seguimiento cada seis meses a partir del momento de la aprobación del estudio, dicho informe deberá llevar una secuencia lógica e incluir la siguiente información: tabla de frecuencia de las sospechas de reacciones adversas observadas hasta el momento, número de pacientes enrolados al momento, problemas en el transcurso, número de dosis administradas (cuando aplique), reacciones graves que sucedan en pacientes en el extranjero y/o en caso de ser necesario información que el CNFV les solicite.

7.8.9.2 Emitir un reporte de seguridad final que deberá contener: título del estudio, número de protocolo, objetivos de la Investigación, descripción de la Metodología de Investigación, resultados del estudio, análisis y conclusiones.

7.8.9.3 Todos los eventos deberán ser resumidos al final del estudio en tablas de frecuencia; en caso de que el estudio sea multicéntrico, nacional o internacional, los eventos deberán estar identificados por país.

7.8.10 Estudios de bioequivalencia

7.8.10.1 Emitir un reporte de seguridad final que deberá contener: título del estudio, número de protocolo, objetivos de la Investigación, resultados del estudio, análisis y conclusiones. Reportar en tabla la siguiente información: número de notificación, nombre comercial, nombre genérico, lote y fecha de caducidad del medicamento sospechoso, iniciales, género y edad del paciente, fechas de inicio y final del tratamiento, sospecha de reacción adversa, fecha de inicio de la sospecha adversa, duración del evento, desenlace del evento, gravedad y causalidad.

7.8.11 Para los demás estudios clínicos, el titular del registro o patrocinador debe entregar el reporte de seguridad final al CNFV de acuerdo al numeral 7.8.8.2.

7.9 Farmacias y Almacenes de Depósito y Distribución de Medicamentos para Uso Humano que no sean titulares de registros sanitarios

7.9.1 Contar con el procedimiento en materia de Farmacovigilancia, destinado para establecimientos que indica el suplemento de la FEUM.

7.9.2 Dar respuesta a las solicitudes de información provenientes de las autoridades sanitarias.

7.9.3 Participar coordinadamente con el CNFV en apego a las disposiciones que éste establezca.

7.10 Profesionales de la salud

7.10.1 Notificar al CNFV o a cualquier otro integrante del PPFV, todas las sospechas de reacciones adversas (esperadas o inesperadas) detectadas provenientes de los pacientes o consumidores, incluyendo aquellas relacionados con el mal uso, abuso, sobredosis, falta de eficacia o errores de medicación.

7.10.2 Cooperar con el CNFV, CE o institucional correspondiente en las disposiciones solicitadas, con el fin de ampliar, completar o recabar mayor información relacionada a un caso.

7.10.3 Colaborar con los responsables de las Unidades de Farmacovigilancia de los laboratorios farmacéuticos o titulares de registro aportando información, cuando la soliciten, tras conocer la existencia de una sospecha de reacción adversa en un paciente que ha usado un medicamento.

7.10.4 Conservar la documentación clínica de las sospechas de reacción adversa a medicamentos detectados, con el fin de completar o realizar el seguimiento, en caso necesario.

7.10.5 Mantenerse informados sobre los datos de seguridad relativos a los medicamentos que habitualmente prescriban, dispensen o administren.

7.10.6 Retroalimentar a sus pacientes con información de la seguridad de los medicamentos que utilizan.

7.11 Pacientes o consumidores

7.11.1 Notificar al CNFV o a cualquier otro integrante del PPFV, cualquier-sospecha de reacción adversa que se presente durante y después de la administración de los medicamentos que se encuentra consumiendo, utilizando cualquier medio de comunicación.

8. Concordancia con normas internacionales y mexicanas

Esta Norma es parcialmente equivalente a los estándares internacionales:

8.1 ICH-E2E. Pharmacovigilance Planning. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 2004.

8.2 ICH-E2A. Clinical Safety Data Management: Definitions and Standards for Expedited Reporting. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 1994.

8.3 ICH-E6. Good Clinical Practice: Consolidated Guidance. International Conference on Harmonisation of technical requirements for registration of pharmaceuticals for human use, 1996.

9. Bibliografía

9.1 Ley General de Salud.

9.2 Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

9.3 Reglamento de Insumos para la Salud.

9.4 Reglamento de la Ley Federal sobre Metrología y Normalización.

9.5 Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios.

9.6 Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-1998, Que establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas.

