



Se manifiesta que el
archivo publicado es
la mejor versión
disponible con la
que cuenta el
Instituto Mexicano
del Seguro Social.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
UNIDAD DE ADQUISICIONES
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y
CONTRATACIÓN DE SERVICIOS
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y
CONTRATOS

CONVENIO MODIFICATORIO
N° 1 (UNO)
AL CONTRATO
012000991117423-065-00
REGISTRO SAI
U230632

PRIMER CONVENIO MODIFICATORIO AL CONTRATO ABIERTO NÚMERO 012000991117423-065-00, CON REGISTRO SAI U230632, PARA LA "ADQUISICIÓN CONSOLIDADA DE 763 CLAVES DE MEDICAMENTOS Y 377 DE MATERIAL DE CURACIÓN Y AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO PARA EL EJERCICIO FISCAL 2024", QUE CELEBRAN POR UNA PARTE EL INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL, EN LO SUCESIVO "EL INSTITUTO", REPRESENTADO POR LA C. ELVIA ASCENCIO MILLÁN, EN SU CARÁCTER DE APODERADA LEGAL Y TITULAR DE LA COORDINACIÓN TÉCNICA DE BIENES Y SERVICIOS, Y POR LA OTRA, LA EMPRESA DENOMIANDA MEDICAMENTOS INTERNACIONALES MEDINTER, S.A. DE C.V., EN LO SUCESIVO "EL PROVEEDOR", REPRESENTADA POR LA C. CLARA LUIGINA SALA, EN SU CARÁCTER DE REPRESENTANTE LEGAL, Y A QUIENES DE MANERA CONJUNTA SE LES REFERIRÁN COMO "LAS PARTES", AL TENOR DE LOS ANTECEDENTES, DECLARACIONES Y CLÁUSULAS SIGUIENTES:

ANTECEDENTES

- I.- Con fecha 1° de diciembre de 2023, "LAS PARTES" celebraron el contrato número 012000991117423-065-00, con registro SAI U230632, derivado del procedimiento de Licitación Pública Internacional Abierta Electrónica número LA-12-512-012000991-I-174-2023 para la Adquisición Consolidada de 763 claves de Medicamentos y 377 de Material de Curación y Auxiliares de Diagnóstico para el ejercicio fiscal 2024, con una vigencia a partir del 1 de enero y hasta el 31 de diciembre de 2024, conforme a lo establecido en los anexos que forman parte integral del mismo; el cual en lo sucesivo se denominará "EL CONTRATO".
- II.- En la Cláusula SÉPTIMA. MODIFICACIONES DEL CONTRATO de "EL CONTRATO", "LAS PARTES" acordaron que dicho instrumento jurídico podría ser modificado durante la vigencia del mismo, de conformidad con lo dispuesto en el artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público.
- III.- Mediante escritos de fechas 12 de febrero de 2024 y alcance del 21 de marzo de 2024, "EL PROVEEDOR" solicitó que se modificara "EL CONTRATO", con el objeto de realizar la Inclusión de Registro Sanitario, adjuntando la documentación soporte, documentos que se agregan al Anexo 1 (uno) del presente instrumento jurídico.
- IV.- A través de oficio número 09 53 84 61 1800/20240001752 de fecha 17 de abril de 2024, el Titular de la Coordinación de Control de Abasto, en apego a lo dispuesto en el artículo 52, cuarto párrafo de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, solicitó al Titular de la Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios la elaboración del presente Convenio Modificatorio, manifestando la justificación y soporte documental correspondiente al determinar la procedencia de la petición formulada por "EL PROVEEDOR", mismo que se agrega al Anexo 1 (uno) del presente instrumento jurídico.

DIVISIÓN DE CONTRATOS
NIVEL CENTRAL

Página 1

"Este Instrumento Jurídico fue elaborado de conformidad con los documentos correspondientes que se señalan".

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN UNIDAD DE ADQUISICIONES COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y CONTRATACIÓN DE SERVICIOS COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y CONTRATOS	CONVENIO MODIFICATORIO Nº 1 (UNO) AL CONTRATO 01200099117423-065-00 REGISTRO SAI U230632
---	--	---

- V.- Por oficio número 09 53 84 61 1CFD/003486/2024 de fecha 19 de abril de 2024, recibido el día 24 del mismo mes y año, la Titular de la División de Bienes Terapéuticos, solicitó al Titular de la División de Contratos la elaboración del presente convenio, remitiendo para tal efecto el soporte documental correspondiente, mismo que se agrega al **Anexo 1 (uno)** del presente instrumento jurídico.
- VI.- En atención a la petición formulada por el Titular de la Coordinación de Control de Abasto, como Área Consolidadora y Representante de los Administradores del Contrato, y de la Titular de la División de Bienes Terapéuticos, se elabora el presente convenio modificatorio en apego a lo dispuesto en el artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público.

DECLARACIONES

I. **"EL INSTITUTO"** declara que:

- I.1 Es un Organismo Descentralizado de la Administración Pública Federal con personalidad jurídica y patrimonio propios, que tiene a su cargo la organización y administración del Seguro Social, como un servicio público de carácter nacional, en términos de los artículos 4º y 5º de la Ley del Seguro Social.
- I.2 Conforme a lo dispuesto por el artículo 268 A de la Ley de Seguro Social, acredita su personalidad mediante el testimonio de la Escritura Pública 43,730 de fecha 28 de octubre de 2021, otorgada ante la fe del Licenciado José Luis Franco Varela, Titular de la Notaría Pública Número 150 de la Ciudad de México, e inscrita en el Registro Público de Organismos Descentralizados bajo el folio número 97-7-10112021-174804, de fecha 10 de noviembre de 2021; manifiesta bajo protesta de decir verdad que las facultades que le fueron conferidas no le han sido revocadas, modificadas, ni restringidas en forma alguna en cumplimiento a los artículos 24 y 25 de la Ley Federal de las Entidades Paraestatales, la **C. Elvia Ascencio Millán, Titular de la Coordinación Técnica de Bienes y Servicios y Apoderada Legal, con R.F.C. [REDACTED]** es la servidora pública que cuenta con facultades legales para celebrar el presente Convenio Modificatorio, quien podrá ser sustituida en cualquier momento en su cargo o funciones, sin que por ello, sea necesario celebrar un convenio modificatorio.
- I.3 Comparece a la firma de este Convenio Modificatorio, como Área Consolidadora y Representante de los Administradores de **"EL CONTRATO"**, el Titular de la Coordinación de Control de Abasto.

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

DIVISIÓN DE CONTRATOS
NIVEL CENTRAL

Página 2

"Este Instrumento Jurídico fue elaborado de conformidad con los documentos correspondientes que se señalan".

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN UNIDAD DE ADQUISICIONES COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y CONTRATACIÓN DE SERVICIOS COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y CONTRATOS	CONVENIO MODIFICATORIO Nº 1 (UNO) AL CONTRATO 012000991117423-065-00 REGISTRO SAI U230632
---	--	--

II. "EL PROVEEDOR" declara que:

II.1 Bajo protesta de decir verdad, la personalidad y facultades con que se ostentó en "**EL CONTRATO**" no han sido modificadas, limitadas o revocadas, por lo que actúa en este acto a través de la **C. Clara Luigina Sala**, en su carácter de Representante Legal.

III. "LAS PARTES" declaran que:

III.1 Es su voluntad celebrar el presente Convenio Modificatorio, a efecto de realizar la Inclusión de Registro Sanitario. Lo anterior, con fundamento en lo establecido en el artículo 52, párrafo cuarto, de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, así como lo señalado en la Cláusula **SÉPTIMA** de "**EL CONTRATO**".

III.2 Se reconocen mutuamente la personalidad con la que comparecen a la formalización del presente Convenio Modificatorio, misma que está debidamente acreditada, sin que exista modificación, revocación o limitación alguna que manifestar.

III.3 En el presente Convenio Modificatorio, no se realizan modificaciones que se refieran a precios, anticipos, pagos progresivos, especificaciones y, en general, cualquier cambio que implique otorgar condiciones más ventajosas a "**EL PROVEEDOR**" comparadas con las establecidas originalmente.

Expuesto lo anterior, "**LAS PARTES**" celebran el presente Convenio Modificatorio de conformidad con las siguientes:

CLÁUSULAS

PRIMERA.- "LAS PARTES" acuerdan realizar la **Inclusión de Registro Sanitario**, como se observa a continuación:

Número de Contrato	Clave	Descripción	Marca o Denominación Distintiva	Denominación Genérica	Registro Sanitario	Titular del Registro Sanitario	País de Origen
U230632	010 000 5737 00 00	RIVAROXABAN COMPRIMIDO CADA COMPRIMIDO CONTIENE: RIVAROXABAN 2.5 MG ENVASE CON 56 COMPRIMIDOS	REBLESS	RIVAROXABAN	268M2023 SSA	MANKIND PHARMA LIMITED	INDIA

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN UNIDAD DE ADQUISICIONES COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y CONTRATACIÓN DE SERVICIOS COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y CONTRATOS	CONVENIO MODIFICATORIO N° 1 (UNO) AL CONTRATO 012000991117423-065-00 REGISTRO SAI U230632
---	--	--

SEGUNDA.- “EL PROVEEDOR” se obliga a realizar el endoso modificatorio correspondiente a la póliza de fianza de garantía de cumplimiento, de conformidad con lo establecido en el último párrafo del artículo 91 del Reglamento de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, misma que deberá entregar dentro de los 10 (diez) días naturales posteriores a la firma del presente instrumento jurídico.

Asimismo, se obliga a seguir proporcionando y cumplir los requerimientos y garantías que se establecen en la cláusula Octava de **“EL CONTRATO”**.

TERCERA.- “LAS PARTES” convienen expresamente que, salvo lo previsto en el presente Convenio, no se modifica, altera o nova en forma alguna lo estipulado en **“EL CONTRATO”**, por lo que subsisten en sus alcances y efectos legales las declaraciones, cláusulas y anexos del que forman parte integral del mismo.

CUARTA.- “LAS PARTES” manifiestan que en la celebración del presente Convenio Modificatorio, no media error, dolo, lesión, violencia, mala fe, ni vicio alguno del consentimiento que pudiera invalidarlo o nulificarlo parcial o totalmente.

Por lo expuesto, **“LAS PARTES”** manifiestan estar conformes con las modificaciones pactadas y enteradas de las consecuencias, valor y alcance legal de cada una de las estipulaciones que el presente instrumento jurídico contiene, lo ratifican y firman en la Ciudad de México, el **24 de abril de 2024**, por duplicado, quedando un ejemplar en poder de **“EL PROVEEDOR”** y el restante en poder de **“EL INSTITUTO”**.

POR “EL INSTITUTO”
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

POR “EL PROVEEDOR”
MEDICAMENTOS INTERNACIONALES
MEDINTER, S.A. DE C.V.
R.F.C.: MIM200528C92

C. ELVIA ASCENCIO MILLÁN

Titular de la Coordinación Técnica de Bienes y Servicios y
 Apoderada Legal
 R.F.C. [REDACTED]

C. CLARA LUIGINA SALA

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

DIVISIÓN DE CONTRATOS
NIVEL CENTRAL

Página 4

"Este Instrumento Jurídico fue elaborado de conformidad con los documentos correspondientes que se señalan".



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
UNIDAD DE ADQUISICIONES
COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y
CONTRATACIÓN DE SERVICIOS
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y
CONTRATOS

CONVENIO MODIFICATORIO
Nº 1 (UNO)
AL CONTRATO
012000991117423-065-00
REGISTRO SAI
U230632

ÁREA CONSOLIDADORA Y REPRESENTANTE
DE LOS ADMINISTRADORES DEL CONTRATO

En términos de lo dispuesto en el Oficio No. 09 52 17 61 1800/2022/0419 de fecha 7 de noviembre de 2023, suscrito por el Titular de la Unidad de Administración de "EL INSTITUTO"

C. JORGE DE ANDA GARCÍA

Titular de la Coordinación de Control de Abasto

R.F.C. [REDACTED]

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA(S) FÍSICAS IDENTIFICABLE(S) TALES COMO: RFC, POR CONSIDERARSE INFORMACIÓN CUYA DIFUSIÓN PUEDE AFECTAR A LA ESFERA PRIVADA DE LA MISMA, DE CONFORMIDAD CON LO ESTABLECIDO EN LOS ARTÍCULOS 113 FRACCIÓN I Y 118 DE LA LEY FEDERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 09-mayo-2016

RRSR/HRG/JMHN/CLGR

LA PRESENTE FOJA ES PARTE INTEGRAL DEL CONVENIO MODIFICATORIO 1 (UNO) DEL CONTRATO ABIERTO NÚMERO 012000991117423-065-00, CON REGISTRO SAI U230632 PARA LA "ADQUISICIÓN CONSOLIDADA DE 763 CLAVES DE MEDICAMENTOS Y 377 DE MATERIAL DE CURACIÓN Y AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO PARA EL EJERCICIO FISCAL 2024", QUE CELEBRAN EN 05 FOJAS ÚTILES, POR UNA PARTE "EL INSTITUTO" y "EL PROVEEDOR", CON FECHA 24 DE ABRIL DE 2024.

DIVISIÓN DE CONTRATOS
NIVEL CENTRAL

Página 5

"Este Instrumento Jurídico fue elaborado de conformidad con los documentos correspondientes que se señalan".

SIN TEXTO

	INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN UNIDAD DE ADQUISICIONES COORDINACIÓN DE ADQUISICIÓN DE BIENES Y CONTRATACIÓN DE SERVICIOS COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y CONTRATOS	CONVENIO MODIFICATORIO Nº 1 (UNO) AL CONTRATO 012000991117423-065-00 RÉGISTRO SAI U230632
---	--	--

ANEXO 1

"REQUERIMIENTO Y SUSTENTO DEL CONVENIO"

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO



GOBIERNO DE
MÉXICO



JMHN CM

DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
Unidad de Adquisiciones
Coordinación de Adquisición de Bienes y
Contratación de Servicios
Coordinación Técnica de Bienes y Servicios
División de Bienes Terapéuticos

Of N° 09 53 84 61 ICFD/003486/2024

Ciudad de México, a 19 de abril de 2024

Lic. Humberto Rincón Juárez

Titular de la División de Contratos

Presente

Hago de su conocimiento que el Titular de la Coordinación de Control de Abasto, con fundamento en el artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público (LAASSP), solicitó mediante oficio 095384611800/20240001752, la elaboración y formalización de un convenio modificatorio para realizar la inclusión de registro sanitario para la clave **010.000.5737.00.00**, adjudicada en el contrato número **012000991117423-065-00**, con registro en SAI **U230632**, signado con la empresa **MEDICAMENTOS INTERNACIONALES MEDINTER, S.A. DE C.V.**

En este sentido, con fundamento en los numerales 4.17 y 5.4.13, de las Políticas, Bases y Lineamientos en Materia de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del IMSS, le envío los documentos atinentes.

No omito mencionar que la División de Bienes Terapéuticos, realizó una revisión de la documentación adjunta, estimando que cumple con los requisitos del numeral 4.3.2.1 del Manual Administrativo de Aplicación General en Materia de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público; lo que comunico a usted, sin perjuicio de la revisión que haga el área a su cargo sobre la procedencia o no de la formalización del convenio solicitado, con sujeción a la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público (LAASSP), su Reglamento y demás disposiciones aplicables, tal como lo prevé el numeral 4.3.2.1.4 del citado Manual.

De resultar necesario cualquier otro documento podrá solicitarlo a la Coordinación de Control de Abasto, quien fungió como área requirente y remitió la documentación necesaria para dicho procedimiento.

Sin más por el momento, le envío un cordial saludo.

Atentamente
Titular de la División

Mtra. Araceli Sánchez Vega

Elaboró

Roberto Carrillo Montelongo Pazarán
Líder de Proyectos A 80

C.c.p.

Lic. José Gonzalo Badillo Merino - Titular de la Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios. (*)

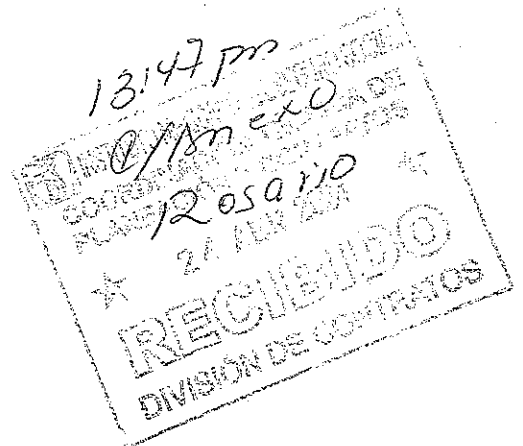
C.P. Jorge de Anda García. - Titular de la Coordinación de Control de Abasto. (*)

Lic. Rafael Ricardo Sánchez Ramos. - Titular de la Coordinación Técnica de Planeación y Contratos. (*)

C.P. Elvia Ascencio Millán. - Titular de la Coordinación Técnica de Bienes y Servicios. (*)

Mtra. Karina del Rocío Sarmiento Castellanos. - Coordinación Técnica de Planeación. (*)

(*) copia enviada mediante Sistema Institucional de Control de Gestión de Correspondencia.



ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Durango No. 791, Piso 4, Col. Roma Norte, Demarcación Territorial Cuauhtémoc, C.P. 06700, CDMX.
Tel (55) 57 26 17 CO ext.4276 www.imss.gob.mx



2024
Felipe Carrillo
PUERTO
MINISTERIO DEL PUEBLO
SECRETARÍA DE SALUD Y PROTECCIÓN SOCIAL



GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
Unidad de Administración
Coordinación de Control de Abasto

El registro sanitario que es motivo de inclusión cuya titularidad pertenece a la empresa **MANKIND PHARMA LIMITED** tiene origen en **INDIA**, y tiene conforme al citado registro los siguientes datos:

No. de Registro SAI	Clave	Descripción	Marca o Denominación distintiva	Denominación genérica	Registro Sanitario	Titular del Registro Sanitario	País de Origen
L230632	010 000 5737 00 00	RIVAROXABAN. COMPRIMIDO CADA COMPRIMIDO CONTIENE: RIVAROXABAN 2.5 MG ENVASE CON 56 COMPRIMIDOS.	REBLESS	RIVAROXABAN	268M2023 SSA	MANKIND PHARMA LIMITED	INDIA

Aterdiendo a lo establecido en el artículo 52, cuarto párrafo de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, cuyo ordenamiento permite la modificación de los contratos vigentes y su último párrafo, interpretado a contrario sensu, señala también que es permisible la modificación cuando esto constituya un beneficio para el interés común y a la vez ello no otorgue ventaja alguna al proveedor con respecto a las condiciones u obligaciones establecidas en el procedimiento de contratación; y la conclusión de la Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas en su oficio número UNCP/700/TU/AD/270/2020 de fecha 22 de mayo de 2020, en el que se advierte lo siguiente: *"la inclusión de marca y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS diversos a los adjudicados, sería responsabilidad del ente público que las recibe, reiterando que, en opinión de esta área normativa, no existe impedimento normativo para que ese Instituto modifique los contratos vigentes celebrados, si con ello se obtiene mejores condiciones para el Estado, siempre que se acrediten en el expediente respectivo las razones que motivan la o las modificaciones, los beneficios que representan éstas para el ente público y que con las mismas no se otorgan ventajas o condiciones más favorables para el proveedor respecto de las que se establecieron originalmente en el procedimiento de contratación del que derivó el contrato, conforme al último párrafo del artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público".*

Con el propósito de formalizar convenio modificatorio que incluya en el Anexo 1 del instrumento jurídico **012000991117423-065-00** con registro en SAI **U230632**, el registro sanitario y titularidad señalado en el recuadro de la presente solicitud, con país de origen **INDIA**, marca o denominación distintiva **REBLESS** denominación genérica **RIVAROXABAN**; se informan los motivos que dan origen a la presente solicitud:

- La clave antes citada, se encuentra indicada en Prevención de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio y trombosis de prótesis endovascular (stent) en pacientes que han sufrido un síndrome isquémico coronario agudo (SICA) (infarto del miocardio con o sin elevación del segmento ST o angina inestable) en combinación con ácido acetilsalicílico solo, o con ácido acetilsalicílico más ticonopiridinas como clopidogrel o ticlopidina. Prevención del evento vascular



2024
FELIPE CARRILLO
PUERTO



GOBIERNO DE
MÉXICO



DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
Unidad de Administración
Coordinación de Control de Abasto

cerebral, infarto del miocardio y muerte cardiovascular, y para la prevención de la isquemia aguda de las extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) en combinación con ácido acétilsalicílico (AAS).

- Con el fin de garantizar la suficiencia de inventarios en los almacenes y farmacias para proporcionar atención a la población derechohabiente, incidir en la adecuada prestación de servicios médicos y en el cumplimiento de la obligación institucional de surtido en las Unidades Médicas del Instituto, se han generado solicitudes de órdenes de reposición al proveedor adjudicado y que presentan incumplimiento total.
- Los incumplimientos a cargo del proveedor y atrasos en su entrega implican la aplicación de deductivas a cargo de los administradores de contrato o sus representantes en los Órganos de Operación Administrativa Desconcentrada y Unidades Médicas de Alta Especialidad, adicionalmente a procedimientos de contratación de las áreas compradoras de éstos, en que se identifican precios de contratación superiores a los del contrato de referencia.
- La fuente de abasto del proveedor en comento derivó de la contratación complementaria 2024, la cual presenta nula atención.
- La inclusión permitirá obtener mejores condiciones para el Estado, considerando que mediante ésta se podrán subsanar los incumplimientos del proveedor y se incluirán bienes que ya cuentan con registro sanitario emitido por la Autoridad Sanitaria; y que como en los procedimientos de compra local, corresponden a bienes distintos a los adjudicados en el contrato de referencia; los cuales cumplen técnicamente, sin incrementos en precios, cumplimiento económico y con mayor oportunidad de atención, manteniéndose el mismo objeto y condiciones con las que se adjudicó en el proceso de contratación.
- El registro sanitario que se solicita incluir cumple con los requisitos técnicos, económicos y de normas del proceso de contratación que dio origen, conforme a los Resultados emitidos por la División de Evaluación de Tecnologías en Salud y por la División de Planeación de Bienes Terapéuticos.

Por lo que con las facultades previstas en el numeral 7.1.1.2 del Manual de Organización de la Dirección de Administración y representación de los administradores de contrato, con base al contrato primigenio, se solicita la elaboración del convenio modificatorio en el que se incluya con base a la autorización otorgada por COFEPRIS, el registro sanitario, país de origen, titular del registro sanitario, marca o denominación distintiva y denominación genérica indicadas en el presente oficio, sujetándose a los mismos términos y condiciones de contratación.

Se anexa al presente soporte documental que se lista a continuación:

- Solicitud de Inclusión.
- Documentación con la que se acreditó el cumplimiento de los requisitos técnicos que se establecen en el Anexo Técnico y/o los términos y condiciones.
- Resultado Técnico de la Evaluación de Inclusión.
- Dictamen de Normas.
- Oficio número UNCP/700/TU/AD/270/2020

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS



2024

Felipe Carrillo
PUERTO



GOBIERNO DE
MÉXICO

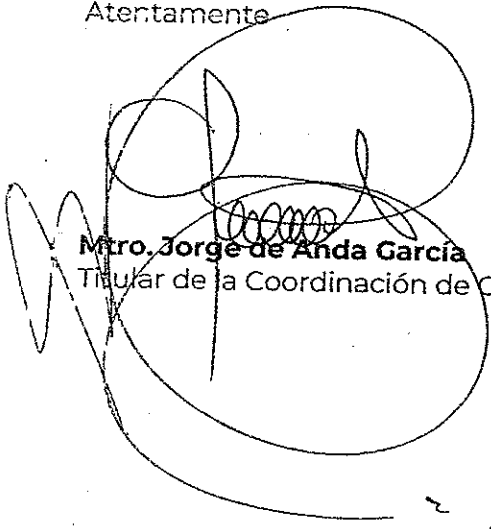


DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
Unidad de Administración
Coordinación de Control de Abasto

Agradeciendo su valioso apoyo para que la **presente solicitud sea atendida en el menor plazo posible e impactar en el Sistema de Abasto Institucional**

Sin más por el momento, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente


Mtro. Jorge de Anda García

Titular de la Coordinación de Control de Abasto

Anexos: Los citados en el presente oficio

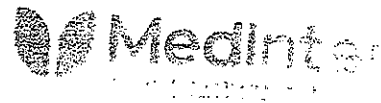
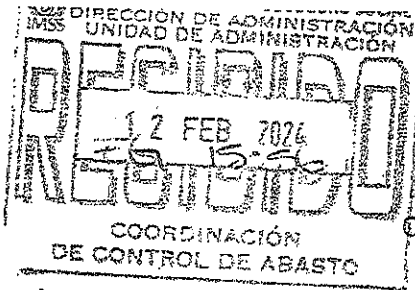
Superviso: Mtra. Karina del Rocío Sarmiento Castellanos - Titular de la Coordinación Técnica de Planeación.
Revisó: Lic. Ana Laura Montes de Oca Choreño. - Titular de la División de Planeación de Bienes Terapéuticos.
Elaboró: Carlos Omar Díaz Salazar

Con copia para

C.P. Eduardo Thomas Ulloa. - Titular de la Unidad de Administración. Presente (*)
Lic. Rafael Ricardo Sánchez Ramos. - Titular de la Coordinación Técnica de Planeación y Contratos. Presente (*)
Mtra. Karina del Rocío Sarmiento Castellanos. - Titular de la Coordinación Técnica de Planeación (*)
Lic. Ana Laura Montes de Oca Choreño. - Titular de la División de Planeación de Bienes Terapéuticos Presente (*)
Mtra. Araceli Sánchez Vega. - Titular de la División de Bienes Terapéuticos. Presente (*)
Lic. Humberto Rincón Juárez. - Titular de la División de Contratos. Presente (*)



2024
Felipe Carrillo
PUERTO



Ciudad de México a 12 de febrero de 2024.

Lic. Jorge de Anda García
Titular de la coordinación de control de abasto
Instituto Mexicano del Seguro Social

Asunto: Solicitud de inclusión de marca

El que suscribe, VICTOR RICARDO MORENO NABOR en mi carácter de representante Legal de la empresa MEDICAMENTOS INTERNACIONALES MEDINTER, S.A. de C.V., me permito solicitar su amable aprobación para el abastecimiento simultaneo con más de una fuente de abasto tal y como lo indicado en la junta de aclaraciones referente al evento de Licitación N° LA-12-512-012000991-I-174-2023

435221	LABORAT ORIOS LE ROY SA DE CV	TÉCNICO	ANEXO TÉCNICO, ESPECIFICACIONES TÉCNICAS Y ALCANCES MATERIAL DE CURACIÓN Y AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO PUNTO 30 OTRAS CONSIDERACIONES	ANEXO TÉCNICO, ESPECIFICACIONES TÉCNICAS Y ALCANCES MATERIAL DE CURACIÓN Y AUXILIARES DE DIAGNÓSTICO PUNTO 30 OTRAS CONSIDERACIONES	... SE PODRÁN ESTABLECER HASTA 3 (TRES) FUENTES DE ABASTECIMIENTO, CONSIDERANDO QUE EL PRECIO ENTRE EL PRIMER Y EL TERCER LUGAR NO EXCEDA DEL 10% (DIEZ POR CIENTO). PARA LA PRESENTE CONVOCATORIA CONSIDERAN HASTA 3 FUENTES DE ABASTO?	ES CORRECTA SU APRECIACION
--------	--	---------	--	--	---	----------------------------

010.000.5737.00 Rivaroxabán. Comprimido Cada Comprimido contiene: Rivaroxabán 2.5 mg
Envase con 56 Comprimidos.

Esto obedece a que mi representada en la Licitación Pública Internacional Abierta Electrónica N° LA-12-512-012000991-I-174-2023 Adquisición Consolidada de 763 claves de Medicamentos y 377 de Material de Curación y Auxiliares de Diagnóstico para el Ejercicio Fiscal 2024, fue adjudicada con la clave antes referida, y con la finalidad de tener un abasto oportuno en tiempo y forma, me permito indicar la fuente de suministro que estaremos supliendo:

Fabricante	Origen del Bien	Registro Sanitario	Observaciones
Mankind Pharma Limited // Inventia Healthcare Limited.	INDIA	268M2023 SSA	Artes de origen en español aprobadas por COFEPRIS e instructivo anexo en español

Como siempre agradecemos sus finas atenciones y quedamos atentos a cualquier instrucción.

Atentamente

VICTOR RICARDO MORENO NABOR
Representante Legal

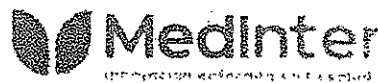
c.c.p Lic. Ana Laura Montes de Oca Choreaño
Jefa de División de Planeación de Bienes Terapéuticos.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Av. Empresarios 135 Piso 7, Col. Puerta de Hierro, Zapopan Jalisco. C.P. 45116
Teléfono: +52 (81) 12124407 www.medinter.com.mx

SIN TEXTO

* igual que la otra



Zapopan, Jalisco a 21 de marzo de 2024.

Lic. Jorge de Anda García
Titular de la coordinación de control de abasto
Instituto Mexicano del Seguro Social

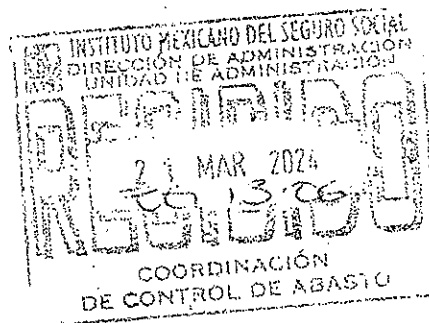
Asunto: CORRECCIONES A LA SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE
REGISTRO SANITARIO DE LA CLAVE 010.000.5737.00 AL
CONTRATO 01200099117423-065-00 REGISTRO SAI U230632

El que suscribe, Victor Ricardo Moreno Nabor, en mi carácter de representante Legal de la empresa MEDICAMENTOS INTERNACIONALES MEDINTER, S.A. de C.V., y en alcance a mi escrito del día 12 de febrero del presente año donde solicito la inclusión de marca y/o registro sanitario al contrato 01200099117423-065-00 registro SAI U230632 a la clave 010.000.5737.00 Rivaroxabán. Comprimido Cada Comprimido contiene: Rivaroxabán 2.5 mg Envase con 56 Comprimidos, adjunto la documentación con las correcciones solicitadas a las observaciones realizadas mediante correo recibido el día 20 de marzo del presente año.

Como siempre agradecemos sus finas atenciones y quedamos atentos a cualquier instrucción.

Atentamente


VICTOR RICARDO MORENO NABOR
Representante Legal



c.c.p Lic. Ana Laura Montes de Oca Choreaño
Jefa de División de Planeación de Bienes Terapéuticos.
c.c.p. Mtra. Karina del Rocío Sarmiento Catellanos
Titular de la Coordinación Técnica de Planeación

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

De: Lizbeth Berenice Tovar Valdez <lizbeth.tovar@imss.gob.mx>
Enviado el: miércoles, 20 de marzo de 2024 01:16 p. m.
Para: licitaciones@medinter.com.mx
CC: Ana Laura Montes De Oca Choreño; Oscar Pablo Herrera Villalobos; Erandi Cisneros Iglesias; Carlos Omar Díaz Salazar; Ignacio Daniel Perez Granados
Asunto: 00BSEVACIONES A DOCUMENTACIÓN DE INCLUSIÓN DE CLAVE 4592 PIPERACILINA -TAZOBACTAM

Estimada Víctor Moreno
Representante Legal de la empresa
Medicamentos Internacionales MEDINTER, S.A. DE C.V.

Por medio del presente y en seguimiento a su escrito a través del cual solicita la inclusión de marca para la clave 010.000.5737.00.00 RIVAROXABAN. COMPRIMIDO CADA COMPRIMIDO CONTIENE: RIVAROXABAN 2.5 MG ENVASE CON 56 COMPRIMIDOS., debido a que indica que es con la finalidad de tener un abasto oportuno en tiempo y forma, comento a usted que de una revisión a la documentación adjunta a dicho escrito se observó lo siguiente:

1. Del escrito a través del cual solicita la inclusión de marca, se informa que la solicitud debe decir: **"INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO"**, así mismo se detectó que su representada no hace mención de los contratos adjudicados en la licitación citada (el largo y corto SA), y también en el segundo párrafo deberá indicar o referenciar que solicitan inclusión de registro sanitario.
2. La carta compromiso para aplicar pruebas que adjunta, no viene adecuada conforme la presente inclusión, es decir, hace referencia en el segundo párrafo a la contratación y no a la presente inclusión, ejemplo: **"en relación a la presente inclusión de la Licitación Pública Internacional..."**.
3. En la **carta de respaldo** que adjunta, se visualizó que la misma **no viene conforme al formato**.
4. La carta compromiso del fabricante de los bienes garantizando el **periodo de caducidad**, se observó que **no la adjunta**.
5. La carta compromiso de **canje no viene adjunta**.
6. La carta manifiesto de **cumplimiento de normas**, **no viene adjunta**.
7. La carta de **vicios ocultos no viene adjunta**.
8. La carta para **aplicar pruebas**, **no viene adjunta**.

Derivado de lo anterior, se solicita de su apoyo con la finalidad de poder subsanar las observaciones antes mencionadas en un término de 3 días contados a partir del día siguiente a la recepción del presente correo, de hacer caso omiso no se podrá dar continuidad a su solicitud de inclusión, cualquier duda o aclaración deberá comunicarse al teléfono **5238-2700** ext. **20543** con los CC. Carlos Omar Díaz Salazar y Lizbeth Berenice Tovar Valdez.

Sin más por el momento reciba un cordial saludo.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

AVISO DE CONFIDENCIALIDAD: Instituto Mexicano del Seguro Social, Avenida Paseo de la Reforma número 476, Col. Juárez, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México, C.P. 06600, Tel: 5552382700 www.imss.gob.mx Este mensaje y sus anexos pueden contener información confidencial. Si usted no es el destinatario de este mensaje, se le notifica que cualquier revisión, retransmisión, distribución, copiado u otro uso o acto realizado

SIN TEXTO

con base en lo relacionado con el contenido de este mensaje y sus anexos, están prohibidos. Si usted ha recibido este mensaje y sus anexos por error, le suplicamos lo notifique al remitente respondiendo el presente correo electrónico y borre el presente y sus anexos de su sistema sin conservar copia de los mismos. Este correo electrónico no pretende ni debe ser considerado como constitutivo de ninguna relación legal, contractual o de otra índole similar.

AVISO DE CONFIDENCIALIDAD: Instituto Mexicano del Seguro Social, Avenida Paseo de la Reforma número 476, Col. Juárez, Alcaldía Cuauhtémoc, Ciudad de México, C.P. 06600, Tel: 5552382700 www.imss.gob.mx Este mensaje y sus anexos pueden contener información confidencial. Si usted no es el destinatario de este mensaje, se le notifica que cualquier revisión, retransmisión, distribución, copiado u otro uso o acto realizado con base en lo relacionado con el contenido de este mensaje y sus anexos, están prohibidos. Si usted ha recibido este mensaje y sus anexos por error, le suplicamos lo notifique al remitente respondiendo el presente correo electrónico y borre el presente y sus anexos de su sistema sin conservar copia de los mismos. Este correo electrónico no pretende ni debe ser considerado como constitutivo de ninguna relación legal, contractual o de otra índole similar.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO AL
CONTRATO 012000991117423-065-00 REGISTRO SAI U230632
PROCEDIMIENTO NO. LA-12-512-012000991-I-174-2023

FORMATO 5

CARTA DE RESPALDO Y CAPACIDAD DE PRODUCCIÓN DEL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO
268M2023 SSA QUE SE SOLICITA INCLUIR MEDIANTE CONVENIO MODIFICATORIO A LA CLAVE
010.000.5737.00, CONTRATO 012000991117423-065-00 REGISTRO SAI U230632

Ciudad de México, a 20 de marzo de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
P R E S E N T E

En mi carácter de representante legal de la empresa MANKIND PHARMA LIMITED,
comparezco a nombre de mi representada y declaro lo siguiente

Manifiesto que mi representada es Titular del registro Sanitario número 268M2023
SSA, cuento con Registro Federal de Contribuyentes No aplica el cual se
encuentra vigente y cumple con las disposiciones sanitarias; adicionalmente
respaldamos la solicitud de inclusión del proveedor GABAME, S.A. DE C.V.; contando
con la capacidad de producción y suministro suficiente para que nuestro
respaldado cumpla plenamente con los compromisos derivados del contrato
012000991117423-065-00 REGISTRO SAI U230632, con motivo de su inclusión;
respaldando las cantidades y producto que se detalla a continuación:

CLAVE A 14 DÍGITOS	DESCRIPCIÓN	REGISTRO SANITARIO DEBUEES TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	DENOMINACIÓN GENÉRICA DEL REGISTRO QUE RESPALDA	MARCA O DENOMINACIÓN DISTINTIVA EN EL REGISTRO SANITARIO	PAÍS DE ORIGEN	CANTIDAD MÁXIMA CONTRATADA	CANTIDAD O PORCENTAJE QUE RESPALDO CON LA INCLUSIÓN
110.000.5737.00	Rivaroxabán. Comprimido Cada Comprimido contiene: Rivaroxabán 2.5 mg Envase con 56 Comprimidos	268M202 3 SSA	Rivaroxabán	REBLESS	INDIA	10,618	100%

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Asimismo, mi representada:

- A) Garantiza la entrega de insumos a partir de que la inclusión de determine procedente
- B) Se compromete a poner a la vista las especificaciones técnicas de calidad, métodos de prueba, sustancias de referencia y los estudios de estabilidad acelerada y a largo plazo, así como la validación de métodos de prueba de los insumos que oferta, en el momento que se le requiera.
- C) Manifiesta de que los bienes ofertados cumplen con la descripción y requisitos del procedimiento que dio origen al contrato del que se solicita la inclusión.
- D) Garantiza la gestión de pruebas por parte de un laboratorio acreditado por la entidad correspondiente o tercero autorizado por la COFEPRIS, en el momento que se le requiera.



NLN Srinivas
Representante Legal
Mankind Pharma Limited

INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO AL
CONTRATO 012000991117423-065-00 REGISTRO SAI U230632
PROCEDIMIENTO NO. LA-12-512-012000991-I-174-2023

CARTA CANJE

Zapopan, Jalisco a 21 de marzo de 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

VICTOR RICARDO MORENO NABOR en mi carácter de representante legal de la empresa MEDICAMENTOS INTERNACIONALES MEDINTER, S.A. DE C.V., En relación a la inclusión de marca y/o registro sanitario al contrato 012000991117423-065-00 registro SAI U230632 derivados de la Licitación Pública Internacional Abierta Electrónica N° LA-12-512-012000991-I-174-2023 los bienes contarán con la garantía de 12 meses. No obstante, se podrá entregar bienes con una caducidad mínima hasta de 9 (nueve) meses, siempre y cuando entreguemos una carta compromiso, en la cual nos obligamos a canjear, dentro de un plazo de 05 días hábiles, contados a partir del día siguiente a que sea notificado el canje, sin costo alguno para el IMSS, aquellos bienes que no sean consumidos dentro de su vida útil.


VICTOR RICARDO MORENO NABOR
REPRESENTANTE LEGAL

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO



Mankind

Verifying Life

INCLUSI N DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO AL
CONTRATO 012000991117423-065-00 REGISTRO SAI U230632

PERIODO DE CADUCIDAD

Ciudad de M xico, a 20 de marzo de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

P R E S E N T E

NLN Srinivas en mi car cter de Represente Legal de la Empresa MANKIND PHARMA LIMITED manifiesto que nos obligamos a garantizar los bienes por un periodo no menor a 12 meses contados a partir de la fecha de entrega de los bienes.



NLN Srinivas
Representante Legal
Mankind Pharma Limited

ANEXOS
DIVISI N DE CONTRATOS

MANKIND PHARMA LIMITED

Recd. & Com. Office :208, Okhla Ind. Estate, Phase-3, New Delhi-20 Phone : 011-46541400 Fax : 011-46541382, 46541378

SIN TEXTO

INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO AL
CONTRATO 012000991I17423-065-00 REGISTRO SAI U230632
PROCEDIMIENTO NO. LA-12-512-012000991-I-174-2023

CARTA COMPROMISO CONTRA VICIOS OCULTOS Y DEFECTOS

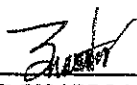
Zapopan, Jalisco a 21 de marzo de 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

En relación a la inclusión de marca y/o registro sanitario al contrato 012000991I17423-065-00 registro SAI U230632 derivados Licitación Pública Internacional Abierta Electrónica N° LA-12-512-012000991-I-174-202 "Adquisición Consolidada de 763 claves de Medicamentos y 377 de Material de Curación y Auxiliares de Diagnóstico para el Ejercicio Fiscal 2024", el suscrito VICTOR RICARDO MORENO NABOR en mi carácter de representante legal cuya personalidad acredito con el testimonio notarial No. 58,352, de fecha 24 de noviembre de 2023, expedido por el Notario Público No. 38, comparezco a nombre de mi representada y declaro lo siguiente:

Manifiesto que mi representada es MEDICAMENTOS INTERNACIONALES MEDINTER, S.A. DE C.V. con Registro Federal de Contribuyentes MIM200528C92, que para la partida ofertada y que de resultar adjudicados garantizamos los bienes contra defectos de fabricación o vicios ocultos, realizando la sustitución total de los bienes defectuosos o dañados, o en su caso, a reponer los Bienes por otros lotes, en un plazo máximo de 10 días hábiles contados a partir de la notificación, sin costos adicionales para los Entes Públicos, en los términos establecidos en ANEXO 1 ANEXO TÉCNICO.

Así mismo, garantiza que los BIENES que sean considerados para canje, será con las especificaciones bajo las cuales fueron aceptados en el procedimiento de adjudicación, respecto al fabricante, marca, modelo, país de origen, registro sanitario.



VICTOR RICARDO MORENO NABOR
REPRESENTANTE LEGAL

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS



INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO AL
CONTRATO 012000991I17423-065-00 REGISTRO SAI U230632
PROCEDIMIENTO NO. LA-12-512-012000991-I-174-2023

CARTA COMPROMISO PARA APLICAR PRUEBAS

Zapopan, Jalisco a 21 de marzo de 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

VICTOR RICARDO MORENO NABOR con las facultades que la empresa denominada MEDICAMENTOS INTERNACIONALES MEDINTER, S.A. DE C.V., me otorga, manifiesto lo siguiente:

Me refiero a la inclusión de marca y/o registro sanitario al contrato 012000991I17423-065-00 registro SAI U230632 derivados Licitación Pública Internacional Abierta Electrónica N° LA-12-512-012000991-I-174-2023 para la adquisición de Adquisición Consolidada de 763 claves de Medicamentos y 377 de Material de Curación y Auxiliares de Diagnóstico para el Ejercicio Fiscal 2024, nos comprometemos a realizar, cuando así se considere necesario y a solicitud del administrador del contrato, sin costo alguno, en un plazo no mayor a cinco días hábiles posteriores a la notificación de la solicitud, las pruebas que acrediten la correspondencia de los resultados con las especificaciones, calidad del insumo y valores indicados en la Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos, elaborados por un laboratorio de pruebas "Tercero Autorizado" por la COFEPRIS, obligándose a hacer entrega del resultado de las mismas en un plazo no mayor a dos días hábiles posteriores a su emisión.

VICTOR RICARDO MORENO NABOR
REPRESENTANTE LEGAL



INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO AL
CONTRATO 012000991I17423-065-00 REGISTRO SAI U230632
MANIFIESTO DE ORIGEN DE LOS BIENES
PROCEDIMIENTO NO. LA-12-512-012000991-I-174-2023

FORMATO PARA LA MANIFESTACIÓN QUE DEBERÁN PRESENTAR LOS LICITANTES QUE PARTICIPEN EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONTRATACIÓN INTERNACIONAL, PARA DAR CUMPLIMIENTO A LA DISPUESTO EN LA REGLA 5.4 DE LAS REGLAS PARA LA APLICACIÓN DEL MARGEN DE PREFERENCIA EN EL PRECIO DE LOS BIENES DE ORIGEN NACIONAL, RESPECTO DEL PRECIO DE LOS BIENES DE IMPORTACIÓN, EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONTRATACIÓN DE CARÁCTER INTERNACIONAL ABIERTO QUE REALIZAN LAS DEPENDENCIAS Y ENTIDADES DE LA ADMINISTRACIÓN PÚBLICA FEDERAL, PUBLICADO EN EL DIAIO OFICIAL DE LA FEDERACIÓN EL 28 DE DICIEMBRE DE 2010.

Zapopan, Jalisco a 21 de marzo de 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

Me refiero a la inclusión de marca y/o registro sanitario al contrato 012000991I17423-065-00 registro SAI U230632 derivados de la Licitación Pública Internacional Abierta Electrónica N° LA-12-512-012000991-I-174-2023, en que mi representada la empresa MEDICAMENTOS INTERNACIONALES MEDINTER, S.A. DE C.V., participa a través de la presente propuesta.

Sobre el particular, y en los términos de lo previsto en las "Reglas para la aplicación del margen de preferencia en el precio de los bienes de origen nacional, respecto del precio de los bienes de importación, en los procedimientos de contratación de carácter internacional abierto que realizan las dependencias y entidades de la administración Pública Federal", el que suscribe manifiesta bajo protesta de decir verdad que, en el supuesto de que me sea adjudicado el contrato respectivo, el (la totalidad de lo(s) bien(es) que oferto, con la marca y/o modelo indicado en mi proposición, bajo la partida(s) número 613, es (son) originario(s) de INDIA, país que tiene suscrito con los Estados Unidos Mexicanos el Tratado de Libre Comercio NO APLICA, de conformidad con la regla de origen aplicable de dicho tratado en materia de contratación pública.

Adicionalmente, manifiesto que ante una verificación del cumplimiento de las reglas de origen del (los) bien(es), me comprometo a proporcionar la información que me sea requerida por la instancia correspondiente y que permita sustentar en todo momento la veracidad de la presente, para lo cual conservaré durante tres años dicha información.

ATENTAMENTE


VICTOR RICARDO MORENO NABOR
REPRESENTANTE LEGAL

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO



INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO SANITARIO AL
CONTRATO 012000991117423-065-00 REGISTRO SAI U230632
MANIFIESTO DE ORIGEN DE LOS BIENES
PROCEDIMIENTO NO. LA-12-512-012000991-I-174-2023

FORMATO PARA LA MANIFESTACIÓN QUE DEBERÁN PRESENTAR LOS LICITANTES QUE PARTICIPEN EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONTRATACIÓN INTEGRAL, PARA DAR CUMPLIMIENTO A LO DISPUESTO POR LAS REGLAS 5.3, DE LAS REGLAS PARA LA APLICACIÓN DEL MARGEN DE PREFERENCIA EN EL PRECIO DE LOS BIENES DE ORIGEN NACIONAL, RESPECTO DEL PRECIO DE LOS BIENES DE IMPORTACIÓN, EN LOS PROCEDIMIENTOS DE CONTRATACIÓN DE CARÁCTER INTERNACIONAL ABIERTO QUE REALIZAN LAS DEPENDENCIAS Y ENTIDADES DE LA ADMINISTRACIÓN PÚBLICA FEDERAL (Publicado en el diario Oficial de la Federación el 28 de diciembre de 2010)

Zapopan, Jalisco a 21 de marzo de 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

Me refiero a la inclusión de marca y/o registro sanitario al contrato 012000991117423-065-00 registro SAI U230632 derivados de la Licitación Pública Internacional Abierta Electrónica N° LA-12-512-012000991-I-174-2023, en el que mi representada, la empresa MEDICAMENTOS INTERNACIONALES MEDINTER, S.A. DE C.V. participa a través de la presente propuesta.

Sobre el particular, y en los términos de lo previsto en las "Reglas para la aplicación del margen de preferencia en el precio de los bienes de origen nacional, respecto del precio de los bienes de importación, en los procedimientos de contratación de carácter internacional abierto que realizan las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal", el que suscribe, declara bajo protesta de decir verdad que, en el supuesto de que me sea adjudicado el contrato respectivo, la totalidad de los bienes que oferto en dicha propuesta y suministraré, bajo la partida 466, será(n) producido(s) en los Estados Unidos Mexicanos y contará(n) con un porcentaje de contenido nacional de cuando menos el 65%, como caso de excepción.

De igual forma manifiesto bajo protesta de decir verdad, que tengo conocimiento de lo previsto en el artículo 57 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público. En este sentido, me comprometo, en caso de ser requerido, a aceptar una verificación del cumplimiento de los requisitos sobre el contenido nacional de los bienes aquí ofertados, a través de la exhibición de la información de la información documental correspondiente y/o a través de una inspección física de la planta industrial en la que se producen los bienes, conservando dicha información por tres años a partir de la entrega de los bienes a la convocante.

NO APLICA

ATENTAMENTE

VICTOR RICARDO MORENO NABOR
REPRESENTANTE LEGAL

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

SECRETARÍA DE SALUD

COMISIÓN FEDERAL PARA LA PROTECCIÓN CONTRA RIESGOS SANITARIOS
COMISIÓN DE AUTORIZACIÓN SANITARIA

REGISTRO SANITARIO No.

268M2023 SSA

No. DE SOLICITUD

223300404D0293

Con fundamento en el Artículo 4º párrafo cuatro, 8, 14 y 16 de la Constitución Política de los Estados Unidos Mexicanos; 2 fracción XXI y XXIV de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal; Artículo 1º, 3 fracciones I, XXII y XXVIII, 4 fracción III, 13 inciso A fracción IX, X, 17 bis fracción IV, 194, 194 bis, 197, 204, 221, 222, 223, 368, 371, 376, 376 bis y 393 de la Ley General de Salud; 1, 2, 3 y 15 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo; 1, 2 inciso C fracción X, 15, 36 y 37 del Reglamento Interior de la Secretaría de Salud; 1, 2, 153, 167, 168, 170, 172, 173, 174, 177, 178, 184, 185, 186, 187, 188, 189 y 190 del Reglamento de Insumos para la Salud; 1,3 fracción I inciso b), fracción VII y XIII, 4 fracción inciso C, 11 fracciones VI, XI y 14 fracción I del Reglamento de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, se le OTORGA el presente Registro Sanitario:

Titular:
Mankind Pharma Limited.
Unit-II.
Village Kishanpura, P.O. Jamniwala, Tehsil Paonta Sahib, District Sirmour 173025, Himachal Pradesh (INDIA).

CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Denominación distintiva: REBLESS ✓
Denominación genérica: Rivaroxabán ✓
Clasificación Artículo 226 LGS: IV
Forma farmacéutica: Comprimido
Fabricante del fármaco:
Neuland Laboratories Ltd.
Unit-II.
Plot No.92-94, 257-259, IDA, Pashamylaram, Isnapur Village Patancheru Mandal, Sangareddy District-502319, Telangana State, India.
Fabricante del medicamento:
Inventia Healthcare Limited.
F1-F1/1, Additional Ambemath M.I.D.C., Ambemath (East), District Thane, Maharashtra, 421 506 India, India.
Acondicionador:
Inventia Healthcare Limited.
F1-F1/1, Additional Ambemath M.I.D.C., Ambemath (East), District Thane, Maharashtra, 421 506 India, India.
Distribuidor:
Gabame, S.A. de C.V.
Avenida Prolongación Industria Automotriz No. 33, Bodega H-2, Parque Industrial Lerma, C.P. 52000, Lerma, México, México.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

COF 088153

Importador:

 Gabame, S.A. de C.V.
 Avenida de la Palma No. 8, Oficina 306, Col. Interlomas, C.P. 52787, Huixquilucan, México, México.