9.7 The Uppsala Monitoring Centre/WHO Collaborating Centre for International Monitoring Centre. "Definition" [en línea] <<http://www.who-umc.org>> [Consulta: 21 de abril de 2004].

9.8 Meyboon RHB, Hekster YA, Egberts AGC, Gribnau FWJ, Edwards IR. Causal or Casual? Drug Saf. 1997;17(6):374-389.

9.9 The Uppsala Monitoring Centre/WHO Collaborating Centre for International Monitoring Centre. "¿Cómo identificamos los riesgos de los medicamentos?", Boletín Punto de Vista, parte 1, página 11, 2003.

9.10 Organización Panamericana de la Salud. "Buenas Prácticas de Farmacovigilancia". Washington, diciembre del 2010.

9.11 Buenas Prácticas de Farmacovigilancia para la Industria Farmacéutica Medicamentos de Uso Humano. Documento aprobado por el Comité Técnico de Inspección el 19 de Junio del 2002.

9.12 The importance of pharmacovigilance. WHO 2002.

9.13 Normas y procedimientos de trabajo del sistema cubano de farmacovigilancia.

9.14 Rehan H.S, et al, Physician's guide to Pharmacovigilance: terminology and causality assessment. European Journal of Internal Medicine 20 (2009) 3-8.

9.15 Análisis de datos de reacciones adversas Preparado por Luis M. Molinero (Alce Ingeniería) Asociación de la sociedad Española de Hipertensión, Liga Española para la lucha contra la Hipertensión Arterial Mayo 2004. En línea. < ww.seh-lilha.org/stat1.htm> [acceso septiembre de 2008].

9.16 Guidance for Industry Development and Use of Risk Minimization Action Plans U.S. Department of Health and Human Services Food and Drug Administration Center for Drug Evaluation and Research (CDER) Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) March 2005, FDA.

9.17 Rodríguez J.M.; Aguirre C.; García M.; Palop R. Farmacovigilancia. Farmacia Hospitalaria Capítulo 2.10. En línea. http://www.sefh.interguias.com/libros/tomo1/Tomo1_Cap2.10.pdf [acceso septiembre de 2008].

10. Observancia de la Norma

La vigilancia del cumplimiento de la presente Norma corresponde a la Secretaría de Salud, cuyo personal realizará la verificación y la vigilancia que sean necesarias.

11. Evaluación de la conformidad

La Evaluación de la conformidad podrá ser solicitada a instancia de parte por el responsable sanitario, el representante legal o la persona que tenga las facultades para ello, ante la autoridad competente o las personas acreditadas y aprobadas para tales efectos.

12. Vigencia

Esta Norma entrará en vigor a los 60 días naturales posteriores al de su publicación en el Diario Oficial de la Federación.

Sufragio Efectivo. No Reelección.

México, D.F., a 2 de febrero de 2012.- El Comisionado Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios y Presidente del Comité Consultivo Nacional de Normalización de Regulación y Fomento Sanitario, **Mikel Andoni Arriola Peñalosa**.- Rúbrica.

Apéndice informativo A. Métodos de Farmacovigilancia de acuerdo con la Guía ICH E2E:

A.1) Vigilancia pasiva

A.1.1) Reporte espontáneo de SRA

A.1.2) Series de casos

A.2) Reporte estimulado

A.3) Vigilancia activa

A.3.1) Sitios centinelas

A.3.2) Monitoreo de consumo de medicamentos

A.3.3) Registro

A.4) Estudios comparativos observacionales

A.4.1) Estudios de prevalencia

A.4.2) Estudios de casos y controles

A.4.3) Estudios de cohorte

A.5) Investigaciones clínicas diseñadas específicamente (*targeted*)

A.6) Estudios descriptivos

A.6.1) Estudios de la historia natural de la enfermedad

A.6.2) Estudios de utilización de medicamentos

Apéndice informativo B. Esquematización de la clasificación de eventos adversos, sospechas de reacción adversa y las reacciones adversas de los medicamentos.

B.1 EA, SRA, RAM Intensidad de la manifestación clínica	Leves
	Moderadas

	Severas
B.2EA, SRA, RAM Desenlace/ gravedad de la manifestación clínica	Graves (serio) No graves
B.3EA, SRA, RAM Calidad de la información	Grado 0 Grado 1 Grado 2 Grado 3
B.4 RAM valoración de la causalidad	Cierta Probable Posible Dudosa Condicional-Inclasificable No evaluable-Inclasificable