Representante legal:

 Gabame, S.A. de C.V.
 Avenida de la Palma No. 8, Oficina 306, Col. Interlomas, C.P. 52787, Huixquilucan, México, México.

Unidad de farmacovigilancia:

 Gabame, S.A. de C.V.
 Avenida de la Palma No. 8, Oficina 306, Col. Interlomas, C.P. 52787, Huixquilucan, México, México.

Fecha de expedición:

16 de agosto de 2023

Fecha de vencimiento:

16 de agosto de 2028

Presentaciones:

 Caja de cartón con 14, 28 o 56 comprimidos de 2.5 mg en envase de burbuja.
 Caja de cartón con 5, 10 o 30 comprimidos de 10 mg en envase de burbuja.
 Caja de cartón con 14 o 28 comprimidos de 15 mg en envase de burbuja.
 Caja de cartón con 14 o 28 comprimidos de 20 mg en envase de burbuja.
 Todas las presentaciones con instructivo anexo.

Envase para comprimido:

Burbuja de Policloruro de vinilio/Policloruro de vinilideno - Aluminio (PVC/PVDC - Al).

Vida útil:

24 meses, debiendo de expresar el año con número y el mes con letra.

Indicación terapéutica:

Antitrombótico.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al fármaco o a los componentes de la fórmula, durante el embarazo y lactancia, menores de 18 años, personas con hemorragia activa, enfermedad hepática severa, la administración simultánea con antimicóticos azólicos como el ketoconazol.

Fórmula

2.5 mg

Cada comprimido contiene:
Fármaco(s)

Rivaroxabán	2.500 mg	Micronizado. Forma I. Se ajusta de acuerdo a la valoración y humedad.
-------------	----------	---

Aditivo(s)

Lactosa monohidratada/Celulosa microcristalina	58.000 mg	Mezcla con 75% de alfa-lactosa monohidratada y 25% de celulosa microcristalina.
--	-----------	---

Lactosa anhidra	117.500 mg	24AN. Aditivo de ajuste.
-----------------	------------	--------------------------

Laurilsulfato	1.000 mg	
---------------	----------	--

Croscarmelosa de sodio	24.000 mg	
------------------------	-----------	--

Estearato de magnesio	1.000 mg	
-----------------------	----------	--

Recubrimiento		25% de exceso por pérdidas en el proceso de recubrimiento.
----------------------	--	--

Opadry amarillo	5.000 mg	04F520021. Composición: Hipromelosa 2910 (60.000%), dióxido de titanio (31.380%), macrogol (8.000%) y óxido de hierro amarillo (0.620%).
-----------------	----------	--

Agua purificada	57.500 mg	Se evapora durante el proceso.
-----------------	-----------	--------------------------------

Fórmula

10 mg

Cada comprimido contiene:

Fármaco(s)

Rivaroxabán	10.000 mg	Micronizado. Forma I. Se ajusta de acuerdo a la valoración y humedad.
-------------	-----------	---

Aditivo(s)

Lactosa monohidratada/Celulosa microcristalina	58.000 mg	Mezcla con 75% de alfa-lactosa monohidratada y 25% de celulosa microcristalina.
--	-----------	---

Lactosa anhidra	110.000 mg	24AN. Aditivo de ajuste.
-----------------	------------	--------------------------

Laurilsulfato	1.000 mg	
---------------	----------	--

Croscarmelosa de sodio	24.000 mg	
------------------------	-----------	--

Estearato de magnesio	1.000 mg	
-----------------------	----------	--

Recubrimiento

25% de exceso por pérdidas en el proceso de recubrimiento.

Opadry rosa	5.000 mg	04F540031. Composición: Hipromelosa 2910 (60.000%), dióxido de titanio (30.850%), macrogol (6.000%) y óxido de hierro rojo (1.150%).
-------------	----------	--

Agua purificada	57.500 mg	Se evapora durante el proceso.
-----------------	-----------	--------------------------------

Fórmula

15 mg

Cada comprimido contiene:

Fármaco(s)

Rivaroxabán	15.000 mg	Micronizado. Forma I. Se ajusta de acuerdo a la valoración y humedad.
-------------	-----------	---

Aditivo(s)

Lactosa monohidratada/Celulosa microcristalina	43.500 mg	Mezcla con 75% de alfa-lactosa monohidratada y 25% de celulosa microcristalina.
--	-----------	---

Lactosa anhidra	75.000 mg	24AN. Aditivo de ajuste.
-----------------	-----------	--------------------------

Laurilsulfato	0.750 mg	
---------------	----------	--

Croscarmelosa de sodio	18.000 mg	
------------------------	-----------	--

Estearato de magnesio	0.750 mg	
-----------------------	----------	--

Recubrimiento

25% de exceso por pérdidas en el proceso de recubrimiento.

Opadry café	4.000 mg	04F565024. Composición: Hipromelosa 2910 (60.000%), dióxido de titanio (20.000%), óxido de hierro rojo (12.000%) y macrogol (8.000%).
-------------	----------	---

Agua purificada	46.000 mg	Se evapora durante el proceso.
-----------------	-----------	--------------------------------

Fórmula

20 mg

Cada comprimido contiene:

Fármaco(s)

Rivaroxabán	20.000 mg	Micronizado. Forma I. Se ajusta de acuerdo a la valoración y humedad.
-------------	-----------	---

Aditivo(s)

Lactosa monohidratada/Celulosa microcristalina	58.000 mg	Mezcla con 75% de alfa-lactosa monohidratada y 25% de celulosa microcristalina.
--	-----------	---

Lactosa anhidra	100.000 mg	24AN. Aditivo de ajuste.
-----------------	------------	--------------------------

Laurilsulfato	1.000 mg	
---------------	----------	--

Croscarmelosa de sodio	24.000 mg	
------------------------	-----------	--

Estearato de magnesio	1.000 mg	
-----------------------	----------	--

Recubrimiento

25% de exceso por pérdidas en el proceso de recubrimiento.

ANEXOS
DIVISION DE CONTRATOS

Opadry cafe	5.000 mg	04F565025. Composición: Hipromelosa 2910 (60.000%), dióxido de titanio (16.000%), óxido de hierro rojo (16.000%) y macrogol (8.000%).
Agua purificada	57.000 mg	Se evapora durante el proceso.

Vía de Administración: Oral

Observaciones al Registro:

-Deberán presentar en su prórroga las pruebas de intercambiabilidad realizadas por Terceros Autorizados en territorio nacional con población mexicana, de conformidad con la Modificación de Emergencia a la Norma Oficial Mexicana NOM-177-SSA1-2013, 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 de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los Terceros Autorizados, Centros de Investigación o Instituciones Hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad, publicada el 20 de septiembre de 2013. Publicado en el DOF el 03 de mayo de 2021.

-Deberán confirmar el plazo de caducidad tentativo con estudios de estabilidad a largo plazo, conforme al numeral 10.13 de la NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios, en el siguiente trámite de modificación que someta a esta Comisión, previo a su prórroga.

-Se hace de su conocimiento, que cuenta con un plazo de diez días hábiles, contados a partir del día siguiente hábil al en que surta la notificación del presente, para someter la petición de Corrección Interna generada en el presente oficio, en su caso, debiendo agregar documentación que estime necesaria, que sustente la petición, cabe decir que, el plazo señalado es improrrogable, con el APERCIBIMIENTO que en caso de no ingresar en tiempo y forma la solicitud en términos de los artículos 28, 32 y 59 de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, su trámite será improcedente.

-Las condiciones sanitarias del producto al que hace referencia la presente autorización podrán ser verificadas en cualquier momento por la autoridad sanitaria, lo anterior de conformidad con los artículos 17 Bis fracciones IV y VI, y 378 de la Ley General de Salud; 1, 2, 13 y 16 fracción II de la Ley Federal de Procedimiento Administrativo, 2 fracción III, 218 fracción I, C, 220 fracciones III y VI del Reglamento de Insumos para la Salud.

-El titular del presente Registro Sanitario deberá mantener vigente el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación durante la vigencia del Registro Sanitario que se otorga en este acto.

Anexos: 57 (46 hojas a dos caras y 11 hojas a una cara).

SUFRAGIO EFECTIVO. NO REELECCIÓN
DIRECTOR EJECUTIVO DE AUTORIZACIÓN DE PRODUCTOS Y ESTABLECIMIENTOS

JOSÉ ANTONIO SULCA VERA

Con fundamento en lo dispuesto por el artículo DÉCIMO PRIMERO del ACUERDO por el que se delegan las facultades que se señalan, en los Órganos Administrativos que en el mismo se indican de la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios, publicado en el Diario Oficial de la Federación el 7 de abril de 2010.

MGNP/EMN/VP/JTA



GABAME
HUMAN HEALTH

**INSTRUCTIVO PARA EL USUARIO
REBLESS**

[La denominación distintiva es opcional]

**Rivaroxabán
Comprimidos
2.5 mg
Oral**

Vía de administración: oral.

Lea todo el instructivo detenidamente antes de utilizar el medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este instructivo, ya que podría necesitar leerlo otra vez.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha prescrito a usted exclusivamente, con base en el diagnóstico de su médico. No lo comparta, ni recomiende su uso a otras personas, aun cuando sus síntomas sean los mismos que los de usted; pues puede perjudicarles.
- Si nota efectos adversos o alguna reacción secundaria que no ha sido descrita en este instructivo, informe a su médico.

Contenido del instructivo:

1. ¿Qué es REBLESS y para qué se utiliza?
2. ¿Qué necesita saber antes de tomar REBLESS?
3. ¿Cómo tomar REBLESS?
4. Posibles reacciones adversas
5. ¿Cómo conservar REBLESS? Recomendaciones sobre el almacenamiento
6. Contenido del empaque y otra información adicional
7. Nombre del laboratorio y domicilio
8. Número de registro del medicamento ante la Secretaría

1. ¿Qué es REBLESS y para qué se utiliza?

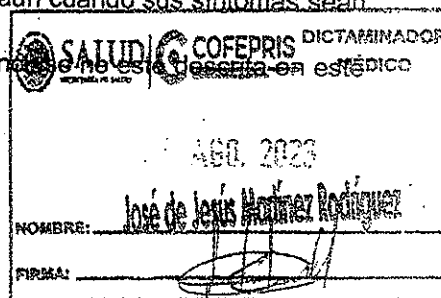
¿Qué es REBLESS?

REBLESS es un medicamento que contiene el principio activo Rivaroxabán, que pertenece a un grupo de medicamentos llamados medicamentos antitrombóticos. Actúa bloqueando un factor de la coagulación (factor Xa) y por lo tanto, reduciendo la tendencia de la sangre a formar coágulos.

¿Para qué se utiliza REBLESS?

REBLESS se utiliza cuando:

- se le ha diagnosticado un síndrome coronario agudo (grupo de trastornos que incluyen infarto de miocardio y angina inestable, un tipo de dolor grave en el pecho) y en su análisis de sangre se han encontrado unos resultados elevados en ciertas pruebas del corazón. REBLESS reduce el riesgo de padecer otro infarto de miocardio en adultos, o bien reduce el riesgo de muerte a causa de una enfermedad del corazón o de los vasos sanguíneos. Le prescribirán REBLESS junto a otro medicamento. Su médico también le indicará que tome:
 - ácido acetilsalicílico, o bien
 - ácido acetilsalicílico más clopidogrel o ticlopidina.





GABAME
HUMAN HEALTH

- se le ha diagnosticado un riesgo alto de formación de un coágulo sanguíneo debido a una enfermedad arterial coronaria o a una enfermedad arterial periférica que causa síntomas. REBLESS reduce el riesgo de formación de coágulos sanguíneos (acontecimientos aterotrombóticos) en los adultos. Le prescribirán REBLESS junto a otro medicamento. Su médico también le indicará que tome ácido acetilsalicílico. En algunos casos, si se le administra REBLESS después de una intervención para abrir una arteria estrechada o cerrada de la pierna con el fin de restablecer el flujo sanguíneo, su médico puede recetarle también clopidogrel para que lo tome además del ácido acetilsalicílico durante un breve periodo de tiempo.

2. ¿Qué necesita saber antes de tomar REBLESS?

No tome REBLESS

- si es alérgico a rivaroxabán o a alguno de los demás componentes de este medicamento
- si sangra excesivamente
- si padece una enfermedad o problemas en un órgano del cuerpo que aumente el riesgo de hemorragia grave (por ejemplo, úlcera de estómago, lesión o hemorragia en el cerebro, o una intervención quirúrgica reciente en el cerebro o en los ojos)
- si está tomando medicamentos para prevenir la formación de coágulos sanguíneos (p. ej., warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), excepto cuando esté cambiando de tratamiento anticoagulante o mientras se le esté administrando heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya
- si padece un síndrome coronario agudo y previamente ha sufrido una hemorragia o ha tenido un coágulo sanguíneo en el cerebro (ictus)
- si padece una enfermedad de las arterias coronarias o una enfermedad de las arterias periféricas y previamente ha sufrido una hemorragia en el cerebro (ictus) o una obstrucción de las arterias pequeñas que llevan la sangre a los tejidos profundos del cerebro (ictus lacunar) o si ha tenido un coágulo de sangre en el cerebro (ictus isquémico no lacunar) en el mes anterior
- si padece una enfermedad del hígado que pueda aumentar el riesgo de sangrado
- si está embarazada o en periodo de lactancia.

No tome REBLESS e informe a su médico si alguna de estas circunstancias se aplica a su caso.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico antes de empezar a tomar REBLESS.

REBLESS no se debe utilizar en combinación con otros medicamentos que reduzcan la coagulación de la sangre distintos del ácido acetilsalicílico o clopidogrel/ticlopidina, como por ejemplo, prasugrel o ticagrelor.

Tenga especial cuidado con REBLESS

- si presenta un riesgo aumentado de sangrado, como puede suceder en las siguientes situaciones:
- insuficiencia renal grave, ya que el funcionamiento de los riñones puede afectar a la cantidad de medicamento que actúa en su organismo
- si está tomando otros medicamentos para prevenir la formación de coágulos de sangre (por ejemplo, warfarina, dabigatran, apixaban o heparina), cuando cambie a otro tratamiento anticoagulante o mientras reciba heparina a través de un catéter venoso o arterial, para que éste no se obstruya (ver sección "Otros medicamentos y REBLESS")

Página 2 de 7

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

FORMULARIO DE REGISTRO DE PACIENTES

NOBRE: Dr. Carlos A. Rodríguez

FECHA: 15/05/2017



GABAME
HUMAN HEALTH

- enfermedad hemorrágica
- presión arterial muy alta, no controlada por tratamiento médico
- enfermedades del estómago o del intestino que puedan causar una hemorragia, como por ejemplo, inflamación del estómago o del intestino, inflamación del esófago (garganta), por ejemplo debido a la enfermedad de reflujo gastroesofágico (enfermedad en la que el ácido del estómago asciende hacia arriba en el esófago), o tumores localizados en el estómago, los intestinos, el tracto genital o el tracto urinario
- un problema en los vasos sanguíneos de la parte posterior de sus ojos (retinopatía)
- una enfermedad pulmonar en la que los bronquios están dilatados y llenos de pus (bronquiectasia) o bien, ha sufrido una hemorragia previa en los pulmones
- tiene más de 75 años
- si pesa menos de 60 kg
- tiene una enfermedad arterial coronaria con insuficiencia cardíaca sintomática grave.
- si lleva una prótesis valvular cardíaca
- si sabe que padece una enfermedad denominada síndrome antifosfolipídico (un trastorno del sistema inmunitario que aumenta el riesgo de que se formen coágulos de sangre), informe a su médico para que decida si puede ser necesario modificar el tratamiento.

Informe a su médico si presenta alguna de estas situaciones antes de tomar REBLESS.
Su médico decidirá si debe ser tratado con este medicamento y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Si necesita una intervención quirúrgica

- Es muy importante tomar REBLESS antes y después de la operación, exactamente a las horas en que su médico se lo indique.
- Si su operación requiere la colocación de un catéter o inyección en la columna vertebral (por ejemplo, para anestesia epidural o espinal, o reducción del dolor):
 - Es muy importante tomar REBLESS, antes y después de la inyección o de la extracción del catéter, exactamente a las horas que su médico le haya indicado.
 - Informe a su médico inmediatamente si presenta adormecimiento o debilidad en las piernas o problemas en el intestino o en la vejiga al final de la anestesia, porque es necesaria una atención urgente.

Niños y adolescentes

REBLESS no está recomendado en niños y adolescentes menores de 18 años. No se dispone de suficiente información sobre su uso en niños y adolescentes.

SALUD COEPRIS	
MÉDICO	
Ago. 2021	
José del Jesús Martínez Rodríguez	
NOMBRE:	
años. No	

Otros medicamentos y REBLESS

Informe a su médico o si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos sin receta.

Si esta tomando:

- algún medicamento para una infección por hongos (p. ej., fluconazol, itraconazol, voriconazol, posaconazol), salvo si sólo se aplican en la piel
- comprimidos con ketoconazol (se usan para tratar el síndrome de Cushing, en el que el cuerpo produce un exceso de cortisol)
- algún medicamento para infecciones bacterianas (p. ej., claritromicina, eritromicina)
- algún medicamento antiviral para el VIH / SIDA (p. ej., ritonavir)

Página 3 de 7



GABAME
HUMAN HEALTH

- otros medicamentos para disminuir la coagulación de la sangre (p. ej., enoxaparina, clopidogrel o antagonistas de la vitamina K, como la warfarina o el acenocumarol, prasugrel y ticagrelor (ver sección "Advertencias y precauciones")
- antiinflamatorios y medicamentos para aliviar el dolor (p. ej., naproxeno o ácido acetilsalicílico)
- dronedarona, un medicamento para el tratamiento del latido cardíaco irregular
- algunos medicamentos para tratar la depresión (inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) o inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN)

Si alguna de las circunstancias anteriores le aplica, informe a su médico antes de tomar REBLESS, porque el efecto de REBLESS podría verse aumentado. Su médico decidirá si debe ser tratado con este medicamento y si debe mantenerse bajo observación más estrecha. Si su médico considera que tiene un mayor riesgo de desarrollar una úlcera gástrica o intestinal, podría recomendarle utilizar además, un tratamiento preventivo.

Si está tomando

- algún medicamento para el tratamiento de la epilepsia (fenitoína, carbamazepina, fenobarbital)
- hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) una planta medicinal para el tratamiento de la depresión
- rifampicina, un antibiótico

Si alguna de las circunstancias anteriores le aplica, informe a su médico antes de tomar REBLESS, porque el efecto de REBLESS podría verse reducido. Su médico decidirá si debe ser tratado con REBLESS y si debe mantenerse bajo observación más estrecha.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, no tome REBLESS. Si hay alguna posibilidad de que quede embarazada, utilice un anticonceptivo fiable mientras toma REBLESS. Si queda embarazada mientras toma REBLESS, informe inmediatamente a su médico, quien decidirá cómo deberá tratarse.

No se use en el embarazo y lactancia.

Conducción y uso de máquinas

Su médico le informará si su enfermedad le permite conducir vehículos, incluido bicicletas, y utilizar máquinas de forma segura. REBLESS puede causar mareo o desvanecimientos (poco frecuente), lo que puede afectar a la capacidad de concentración y reacción. Si está afectado, no conduzca ni utilice máquinas.

REBLESS contiene lactosa (un tipo de azúcar). Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

3. ¿Cómo tomar REBLESS?

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte nuevamente a su médico.

No exceda la dosis recomendada por su médico. REBLESS se usa por vía oral.

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.
Teléfono: +52 (55) 5548 7579
+52 (55) 5548 7626
+52 (55) 5548 7627
+52 (55) 5548 7628

www.gabame.com

		DISPENSADOR
		MÉDICO
Página 4 de 7		
NOMBRE:	José de Jesús Hernández	
FIRMA:		



GABAME
HUMAN HEALTH

Si tiene dudas sobre la duración del tratamiento con REBLESS, consulte a su médico. No interrumpa el tratamiento con REBLESS sin hablar antes con su médico. Si deja de tomar este medicamento, puede aumentar su riesgo de padecer otro infarto de miocardio, un ictus o morir por una enfermedad relacionada con su corazón o sus vasos sanguíneos.

Si ha tomado más REBLESS de lo que debiera, informe a su médico inmediatamente.

Si olvidó tomar REBLESS

No tome más de un comprimido en un solo día para compensar una dosis olvidada. Si olvida tomar una dosis, tome el siguiente comprimido a la hora habitual.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles reacciones adversas

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

Al igual que otros medicamentos similares para reducir la formación de coágulos de sangre, REBLESS puede causar sangrados que pueden poner en peligro la vida del paciente. Un sangrado excesivo puede causar una caída repentina de la presión arterial (shock). En algunos casos el sangrado puede no ser evidente.

Avisé inmediatamente a su médico si experimenta cualquiera de los siguientes síntomas:

• Signos de sangrado

- sangrado en el cerebro o en el interior del cráneo (los síntomas pueden incluir dolor de cabeza, debilidad en un lado del cuerpo, vómitos, convulsiones, disminución del nivel de conciencia y rigidez del cuello. Se trata de una emergencia médica (llame a su médico inmediatamente al médico!).
- sangrado prolongado o excesivo
- debilidad excepcional, cansancio, palidez, mareos, dolor de cabeza, hinchazón inexplicable, dificultad para respirar, dolor en el pecho o angina de pecho

Su médico decidirá entre mantenerle bajo una observación más estrecha o cambiarlo a otro medicamento.

• Signos de reacciones graves en la piel

- erupciones cutáneas intensas que se extienden, ampollas o lesiones en las mucosas, p.ej., en la boca o en los ojos (síndrome de Stevens-Johnson/necrólisis epidérmica tóxica).
- reacción a medicamentos que causa erupción, fiebre, inflamación de los órganos internos, anomalías en la sangre y enfermedad sistémica (síndrome DRESS).

La frecuencia de estos efectos adversos es muy rara (hasta 1 de cada 10.000 personas).

• Signos de reacciones alérgicas graves

- hinchazón de la cara, labios, boca, lengua o garganta; dificultad para tragar; ronchas y dificultad para respirar; bajada repentina de la presión arterial.

Las frecuencias de las reacciones alérgicas graves son muy raras (reacciones anafilácticas, que incluyen shock anafiláctico; pueden afectar hasta 1 de cada 10.000 personas) y poco frecuentes (angioedema y edema alérgico; pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas).

	SECRETARÍA DE SALUD	DICTAMINADOR MÉDICO
Dr. Jesús Martínez Rodríguez		
NOMBRE: _____		
FIRMA: _____		



GABAME
HUMAN HEALTH

Lista general de posibles efectos adversos

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas)

- disminución de los glóbulos rojos que puede causar palidez y debilidad o dificultad para respirar
- sangrado del estómago o del intestino, hemorragia urogenital (incluyendo sangre en la orina y sangrado menstrual abundante), hemorragia nasal, sangrado de las encías
- sangrado en el ojo (incluyendo sangrado en la parte blanca del ojo)
- sangrado hacia un tejido o cavidad del organismo (hematoma, moretón)
- tos con sangre
- sangrado de la piel o debajo la piel
- sangrado después de una operación
- supuración de sangre o líquido de una herida quirúrgica
- hinchazón de las extremidades
- dolor de las extremidades
- alteración de la función de los riñones (puede verse en los análisis realizados por el médico)
- fiebre
- dolor de estómago, indigestión, mareo o sensación de mareo, estreñimiento, diarrea
- presión arterial baja (los síntomas pueden ser sensación de mareo o desvanecimiento al ponerse de pie)
- disminución general de la fuerza y la energía (debilidad, cansancio), dolor de cabeza, mareos
- sarpullido, picor de la piel
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de algunas enzimas hepáticas

Poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas)

- sangrado en el cerebro o en el interior del cráneo (ver arriba, signos de sangrado)
- sangrado en una articulación, que causa dolor e hinchazón
- trombocitopenia (número bajo de plaquetas, células que ayudan a la coagulación de la sangre)-reacción alérgica, incluyendo reacción alérgica de la piel
- alteración de la función del hígado (puede verse en los análisis realizados por el médico)
- los análisis de sangre pueden mostrar un aumento de la bilirrubina, de algunas enzimas pancreáticas o hepáticas, o del número de plaquetas
- desvanecimiento
- sensación de malestar
- aumento de la frecuencia cardíaca
- sequedad de boca
- ronchas

Raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas)

- sangrado en un músculo
- colestasis (disminución del flujo de la bilis), hepatitis, que incluye lesión traumática hepatocelular (inflamación o daño hepático)
- coloración amarillenta de la piel y en los ojos (ictericia)
- hinchazón localizada
- acumulación de sangre (hematoma) en la ingle como complicación después de una cirugía cardíaca en la que se introduce un catéter en la arteria de la pierna (pseudoaneurisma).

Frecuencia no conocida (la frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

- insuficiencia renal después de una hemorragia grave

SECRETARÍA DE SALUD COFEPRIS
DICTAMINADOR MÉDICO

Página 6 de 7

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

www.gabame.com

NOMBRE:

FIRMA:



GABAME
HUMAN HEALTH

- aumento de la presión en los músculos de las piernas o de los brazos después de una hemorragia, que causa dolor, hinchazón, alteración de la sensibilidad, adormecimiento o parálisis (síndrome compartimental después de una hemorragia)

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave, consulte a su médico.

5. **¿Cómo conservar REBLESS? Recomendaciones sobre el almacenamiento**

Consérvese el medicamento a no más de 25°C.
Consérvese la caja bien cerrada.

6. **Contenido del empaque y otra información adicional**

~~Caja con 14, 28 o 56 comprimidos con instructivo anexo.~~
Caja de cartón con 14, 28 o 56 comprimidos de 2.5 mg en envase de burbuja.
~~Todas las presentaciones con instructivo anexo.~~

~~No se deje al alcance de los niños.~~
~~No se use en el embarazo y lactancia.~~

Su venta requiere receta médica.

Este medicamento contiene lactosa.

Reporte las sospechas de reacción adversa ~~al correo:~~ farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@gabame.com
a los correos:



No se use durante el embarazo o lactancia.
No se administre a menores de 18 años.

7. **Nombre del laboratorio y domicilio**

HECHO EN INDIA POR:

Inventia Healthcare Limited.

F1-F1/1, Additional Ambernath M.I.D.C., Ambernath (East), District Thane, Maharashtra, 421 506
India, India.

FABRICADO PARA:

Mankind Pharma Limited.

Unit - II, Village Kishanpura, P.O. Jamniwala, Tehsil Paonta Sahib, District Simla 173205, Himachal Pradesh INDIA.

REPRESENTANTE LEGAL E IMPORTADOR:

GABAME, S.A. DE C.V.

Avenida de la Palma 8, Oficina 306, Colonia Interlomas, C.P. 52787 Huixquilucan, México

8. **Número de registro del medicamento ante la Secretaría**

Reg. No. 8, Col. SSA IV

DISTRIBUIDO POR:

GABAME, S.A. DE C.V.
Industria Automotriz No. 33, Bodega H-2
Avenida Polvoración, Parque Industrial Lerma, C.P. 52000, Lerma, México.

NOMBRE: <u>José de Jesús Martínez Rodríguez</u>		
FIRMA: <u>[Firma]</u>		



GABAME
HUMAN HEALTH

PROYECTO DE MARBETE PARA ENVASE PRIMARIO (Envase de burbuja)

(LOGO)

"REBLESS"

[La denominación distintiva es opcional]

Rivaroxabán

Comprimido

2.5 mg

Oral

Reg. _____

Lote: _____

Caducidad: _____



	DICTAMINADOR QUÍMICO
COFEPRIS	14 AGO. 2023
FECHA:	OFI. Alejandro Vera Palacios
NOMBRE:	_____
FIRMA:	_____

	SALUD		COFEPRIS	DICTAMINADOR MÉDICO
14 AGO. 2023				
José de Jesús Martínez Rodríguez				
NOMBRE: _____				
FIRMA: _____				



GABAME
HUMAN HEALTH

PROYECTO DE MARBETE PARA ENVASE SECUNDARIO (CAJA)

(LOGO)

COFEPRIS
DICTAMINADOR QUÍMICO

FECHA: 14 AGO 2023
NOMBRE: OPI Alejandro Vera Palacios
FIRMA: [Firma]

"REBLESS"
[La denominación distintiva es opcional]
Rivaroxabán
Comprimido
2.5 mg

Caja con 14, 28 ⁰/₅₆ comprimidos con **conserva anexo.**

COFEPRIS
DICTAMINADOR MÉDICO

FECHA: AGO 2023
NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez
FIRMA: [Firma]

Fórmula:
Cada comprimido contiene:
Rivaroxabán 2.5 mg
Excipiente cbp 1 comprimido

DOSIS: La que el médico señale.
VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Oral.
LÉASE INSTRUCTIVO ANEXO.
RECOMENDACIONES DE ALMACENAMIENTO.
Consérvese a no más de 25°C.
Consérvese la caja bien cerrada.

LEYENDAS DE PROTECCIÓN.

No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo y lactancia.
Su venta requiere receta médica.
Este medicamento contiene lactosa.
Reporte las sospechas de reacción adversa a farmacovigilancia@gabame.com

No se use durante el embarazo o lactancia.
No se administre a menores de 18 años.
a los correos: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx

Reg. SSA IV
Lote: Caducidad:

Precio máximo al público:

HECHO EN INDIA POR: Inventia Healthcare Limited. F1-F1/1, Additional Ambernath M.I.D.C., Ambernath (East), District Thane, Maharashtra, 421 506 India, India. FABRICADO PARA: Mankind Pharma Limited. Unit- II, Village Kishanpura, P.O. Damniwala, Tehsil Paonta Sahib, District Sirmour 173025, Himachal Pradesh (INDIA).	REPRESENTANTE LEGAL E IMPORTADOR: GABAME, S.A. DE C.V. Avenida de la Palma No. 8, Oficina 306, Col. Interlomas, C.P. 52787, Huixquilucan, México, México. DISTRIBUIDO POR: GABAME, S.A. DE C.V. Avenida Prolongación Industria Automotriz No. 53, Bodega H-2, Parque Industrial Lerma, C.P. 52000, Lerma, México, México.
---	---

Para venta exclusiva en: [leyenda sólo para línea de comercialización exclusiva]

Página 2 de 8

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.
Teléfono: +52 (55) 5548 7579
+52 (55) 5548 7626
+52 (55) 5548 7627
+52 (55) 5548 7628
www.gabame.com

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS



GABAME
HUMAN HEALTH

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA (IPP-R)

		DICTAMINADOR MÉDICO
NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez		
FIRMA:		

1.- NOMBRE COMERCIAL

REBLESS

2.- DENOMINACIÓN GENÉRICA

Rivaroxabán

3.- FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica: comprimido

Cada comprimido

contiene:

Rivaroxabán	2.5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
Excipiente cbp.....	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido

4.- INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Rivaroxabán 2.5mg

Rivaroxabán, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados (ver farmacocinética y farmacodinamia).

Rivaroxabán, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos.

Rivaroxabán 10mg

Está indicado en la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos. (Ver en precauciones generales).

Rivaroxabán 15mg y 20mg

Adultos

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos. (Ver en precauciones generales sobre pacientes con EP hemodinámicamente inestables)



GABAME
HUMAN HEALTH

Población pediátrica

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años con un peso superior a 50 kg después de al menos 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral.

5.- CONTRAINDICACIONES

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia digestiva).

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática significativa que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática significativa que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia. Incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante (ver dosis y vía de administración) o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (ver interacciones medicamentosas).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en las mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en las mujeres en periodo de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, rivaroxabán sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

No se use en el embarazo y lactancia.

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.
Teléfono: +52 (55) 5548 7579 www.gabame.com
+52 (55) 5548 7626
+52 (55) 5548 7627
+52 (55) 5548 7628

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

	SALUD	COEEDIS	DICTAMINACIÓN
SECRETARÍA DE SALUD			MÉDICO
Página 3 de 28			
14/05/2017			
NOMBRE: <u>José de Jesús Martínez Rodríguez</u>			
FIRMA: <u>[Firma]</u>			



GABAME
HUMAN HEALTH

6.- PRECAUCIONES GENERALES

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman rivaroxabán deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en enfermedades que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de rivaroxabán debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave (ver sobredosis).

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica posteriormente, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento (ver reacciones secundarias y adversas). Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxabán no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia (ver farmacocinética y farmacodinamia).

Población pediátrica

Existen datos limitados en niños con trombosis de los senos venosos cerebrales que tienen infección del SNC (ver farmacocinética y farmacodinamia). El riesgo de hemorragia debe ser evaluado cuidadosamente antes y durante el tratamiento con rivaroxabán.

Insuficiencia renal

En pacientes adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán podrían aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, estos pacientes tienen un riesgo aumentado tanto de hemorragia como de trombosis.

Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min.

No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver dosis y vía de administración, farmacodinamia).

SALUD COFEPRIS	
MÉDICO	
NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez	
FIRMA: [Firma]	

Página 3 de 28

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628



GABAME
HUMAN HEALTH

Rivaroxabán debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ver interacciones medicamentosas).

No se recomienda el uso de rivaroxabán en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular $< 50 \text{ ml/min/1,73 m}^2$), ya que no se dispone de datos clínicos.

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda utilizar rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia. No se dispone de datos clínicos en niños que reciben tratamiento concomitante sistémico con inhibidores potentes tanto del CYP 3A4 como de la P-gp (ver interacciones medicamentosas).

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa (ver interacciones medicamentosas).

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxabán no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- Trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos.
- Hipertensión arterial grave no controlada.
- Otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico).
- Retinopatía vascular.
- Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden tener simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

El uso de rivaroxabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia (ver contraindicaciones).

Pacientes con prótesis valvulares

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.
Teléfono: +52 (55) 5548 7579
www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626
+52 (55) 5548 7627
+52 (55) 5548 7628

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

		DICTAMINADOR MÉDICO
Página 4 de 28		
NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez		
FIRMA:		



GABAME
HUMAN HEALTH

Rivaroxabán no debe utilizarse para trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcáteter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que rivaroxabán proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con rivaroxabán en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent

Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados. No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

Rivaroxabán no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

Cirugía de fractura de cadera

Rivaroxabán no se ha estudiado en estudios clínicos en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera.

Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente.

El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida.

Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes.

	SALUD COFEPRIS SECRETARÍA DE SALUD DIRECCIÓN GENERAL DE REGISTRO Y CONTROL DE MEDICAMENTOS	DICTADOR MÉDICO
NOMBRE: <u>José de Jesús Martínez Rodríguez</u>		
FIRMA: <u>[Firma]</u>		

Página 5 de 28

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628



Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la tromboprofilaxis.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxabán es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente y debe valorarse con la urgencia de un procedimiento diagnóstico.

En base a las características farmacocinéticas generales, para la extracción de un catéter epidural, debe transcurrir al menos dos veces el tiempo de vida media desde la última administración de rivaroxabán, es decir, 18 horas como mínimo en pacientes adultos jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada (ver farmacodinamia). Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxabán.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán se deberá retrasar 24 horas. No se dispone de datos sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuraxial en niños mientras están recibiendo rivaroxabán. En tales casos, interrumpa rivaroxabán y considere el uso de un anticoagulante parenteral de acción corta.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de rivaroxabán por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de rivaroxabán después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente (ver farmacocinética).

Mujeres en edad fértil

Rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

Prolongación del intervalo QTc:

No se ha observado un efecto de prolongación del intervalo QTc con rivaroxabán.

Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver farmacocinética).

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrosis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxabán durante la farmacovigilancia poscomercialización (ver reacciones secundarias y adversas).

SAUD COSTERIS
DICTAMENADO
MÉDICO
Página 6 de 28

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

NOMBRE:

José de Jesús Martínez Rodríguez

FIRMA:



GABAME
HUMAN HEALTH

pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento: la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxabán a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes

Rivaroxabán contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Alteración en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Se han notificado síncope y mareo y pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria (ver reacciones secundarias y adversas). Los pacientes que experimenten estas reacciones adversas no deben conducir vehículos ni utilizar maquinaria.

7.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria, rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo (ver precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxabán.

Lactancia

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres en período de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxabán se excreta en la leche materna. Por lo tanto, rivaroxabán está contraindicado durante la lactancia (ver precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir/suspender el tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con rivaroxabán para evaluar los efectos sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto (ver precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

8.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxabán en trece estudios pivotaes de fase III (ver Tabla 11).

En total, 69.608 pacientes adultos en diecinueve estudios de fase III y 412 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y uno de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

	SALUD		COFEPRIS	DICTAMINADOR MÉDICO
				14 AGO. 2024
NOMBRE:				José de Jesús Martínez Rodríguez
FIRMA:				
				Página 7 de 28



GABAME
HUMAN HEALTH

Tabla 11: Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y en adultos de fase III

Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada según el peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxabán una vez al día	12 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de padecer un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses



GABAME
HUMAN HEALTH

Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg	47 meses
	3.256**	5 mg administrado conjuntamente con AAS	42 meses

* Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxabán.

** Del estudio VOYAGER PAD.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (tabla 12). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).

Tabla 12: Tasas de acontecimientos de hemorragia* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxabán en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del TEV en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años

SALUD **COFEPRIS** **DICTAMINADOR MÉDICO**

HOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez

FIRMA: [Firma]



GABAME
HUMAN HEALTH

Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**
	8,38 por 100 pacientes-años#	0,74 por 100 pacientes-años*** #

* Para todos los estudios de rivaroxabán se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.

** En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

*** Se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.

Del estudio VOYAGER PAD.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con rivaroxabán en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 13, según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

Las frecuencias se definen como:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)
- muy raras ($< 1/10.000$)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización* y en dos estudios de fase II y uno de fase III en pacientes pediátricos

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.
Teléfono: +52 (55) 5548 7579 www.gabame.com
+52 (55) 5548 7626
+52 (55) 5548 7627
+52 (55) 5548 7628

ANEXOS

CONDICIONES DE CONTRATOS

SALUD **COFEPRIS** **DICITAMINADO**
Página 10 de 28 **MÉDICO**

14 SEP 2015

NOMBRE: JOSE DE LA CRUZ MARTINEZ

FIRMA: [Firma]



GABAME
HUMAN HEALTH

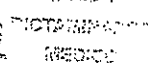
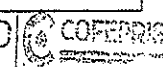
Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis				
Trastornos gastrointestinales				
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares				

		DICTAMINADOR MÉDICO
NOMBRE: <u>Jose de Jesus Martinez Rodriguez</u>		
FIRMA: <u>[Signature]</u>		



GABAME
HUMAN HEALTH

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrosis epidérmica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal /insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				



Página 12 de 28

Av. de la Palma 8-306 Interdomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS

UNIÓN DE CONTRATOS

NOMBRE: José de la Cruz

FIRMA: [Firma]

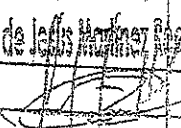


Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones complementarias				
	LDH elevada ^A , lipasa elevada ^A , amilasa elevada ^A			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		

  **DICTAMINADOR MÉDICO**

DATE: 2008

NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez

FIRMA: 

- A: Observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla
- B: Observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muy frecuente en mujeres < 55 años
- C: Observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)
- * Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de acontecimientos adversos en estudios de fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentó y no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras analizar estos estudios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de rivaroxabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (ver sobredosis "Tratamiento de la hemorragia").



GABAME
HUMAN HEALTH

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (ver precauciones generales "Riesgo de hemorragia"). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Población pediátrica

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios abiertos con control activo de fase II y uno de fase III realizados en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta una edad inferior a 18 años. Los resultados de seguridad fueron generalmente similares entre rivaroxabán y el tratamiento comparador en los diversos grupos de edad pediátricos. En general, el perfil de seguridad en los 412 niños y adolescentes tratados con rivaroxabán fue similar al observado en la población adulta y consistente en todos los subgrupos de edad, aunque la evaluación es limitada por el pequeño número de pacientes.

En los pacientes pediátricos se notificaron con mayor frecuencia, en comparación con los adultos, cefalea (muy frecuente, 16,7%), fiebre (muy frecuente, 11,7%), epistaxis (muy frecuente, 11,2%), vómitos (muy frecuente, 10,7%), taquicardia (frecuente, 1,5%), aumento de la bilirrubina (frecuente, 1,5%) y bilirrubina conjugada elevada (poco frecuente, 0,7%). De forma consistente con la población adulta, se observó menorragia en el 6,6% (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia. La trombocitopenia observada en la experiencia poscomercialización en la población adulta fue frecuente (4,6%) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en los pacientes pediátricos fueron principalmente de gravedad leve a moderada.

9.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Se desconoce el alcance de las interacciones en la población pediátrica. Los datos de interacciones que se mencionan a continuación se obtuvieron en adultos y las advertencias de las precauciones generales deben tenerse en cuenta para la población pediátrica.

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del ABC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmax media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de RIVAROXABÁN en pacientes que reciben tratamiento sistémico

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

SALUD COPEMIS
SECRETARÍA DE SALUD
ESTADO DE MÉXICO
Página 14 de 25
MEDICO

NOMBRE: José de Jesús Hernández
FIRMA: [Firma]



GABAME
HUMAN HEALTH

concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (ver precauciones generales).

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal: ver precauciones generales).

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del ABC y de la Cmax medias de rivaroxabán. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el ABC media de rivaroxabán y de 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el ABC media de rivaroxabán y 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal (ver precauciones generales).

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la Cmax media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal: ver precauciones generales).

Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxabán.

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver contraindicaciones y precauciones generales).

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria

		DICATINATORI
MÉDICO		
NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez		
FIRMA:		

Página 15 de 28

Av. de la Palma-8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628



GABAME
HUMAN HEALTH

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia (ver precauciones generales).

INSRS e IRSN

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxabán, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxabán.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxabán (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxabán afecta mínimamente a esta prueba en este punto. No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del ABC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de

Av. de la Palma 8-306 Interfomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SEALUD C. de CV

Página 16 de 25

NOMBRE: José de Jesús Martínez

FIRMA: [Firma]



GABAME
HUMAN HEALTH

rivaroxabán. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

10.- PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis únicas, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.

Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de rivaroxabán. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA a niveles de exposición clínicamente relevantes.

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de rivaroxabán (p. ej. complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida después de la implantación, retraso o adelanto de la osificación, varias manchas hepáticas de color claro) y un aumento de la incidencia de malformaciones frecuentes, así como cambios placentarios. En el estudio pre y postnatal en ratas, se observó una disminución de la viabilidad de las crías a dosis que fueron tóxicas para las madres.

Rivaroxabán se estudió en ratas jóvenes con una duración de tratamiento de hasta 3 meses, desde el cuarto día postnatal, mostrando un aumento no relacionado con la dosis de la hemorragia periinsular. No se hallaron pruebas de toxicidad específica en los órganos diana.

11.- DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

Rivaroxabán 2.5 mg:

Vía de administración: Vía oral.

Síndrome isquémico coronario agudo

Dosis habitual recomendada: La dosis recomendada es de un comprimido de rivaroxabán 2,5 mg dos veces al día.

FARMACIA	
MÉDICO	
NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez	
FIRMA:	



GABAME
HUMAN HEALTH

Después de un síndrome isquémico coronario agudo, la dosis recomendada es un comprimido de 2.5 mg rivaroxabán dos veces al día. Los pacientes también deberían tomar una dosis diaria de 75-100 mg de AAS o una dosis diaria de 75-100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

El tratamiento deberá ser evaluado de forma regular en cada paciente, valorando el riesgo de acontecimientos isquémicos frente al riesgo de hemorragia. La duración del tratamiento más allá de los 12 meses debe evaluarse individualmente en cada caso, ya que la experiencia hasta los 24 meses es limitada (ver farmacocinética).

El tratamiento con rivaroxabán debe iniciarse lo antes posible tras la estabilización del acontecimiento de SCA (incluyendo los procedimientos de revascularización), a partir de las 24 horas siguientes a la admisión en el hospital y cuando se interrumpiría normalmente la terapia anticoagulante por vía parenteral.

Los comprimidos de 2.5 mg de rivaroxabán se pueden tomar con o sin alimentos.

Dosis olvidadas

Si olvida una dosis, el paciente debería continuar con la dosis habitual de 2.5 mg de rivaroxabán según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

Si la dosis se omite, el paciente debe tomar rivaroxabán inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años), género y peso corporal: No se requiere ningún ajuste de la dosis para estas poblaciones de pacientes (ver farmacocinética y farmacodinamia).

Debido a que no se dispone de datos clínicos en cuanto a los niños, no se recomienda su uso en menores de 18 años.

Pacientes con insuficiencia hepática

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática significativa asociada a coagulopatía que lleva a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver farmacocinética).

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver Contraindicaciones y Farmacocinética).

Pacientes con insuficiencia renal

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

		DICATARIO: MÉDICO
Página 18 de 28		
NOMBRE: <u>JOSÉ LUIS GARCÍA GARCÍA</u>		
FIRMA: <u>[Firma]</u>		

No se requiere ningún ajuste de la dosis si se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina: < 80 a 50 mL/min) o moderada (depuración de creatinina < 50 a 30 mL/min) (ver farmacocinética).

Los limitados datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 - 15 mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, rivaroxabán debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de rivaroxabán no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min (ver precauciones generales y farmacocinética).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxabán

Cuando los pacientes cambien de AVK a rivaroxabán, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar rivaroxabán. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán y, por tanto, no debe emplearse (ver interacciones medicamentosas).

Cambio de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que rivaroxabán puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con rivaroxabán y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de rivaroxabán). Después de discontinuar rivaroxabán, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver interacciones medicamentosas).

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxabán

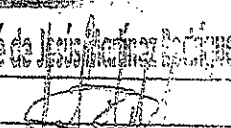
Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (p. ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de rivaroxabán a anticoagulantes parenterales

Suspender rivaroxabán y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de rivaroxabán.

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la regulación local)
No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (ver farmacocinética).

SAUD COFEPRIS		DIGITADOR
		MÉDICO
Página 19 de 28		
NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez		
FIRMA: 		



GABAME
HUMAN HEALTH

Sexo: No se requiere ajustar la dosis en función del sexo (ver farmacocinética).

Peso corporal: No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (ver farmacocinética).

Diferencias étnicas: No se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver farmacocinética).

Rivaroxabán 10 mg

Vía de administración: Vía oral.

Prevención del TEV en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

La dosis recomendada para la prevención de tromboembolismo venoso en la cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores es de un comprimido de 10 mg, una vez al día.

Duración del tratamiento: Se recomienda administrar el tratamiento al menos por 24 meses. Después del SICA, los pacientes continúan en riesgo alto de eventos cardiovasculares, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado.

La duración del tratamiento depende del tipo de intervención quirúrgica ortopédica mayor.

Después de la cirugía mayor de cadera, los pacientes deben recibir tratamiento durante cinco semanas.

Después de la cirugía mayor de rodilla, los pacientes deben recibir tratamiento durante dos semanas.

Se debe tomar un comprimido de 10 mg de rivaroxabán una vez al día.

Los comprimidos de 10 mg de rivaroxabán se pueden tomar con o sin alimentos.

La dosis inicial deberá administrarse de 6 a 10 horas después que la intervención quirúrgica haya finalizado, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

Dosis olvidadas

Si olvida una dosis, el paciente debería continuar con la dosis habitual de 2.5 mg de rivaroxabán según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

Si la dosis se omite, el paciente debe tomar rivaroxabán inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Poblaciones especiales de pacientes

Av. de la Palma 8-306 Interiomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

		NOTA: Este documento es una copia de la información contenida en el expediente clínico del paciente.
Página 20 de 28		
NOMBRE: <u>José de Jesús Hernández</u>		
FIRMA: <u>[Firma]</u>		



GABAME
HUMAN HEALTH

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años), género y peso corporal: No se requiere ningún ajuste de la dosis para estas poblaciones de pacientes (ver farmacocinética y farmacodinamia).

Debido a que no se dispone de datos clínicos en cuanto a los niños, no se recomienda su uso en menores de 18 años.

Pacientes con insuficiencia hepática

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática significativa asociada a coagulopatía que lleva a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver farmacocinética).

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver Contraindicaciones y Farmacocinética).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina: < 80 a 50 mL/min) o moderada (depuración de creatinina < 50 a 30 mL/min) (ver farmacocinética).

Los limitados datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 - 15 mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, rivaroxabán debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de rivaroxabán no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min (ver precauciones generales y farmacocinética).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxabán

Cuando los pacientes cambien de AVK a rivaroxabán, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar rivaroxabán. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán y, por tanto, no debe emplearse (ver interacciones medicamentosas).

Cambio de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que rivaroxabán puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR.

Página 21 de 28

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

NOMBRE:

FIRMA:



GABAME
HUMAN HEALTH

Mientras que los pacientes están con rivaroxabán y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de rivaroxabán). Después de discontinuar rivaroxabán, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver interacciones medicamentosas).

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxabán

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (p. ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de rivaroxabán a anticoagulantes parenterales

Suspender rivaroxabán y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de rivaroxabán.

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la regulación local)

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (ver farmacocinética).

Sexo: No se requiere ajustar la dosis en función del sexo (ver farmacocinética).

Peso corporal: No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (ver farmacocinética).

Diferencias étnicas: No se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver farmacocinética).

Rivaroxabán 15 mg y 20 mg:

Vía de administración: Vía oral.

Prevención de EVC en FA

Dosis habitual recomendada: La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina [DRC]: < 50-30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Duración del tratamiento: La terapia debe continuarse mientras que persistan los factores de riesgo para evento vascular cerebral y embolismo sistémico.

Forma y frecuencia de administración: Un comprimido de 20 mg de rivaroxabán se debe tomar una vez al día.

Los comprimidos de rivaroxabán de 20 mg y 15 mg deben tomarse con alimentos.

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.
Teléfono: +52 (55) 5548 7579
+52 (55) 5548 7626
+52 (55) 5548 7627
+52 (55) 5548 7628

www.gabame.com

ANEXOS

DE CONTRATOS

		COFEPRIS
Página 22 de 28		
FIRMA:		



GABAME
HUMAN HEALTH

Dosis olvidadas

Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar rivaroxabán inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente.

No se debe tomar una dosis doble el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver contraindicaciones).

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver farmacocinética). Datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (ver contraindicaciones y farmacocinética).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si rivaroxabán se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [DRC]: ≤ 80 -50 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (DRC: < 50 -30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia renal severa (DRC: < 30 -15 mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, rivaroxabán debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de rivaroxabán no se recomienda en pacientes con DRC < 15 mL/min (ver precauciones generales y farmacocinética).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxabán

El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con rivaroxabán debe iniciarse una vez que el INR es ≤ 3.0 .

Cuando los pacientes cambien de AVK a rivaroxabán, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar rivaroxabán. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán y, por tanto, no debe emplearse (ver interacciones medicamentosas).

Cambio de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK.

Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.
Teléfono: +52 (55) 5548 7579
+52 (55) 5548 7626
+52 (55) 5548 7627
+52 (55) 5548 7628

www.gabame.com

Página 23 de 28	
MÉDICO	
JOSÉ DE JESÚS MARTÍNEZ RODRÍGUEZ	
NOMBRE:	
FIRMA:	



anticoagulante alternativo. Se ha de tener en cuenta que rivaroxabán puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambian de rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con rivaroxabán y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de rivaroxabán). Después de discontinuar rivaroxabán, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (ver interacciones medicamentosas).

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxabán

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. ej. HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (p. ej. heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de rivaroxabán a anticoagulantes parenterales

Suspender rivaroxabán y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de rivaroxabán.

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la legislación local)

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (ver farmacocinética).

Género: No se requiere ajustar la dosis en función del género (ver farmacocinética).

Peso corporal: No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (ver farmacocinética).

Diferencias étnicas: No se requiere ajustar la dosis en función de las diferencias étnicas (ver farmacocinética).

Tratamiento de la TVP y el EP

Vía de administración: oral

Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP y el EP agudos es de 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante las primeras tres semanas, seguidos de 20 mg de rivaroxabán una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de TVP recurrente y EP.

Duración del tratamiento: La terapia debe continuarse mientras persista el riesgo de TEV (ver eficacia clínica y seguridad).



GABAME
HUMAN HEALTH

Forma y frecuencia de administración: Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de rivaroxabán dos veces al día.

Después de las 3 semanas iniciales, el tratamiento con rivaroxabán debe continuarse a 20 mg una vez al día.

Los comprimidos de rivaroxabán de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Dosis olvidadas

Es esencial cumplir la pauta posológica indicada.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar rivaroxabán inmediatamente, para asegurarse que toma 30 mg de rivaroxabán al día. En este caso pueden tomarse dos comprimidos de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar con la toma regular de 15 mg dos veces al día, como se recomienda, al día siguiente.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 20 mg una vez al día, el paciente debe tomar rivaroxabán inmediatamente, para asegurarse que toma 20 mg al día.

El paciente debe continuar con la toma regular de 20 mg una vez al día, como se recomienda, al día siguiente.

Dosis diaria máxima

La dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras 3 semanas de tratamiento. En la fase siguiente de tratamiento, la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática significativa asociada a coagulopatía que lleva a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante (ver contraindicaciones).

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver farmacocinética y farmacodinamia).

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver contraindicaciones, farmacocinética y farmacodinamia).

Pacientes con insuficiencia renal

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

	SALUD	COFEPRIS	DICTAMINADOR
	Página 25 de 28		
NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez			
FIRMA:			



No se requiere ningún ajuste de la dosis si rivaroxabán se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración renal de creatinina: ≤ 80 a 50 mL/min) o moderada (depuración renal de creatinina < 50 a 30 mL/min) (ver farmacocinética y farmacodinamia).

Los limitados datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración renal de creatinina < 30 - 15 mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, rivaroxabán debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de rivaroxabán no se recomienda en pacientes con depuración renal de creatinina < 15 mL/min (ver precauciones generales, farmacocinética y farmacodinamia).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxabán

El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con rivaroxabán debe iniciarse una vez que el INR es ≤ 2.5 .

Cuando los pacientes cambien de AVK a rivaroxabán, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar rivaroxabán. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán y, por tanto, no debe emplearse (ver interacciones medicamentosas).

Cambio de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que rivaroxabán puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con rivaroxabán y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de rivaroxabán). Después de discontinuar rivaroxabán, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (ver interacciones medicamentosas y dosis y vía de administración).

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxabán

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. ej. HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (p. ej. heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de rivaroxabán a anticoagulantes parenterales

Suspender rivaroxabán y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de rivaroxabán.

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la legislación local)

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

GABAME CORP. NOTARIADO	
Página 26 de 28	
NOMBRE: José de Jesús Rodríguez López	
FIRMA: [Firma manuscrita]	



GABAME
HUMAN HEALTH

Pacientes geriátricos: No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (ver farmacocinética).

Género: No se requiere ajustar la dosis en función del género (ver farmacocinética).

Peso corporal: No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (ver farmacocinética).

Diferencias étnicas: No se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver farmacocinética y farmacodinamia).

12.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 1.960 mg. En caso de sobredosis, el paciente debe ser observado cuidadosamente para detectar complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la escasa absorción a dosis supratrapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media.

En México no se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxabán.

Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxabán.

Tratamiento de la hemorragia

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxabán, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxabán o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxabán tiene una semivida de eliminación de entre 5 y 13 horas (ver farmacodinamia). Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo, en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

Si la hemorragia no puede controlarse por las medidas anteriores, puede considerarse la administración de un agente que revierta el efecto procoagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina (PCC), concentrado de complejo de protrombina activada (APCC) o factor VIII recombinante (r-FVIII). Sin embargo, actualmente existe experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en las personas que reciben rivaroxabán.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxabán.

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

	SALUD		COFEPRIS	DICTAMINADOR
				MÉDICO
Página 27 de 28				
NOMBRE: José de Jesús Martínez				
FIRMA:				



GABAME
HUMAN HEALTH

La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxabán.

Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.

13.- PRESENTACIONES

~~Caja con 14, 28 ó 56 comprimidos de 2.5 mg con instructivo anexo.~~
~~Caja con 5, 10 ó 30 comprimidos de 10 mg con instructivo anexo.~~
~~Caja con 14 ó 28 comprimidos de 15 mg con instructivo anexo.~~
~~Caja con 14 ó 28 comprimidos de 20 mg con instructivo anexo.~~

*Caja de cartón con 14, 28 ó 56 comprimidos de 2.5 mg en envase de burbujas.
Caja de cartón con 5, 10 ó 30 comprimidos de 10 mg en envase de burbujas.
Caja de cartón con 14 ó 28 comprimidos de 15 mg en envase de burbujas.
Caja de cartón con 14 ó 28 comprimidos de 20 mg en envase de burbujas.*

Todas las presentaciones con instructivo anexo.

14.- LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.

~~No se uso en el embarazo y lactancia.~~

Su venta requiere receta médica.

Literatura exclusiva para médicos.

Este medicamento contiene lactosa.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@gabame.com

*No se use durante el embarazo o lactancia.
No se administre a menores de 18 años.*

15.- NOMBRE DEL LABORATORIO Y DOMICILIO

HECHO EN INDIA POR:

Inventia Healthcare Limited.

F1-F1/1, Additional Ambarnath M.I.D.C., Ambarnath (East), District Thane, Maharashtra, 421 506
India, India.

FABRICADO PARA:

Mankind Pharma Limited.

Unit-A, Village Kuchanpura, P.O. Jamnabai, Tehsil Bonta Sahib, District Solapur 431 225, Maharashtra, India.

REPRESENTANTE LEGAL E IMPORTADOR:

GABAME, S.A. DE C.V.

Avenida de la Palma No. 8, Oficina 306, Col. Interlomas, C.P. 52787, Huixquilucan, México, México.

16.- NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. _____ SSA IV

DISTRIBUIDO POR:

GABAME, S.A. DE C.V.

Avenida de la Palma No. 8, Oficina 306, Col. Interlomas, C.P. 52787

Avenida Prolongación Industria Automotriz No. 33, Bodega 11-2, Parque Industrial Lerma, C.P. 32000, Lerma, México, México.

SALUD **COFEPRIS** **DICITARIO**

NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez

FIRMA: [Firma]



GABAME
HUMAN HEALTH

INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA (IPP-A)

1.- NOMBRE COMERCIAL

REBLESS

2.- DENOMINACIÓN GENÉRICA

Rivaroxabán

3.- FORMA FARMACEUTICA Y FORMULACIÓN

Forma farmacéutica: comprimido

Cada comprimido

contiene:

Rivaroxabán	2.5 mg	10 mg	15 mg	20 mg
Excipiente cbp.....	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido	1 comprimido

4.- INDICACIONES TERAPÉUTICAS

Rivaroxabán 2.5mg

Rivaroxabán, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS) solo, o con AAS más clopidogrel o ticlopidina, está indicado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos tras un síndrome coronario agudo (SCA) con biomarcadores cardíacos elevados (ver farmacocinética y farmacodinamia).

Rivaroxabán, administrado en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS), está indicado en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes adultos con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) sintomática, con alto riesgo de desarrollar acontecimientos isquémicos.

Rivaroxabán 10mg

Está indicado en la prevención del tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos. (Ver en precauciones generales).

Rivaroxabán 15mg y 20mg

Adultos

Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes adultos con fibrilación auricular no valvular, con uno o más factores de riesgo, por ejemplo, insuficiencia cardíaca congestiva, hipertensión, edad ≥ 75 años, diabetes mellitus, ictus o ataque isquémico transitorio previos. Tratamiento de la trombosis venosa profunda (TVP) y de la embolia pulmonar (EP), y prevención de las recurrencias de la TVP y de la EP en adultos. (Ver en precauciones generales sobre pacientes con EP hemodinámicamente inestables)

	DICTAMINACIÓN	
	MÉDICO	
NOMBRE:	José de Jesús Méndez Rodríguez	
FIRMA:		



GABAME
HUMAN HEALTH

Población pediátrica

Tratamiento del tromboembolismo venoso (TEV) y prevención de las recurrencias del TEV en niños y adolescentes menores de 18 años con un peso superior a 50 kg después de al menos 5 días de tratamiento inicial con anticoagulación parenteral.

5.- FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacocinética

Absorción y biodisponibilidad:

Rivaroxabán se absorbe rápidamente y alcanza concentraciones máximas (C_{max}) de dos a cuatro horas después de tomar el comprimido.

La absorción oral de rivaroxabán es casi completa y la biodisponibilidad oral es alta (80-100%) para la dosis del comprimido de 2.5 y de 10 mg, con independencia de las condiciones de ayuno/alimento. La administración del comprimido de 10 mg de rivaroxabán con alimentos (comida rica en calorías y grasas) no mostró ningún efecto significativo, no afecta el ABC ni la C_{max} de rivaroxabán a la dosis de 10 mg. Los comprimidos de 10 mg de rivaroxabán pueden tomarse con o sin alimentos (véase Dosis y vía de administración).

Para el comprimido de 20 mg en condiciones de ayuno y por el grado reducido de absorción, se determinó una biodisponibilidad oral de 66%. Cuando los comprimidos de rivaroxabán de 20 mg se toman con alimentos se observaron aumentos del ABC promedio de 39%, en comparación con la toma de comprimidos en ayunas, lo que indica absorción casi completa y biodisponibilidad oral alta. rivaroxabán 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos (véase Dosis y vía de administración).

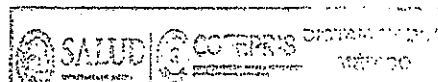
Rivaroxabán presenta una farmacocinética lineal hasta aproximadamente 15 mg administrados una vez al día en ayunas. En condiciones de alimentación reciente, rivaroxabán en comprimidos de 10 mg, 15 mg y 20 mg demostró proporcionalidad con la dosis. A dosis más altas, rivaroxabán muestra una disolución limitada, con una reducción de la biodisponibilidad y de la tasa de absorción al aumentar la dosis.

La variabilidad de la farmacocinética de rivaroxabán es moderada; con una variabilidad interindividual (CV%) entre el 30% y el 40%.

Distribución

La unión a proteínas plasmáticas en adultos es alta, del 92% al 95% aproximadamente, y la albúmina sérica es el principal componente de unión. El volumen de distribución es moderado, con un V_{ss} de 50 litros, aproximadamente.

Biotransformación y eliminación



Página 2 de 45

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

NOMBRE:	José de Jesús...
FIRMA:	[Firma]



GABAME
HUMAN HEALTH

En los adultos, de la dosis administrada de rivaroxabán se metabolizan aproximadamente 2/3; después, la mitad se elimina por vía renal y la otra mitad por vía fecal. El 1/3 restante de la dosis administrada se excreta directamente por vía renal como principio activo no modificado en la orina, principalmente mediante secreción renal activa.

Rivaroxabán se metaboliza mediante el CYP3A4, el CYP2J2 y mecanismos independientes del CYP. Las principales vías de biotransformación son la degradación oxidativa de la porción de morfolinona y la hidrólisis de los enlaces amida. Según investigaciones *in vitro*, rivaroxabán es un sustrato de las proteínas transportadoras P-gp (glucoproteína P) y Bcrp (proteína de resistencia al cáncer de mama). Rivaroxabán en forma inalterada es el compuesto más abundante en el plasma humano sin presencia de metabolitos mayores o metabolitos activos circulantes. Con un aclaramiento sistémico de aproximadamente 10 l/h, rivaroxabán puede clasificarse como una sustancia de bajo aclaramiento.

Después de la administración por vía intravenosa de una dosis de 1 mg, la semivida de eliminación es de aproximadamente 4,5 horas. Después de la administración por vía oral, la eliminación se ve limitada por la tasa de absorción. En personas jóvenes, la eliminación de rivaroxabán del plasma se produce con una semivida de eliminación de 5 a 9 horas y en personas de edad avanzada, con una semivida de eliminación de 11 a 13 horas.

Personas de edad avanzada (más de 65 años)

Los pacientes de edad avanzada presentaron concentraciones plasmáticas más altas que los pacientes más jóvenes, y los valores del ABC media fueron aproximadamente 1,5 veces más altos, principalmente debido a la disminución (aparente) de la depuración total y renal (véase Dosis y vía de administración). No es necesario un ajuste de la dosis.

Género

No hubo ninguna diferencia clínicamente relevante en las propiedades farmacocinéticas entre los pacientes varones y las mujeres (véase Dosis y vía de administración).

Peso corporal

En los adultos, los valores extremos en el peso corporal (< 50 kg ó > 120 kg) tuvieron poco efecto en las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (menos del 25%). No es necesario un ajuste de la dosis (véase Dosis y vía de administración).

Niños y adolescentes

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años (véase Dosis y vía de administración).

Diferencias étnicas

No se observaron diferencias étnicas clínicamente relevantes entre los pacientes de raza blanca, afroamericana, latina, japonesa o china, en cuanto a las propiedades farmacocinéticas o farmacodinámicas (véase Dosis y vía de administración).

		DICTAMINADOR MÉDICO
NOMBRE: José de Jesús Alvarado		
FIRMA:		



Insuficiencia hepática

Se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática en la farmacocinética de rivaroxabán en sujetos categorizados según la clasificación de Child Pugh, un procedimiento estándar en el desarrollo clínico. El objetivo original de la clasificación de Child Pugh es evaluar el pronóstico de la hepatopatía crónica, principalmente la cirrosis.

En los pacientes a los que se pretende administrar anticoagulantes, el aspecto crítico de la insuficiencia hepática es la síntesis reducida de factores de la coagulación normal en el hígado. Debido a que este aspecto es reflejado sólo por una de las cinco determinaciones clínicas/bioquímicas que constituyen el sistema de clasificación de Child Pugh, el riesgo de hemorragia en pacientes no puede correlacionarse claramente con este esquema de clasificación. Por tanto, la decisión de tratar a pacientes con un anticoagulante debe tomarse independientemente de la clasificación de Child Pugh.

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática asociada con coagulopatía que predispone a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia.

Los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática leve (clasificados como Child Pugh A) sólo presentaron cambios menores en las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán (aumento de 1.2 veces del ABC de rivaroxabán en promedio), lo que es casi comparable a su grupo testigo equiparado sano. No se observó ninguna diferencia de importancia en las propiedades farmacodinámicas entre estos grupos.

En los pacientes con cirrosis y con insuficiencia hepática moderada (clasificados como Child Pugh B), el ABC promedio de rivaroxabán aumentó significativamente en 2.3 veces, en comparación con los voluntarios sanos, debido a una depuración significativamente alterada del fármaco, lo que indica enfermedad hepática significativa. El ABC libre aumentó 2.6 veces. No existen datos en pacientes con insuficiencia hepática severa.

La inhibición de la actividad del factor Xa fue mayor en un factor de 2.6 en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP era superior, en un factor de 2.1. La prueba de coagulación global, TP, evalúa la vía extrínseca (factores de la coagulación VII, X, V, II, I), los cuales se sintetizan en el hígado. Los pacientes con insuficiencia hepática moderada eran más sensibles a rivaroxabán, dando lugar a una relación PK/PD más pronunciada entre la concentración y el TP.

No se dispone de datos en cuanto a los pacientes Child Pugh C (véase Dosis y vía de administración y Contraindicaciones).

Insuficiencia renal

Hubo un aumento de la exposición de rivaroxabán, que se correlacionó de manera inversa con la disminución de la función renal, evaluada mediante las determinaciones de la depuración de creatinina.



GABAME
HUMAN HEALTH

En las personas con insuficiencia renal leve (Depuración renal de creatinina $\leq$ 80 a 50 mL/min), moderada (Depuración renal de creatinina $<$ 50 a 30 mL/min) o severa (Depuración renal de creatinina $<$ 30-15 mL/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ABC) estuvieron aumentadas 1.4, 1.5 y 1.6 veces, respectivamente, en comparación con voluntarios sanos (véase Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

Los aumentos correspondientes de los efectos farmacodinámicos fueron más pronunciados (véase Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

En las personas con insuficiencia renal leve, moderada o severa, la inhibición total de la actividad del factor Xa aumentó en un factor de 1.5; en la insuficiencia renal moderada, en un factor de 1.9, y en la insuficiencia renal severa, de 2.0, en comparación con voluntarios sanos; de manera similar, la prolongación del TP aumentó, respectivamente, en factores de 1.3, 2.2 y 2.4.

No existen datos de pacientes con depuración renal de creatinina $<$ 15 mL/min. Debido a la elevada fijación a proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.

No se recomienda el uso en pacientes con depuración renal de creatinina $<$ 15 mL/min. rivaroxabán se debe usar con precaución en pacientes con insuficiencia renal severa y depuración de creatinina de $<$ 30-15 mL/min (véase Dosis y vía de administración y Precauciones generales).

Debido a la enfermedad de base, los pacientes con insuficiencia renal severa tienen un mayor riesgo de hemorragia y de trombosis.

Administración concomitante de inhibidores potentes del CYP 3A4

En un ensayo de fase I, la administración concomitante de rivaroxabán con el inductor potente del CYP 3A4 y de la P gp rifampicina produjo una disminución de aproximadamente el 50% del ABC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de los efectos farmacodinámicos (véase Interacciones medicamentosas y de otro género).

En un ensayo de fase IIb, se estudió la PK/PD de un régimen de dosis adaptado con rivaroxabán (30 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguidos de 20 mg dos veces al día) en 19 pacientes tratados para la TVP o el EP que recibían tratamiento concomitante con un inductor potente del CYP 3A4 y de la P gp (rifampicina o fenitoína). El régimen de dosis adaptado en estos pacientes derivó en una exposición y farmacodinámica similar en comparación con pacientes tratados por TVP (15 mg dos veces al día en las primeras 3 semanas de tratamiento, seguidos de 20 mg una vez al día) sin la administración concomitante de un inductor potente del CYP 3A4.

Farmacodinamia

Mecanismo de acción

La activación del factor X para convertirse en factor Xa (FXa) por medio de las vías intrínseca y extrínseca desempeña una función fundamental en la cascada de la coagulación de la sangre. El FXa convierte directamente la protrombina en trombina por medio del complejo protrombinasa y, en última instancia, esta reacción lleva a la formación de coágulos de fibrina y a la activación de

SECRETARÍA DE SALUD COLEGIO DE MÉDICOS ESTADO DE GUERRERO MÉDICO	
NOMBRE:	José de Jesús Martínez Domínguez
FIRMA:	

Página 5 de 45



plaquetas por la trombina. Una molécula de FXa puede generar más de 1,000 moléculas de trombina debido a la naturaleza de amplificación de la cascada de la coagulación. Además, la velocidad de reacción del FXa unido a la protrombinasa aumenta en 300,000 veces, en comparación con la del FXa libre que provoca una violenta reacción que genera una gran cantidad de trombina. Los inhibidores selectivos del FXa pueden detener esta reacción exagerada de generación de trombina. En consecuencia, varias pruebas específicas y generales de coagulación son afectadas por rivaroxabán. En seres humanos se ha observado la inhibición dependiente de la dosis de la actividad del factor Xa.

Efectos farmacodinámicos

En los seres humanos se ha observado una inhibición de la actividad del factor Xa dosis-dependiente. Rivaroxabán modifica el tiempo de protrombina (TP) de forma dosis-dependiente con una estrecha correlación con las concentraciones plasmáticas (el valor de r es igual a 0,98) si se emplea Neoplastin para el análisis. Otros reactivos proporcionarían unos resultados diferentes. La lectura del TP debe hacerse en segundos, porque el INR sólo se ha calibrado y validado en el caso de los cumarínicos y no puede utilizarse con ningún otro anticoagulante.

En los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin®), de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo), variaron entre 13 y 25 segundos. (valores basales antes de la intervención 12 a 15 seg.). En los pacientes que reciben rivaroxabán para el tratamiento de TVP y EP y la prevención de TVP y EP recurrente, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin®), de 2 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo), variaron entre 17 y 32 segundos para 20 mg una vez al día, respectivamente.

En los pacientes con fibrilación auricular no valvular que reciben rivaroxabán para la prevención del evento vascular cerebral (EVC) y del embolismo sistémico, los percentiles 5/95 del TP (Neoplastin®) 1 a 4 horas después de tomar el comprimido (es decir, en el momento del efecto máximo), variaban entre 14 y 40 segundos en pacientes tratados con 20 mg una vez al día o entre 10 y 50 segundos en pacientes con insuficiencia renal moderada, tratados con 15 mg una vez al día. En el momento de la concentración valle (16 - 36 h de la toma del comprimido) los percentiles 5/95 para los pacientes tratados con la dosis de 20 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg. y para los pacientes con insuficiencia renal moderada tratados con la dosis de 15 mg una vez al día variaron de 12 a 26 seg.

En un estudio de farmacología clínica en la reversión de la acción farmacodinámica de rivaroxabán en adultos sanos ($n=22$), se evaluaron los efectos de dosis únicas (50 UI/kg) de dos tipos diferentes de CCP, un CCP de 3 factores (factores II, IX y X) y un CCP de 4 factores (factores II, VII, IX y X). El CCP de 3 factores redujo los valores medios del TP (Neoplastin) en aproximadamente 1,0 segundos a los 30 minutos, en comparación con reducciones de, aproximadamente, 3,5 segundos observadas con el CCP de 4 factores. En cambio, el CCP de 3 factores tuvo un efecto global mayor y más rápido en la reversión de los cambios en la generación de trombina endógena que el CCP de 4 factores (ver sobredosis). El tiempo de tromboplastina parcial activada (TTPa) y el HepTest también están prolongados de forma dosis-dependiente; sin embargo, no se recomiendan para evaluar el efecto farmacodinámico de rivaroxabán.

No es necesario monitorizar los parámetros de la coagulación durante el tratamiento con rivaroxabán en la práctica clínica. Sin embargo, si está indicado clínicamente, se pueden medir los niveles de rivaroxabán mediante ensayos cuantitativos calibrados para la actividad anti-factor Xa.

Página 3 de 45

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

NOMBRE:

FIRMA:



Eficacia clínica y seguridad

El programa clínico de rivaroxabán fue diseñado para demostrar la eficacia de rivaroxabán en la prevención de muerte de origen cardiovascular (CV), el IM o el evento vascular cerebral (EVC) en sujetos con SICA reciente (infarto agudo de miocardio con elevación del ST [IAM SEST], infarto agudo de miocardio sin elevación del ST [IAM EST] o angina inestable [AI]). Se incluyeron pocos pacientes con antecedente de evento vascular cerebral o ataque isquémico transitorio (AIT). Los datos limitados en pacientes con antecedente de evento vascular cerebral o AIT no sustentan que 2.5 mg de rivaroxabán dos veces al día en combinación con AAS o con AAS más clopidogrel/ticlopidina proporcione eficacia adecuada en estos pacientes. En el estudio pivote doble ciego ATLAS ACS 2 TIMI 51, 15,526 pacientes fueron asignados aleatoriamente en proporciones 1:1:1 a uno a tres grupos de tratamiento: rivaroxabán 2.5 mg por vía oral dos veces al día, 5 mg por vía oral dos veces al día o placebo dos veces al día. La mediana de tratamiento fue de 13 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta casi 3 años.

Se administró concomitantemente el tratamiento con AAS más tienopiridina a 93.2% de los pacientes y AAS sola a 6.8% de los pacientes. Entre los pacientes que recibieron terapia antiagregante plaquetaria doble, 98.8% recibió clopidogrel, 0.9% recibió ticlopidina y 0.3% recibió prasugrel.

De acuerdo con el objetivo primario, en comparación con placebo, rivaroxabán redujo significativamente la muerte de origen CV, IM o evento vascular cerebral. Con relación al primer objetivo secundario rivaroxabán redujo significativamente la muerte por todas las causas, IM o evento vascular cerebral. Los sujetos con antecedente de insuficiencia cardíaca congestiva (ICC) se beneficiaron sustancialmente del tratamiento con rivaroxabán (ver tabla de acontecimientos de hemorragia). En un análisis adicional se comprobaron diferencias en las tasas de incidencia de trombosis de la endoprótesis vascular (*stent*) en comparación con el placebo en los grupos de 2.5 mg dos veces al día (RR: 0.70, IC 95%: 0.51, 0.97) (ver Tabla 1). Las tasas de incidencia del objetivo primario de seguridad (ausencia de eventos hemorrágicos mayores TIMI no relacionados con revascularización aortocoronaria) fueron mayores en pacientes tratados con rivaroxabán que en los pacientes que recibieron el placebo (ver tabla de reacciones adversas), así como las tasas de incidencia de eventos hemorrágicos que ponen en riesgo la vida; pero estuvieron equilibrados entre rivaroxabán y el placebo para los componentes de eventos hemorrágicos fatales. El tratamiento requiere tratamiento con agentes inotrópicos intravenosos e intervención quirúrgica por hemorragia persistente.

Los pacientes recibieron la primera dosis de rivaroxabán cuando menos 24 horas y hasta 7 días, (media: 4.7 días) después de la hospitalización y tan pronto fue posible tras la estabilización de SICA, incluyendo procedimientos de revascularización, y cuando normalmente se interrumpiría la terapia anticoagulante parenteral.

El régimen de 2.5 mg dos veces al día redujo la mortalidad, además de que se tiene evidencia de que la dosis más baja se acompañó de menores riesgos de hemorragia, por lo que se recomienda usar rivaroxabán en dosis de 2.5 mg para la prevención de eventos CV en los pacientes después de un SICA, en combinación con AAS sola o con AAS más una tienopiridina.

Tabla 1: Resultados de eficacia del estudio de fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente ^{a)}
-----------------------	---



GABAME
HUMAN HEALTH

Pauta de tratamiento	Rivaroxabán 2,5 mg, dos veces al día, N=5.114 n (%) Cociente de riesgos (Hazard Ratio (HR)) (95% IC) valor de p ^{b)}	Placebo N=5.113 n (%)
Muerte de origen cardiovascular, IM o ictus	313 (6,1%) 0,84 (0,72, 0,97) p = 0,020*	376 (7,4%)
Muerte por todas las causas, IM o ictus	320 (6,3 %) 0,83 (0,72, 0,97) p = 0,016*	386 (7,5%)
Muerte de origen cardiovascular	94 (1,8%) 0,66 (0,51, 0,86) p = 0,002**	143 (2,8%)
Muerte por todas las causas	103 (2,0%) 0,68 (0,53, 0,87) p = 0,002**	153 (3,0%)
IM	205 (4,0%) 0,90 (0,75, 1,09) p = 0,270	229 (4,5%)
Ictus	46 (0,9%) 1,13 (0,74, 1,73) p = 0,562	41 (0,8%)
Trombosis del stent	61 (1,2%) 0,70 (0,51, 0,97) p = 0,033**	87 (1,7%)

a) análisis por intención de tratar, modificado (para trombosis del stent)

b) vs. placebo; valor de p Log-Rank

* estadísticamente superior

** nominalmente significativo

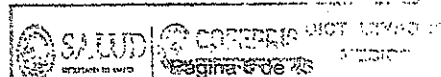
Tabla 2: Resultados de seguridad del estudio de fase III ATLAS ACS 2 TIMI 51

Población del estudio	Pacientes con síndrome coronario agudo reciente ^{a)}	
Pauta de tratamiento	Rivaroxabán 2,5 mg, dos veces al día, N=5.115 n (%) HR (95% IC) valor de p ^{b)}	Placebo N=5.125 n (%)
Hemorragia mayor TIMI no-CABG	65 (1,3%) 3,46 (2,08, 5,77) p = < 0,001*	19 (0,4%)
Hemorragia fatal	6 (0,1%) 0,67 (0,24, 1,89) p = 0,450	9 (0,2%)
Hemorragia intracraneal sintomática	14 (0,3%) 2,83 (1,02, 7,86) p = 0,037	5 (0,1%)
Hipotensión que requiere tratamiento con agentes inotrópicos por vía intravenosa	3 (0,1%)	3 (0,1%)
Intervención quirúrgica del sangrado en curso	7 (0,1%)	9 (0,2%)
Transfusión de 4 o más unidades de sangre durante un periodo de 48 horas	19 (0,4%)	6 (0,1%)

a) población de seguridad, con tratamiento

b) vs. placebo; valor de p Log-Rank

* estadísticamente significativo



Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

NOMBRE: _____
FIRMA: _____



GABAME
HUMAN HEALTH

Prevención del tromboembolismo venoso en pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores.

El programa clínico de rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de éste para la prevención de los eventos de tromboembolismo venoso (TEV), es decir, la trombosis venosa profunda (TVP), proximal y distal, y la embolia pulmonar (EP) en los pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores. En estudios clínicos de fase III, controlados y aleatorios de tipo doble ciego (programa RECORD), se estudió a más de 9,500 pacientes (7,050 con cirugía de reemplazo total de la cadera y 2,531 con reemplazo total de la rodilla).

El tratamiento con rivaroxabán, a una dosis de 10 mg una vez al día, iniciado no antes de seis horas después de la intervención quirúrgica, se comparó con la enoxaparina, a una dosis de 40 mg una vez al día, iniciado 12 horas antes de la intervención.

En los estudios de fase III (ver tabla 3), rivaroxabán redujo significativamente el TEV total (TVP, EP no fatal o muerte) el TEV mayor (TVP proximal, EP no fatal y muerte relacionada con TEV), de los objetivos primarios y secundarios de eficacia. Además, en los tres estudios, la incidencia de la TVP y el EP sintomático (TVP sintomática, EP no fatal, muerte relacionada con el TEV) fue más baja en los pacientes tratados con rivaroxabán, en comparación con los pacientes tratados con enoxaparina.

El objetivo primario de seguridad, la hemorragia mayor, mostró tasas comparables en los pacientes tratados con 10 mg de rivaroxabán, en comparación con 40 mg de enoxaparina.

Tabla 3: Resultados de eficacia y seguridad de los estudios clínicos de fase III

	RECORD 1			RECORD 2			RECORD 3		
Población del estudio	4,541 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera			2,509 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de cadera			2,531 pacientes sometidos a cirugía de reemplazo total de rodilla		
Posología y duración del tratamiento después de la intervención	Rivaroxabán 10 mg una vez al día 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg una vez al día 35 ± 4 días	p	Rivaroxabán 10 mg una vez al día 35 ± 4 días	Enoxaparina 40 mg una vez al día 12 ± 2 días	p	Rivaroxabán 10 mg una vez al día 12 ± 2 días	Enoxaparina 40 mg una vez al día 12 ± 2 días	p
TEV Total	18 (1,1%)	58 (3,7%)	< 0,001	17 (2,0%)	81 (9,3%)	< 0,001	79 (9,6%)	166 (18,9%)	< 0,001
TEV mayor	4 (0,2%)	33 (2,0%)	< 0,001	6 (0,6%)	49 (5,1%)	< 0,001	9 (1,0%)	26 (2,6%)	< 0,001

NOMBRE:

José de Jesús Martínez Rodríguez

FIRMA:

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628



TEV sintomático	6 (0,4%)	11 (0,7%)		3 (0,4%)	15 (1,7%)		8 (1,0%)	24 (2,7%)	
Hemorragia mayor	6 (0,3%)	2 (0,1%)		1 (0,1%)	1 (0,1%)		7 (0,6%)	6 (0,5%)	

El análisis conjunto de los resultados de los estudios clínicos de fase III corroboró los datos obtenidos en los estudios individuales en cuanto a la reducción de la TVP y el EP total, TEV mayor y TEV sintomático con 10 mg de rivaroxabán, una vez al día, en comparación con 40 mg de enoxaparina, una vez al día.

Además del programa de estudios fase III RECORD, se llevó a cabo un estudio de cohortes, post-autorización, de no intervención, abierto (estudio XAMOS) que incluyó 17.413 pacientes sometidos a cirugía ortopédica mayor de cadera o rodilla y en el que se comparó rivaroxabán con el tratamiento trombotoprolifáctico estándar, en condiciones de práctica clínica habitual. Se observó TEV sintomático en 57 (0,6%) pacientes del grupo rivaroxabán (n=8.778) y en 88 (1,0%) pacientes del grupo de tratamiento estándar (n=8.635; HR 0,63; IC 95% 0,43-0,91 en la población de seguridad). En cuanto a la hemorragia mayor, se observó en 35 (0,4%) y 29 (0,3%) pacientes en el grupo rivaroxabán y del tratamiento estándar, respectivamente (HR 1,10; IC 95% 0,67-1,80). Estos resultados fueron coherentes con los obtenidos de los ensayos clínicos pivotaes aleatorizados.

Prevención de EVC en FA

Eficacia clínica y seguridad

El programa clínico de rivaroxabán se diseñó para demostrar la eficacia de rivaroxabán para la prevención de evento vascular cerebral y embolismo sistémico en pacientes con fibrilación auricular (FA) no valvular.

En el estudio pivote, doble ciego ROCKET FA se incluyeron 14,264 pacientes que fueron asignados a 20 mg de rivaroxabán una vez al día por vía oral (15 mg una vez al día por vía oral en pacientes con insuficiencia renal moderada [DRC: < 50-30 mL/min] o a warfarina ajustada a un INR meta de 2.5 (intervalo terapéutico 2.0 a 3.0). La mediana del tiempo en tratamiento fue 19 meses y la duración total del tratamiento fue de hasta 41 meses. Un 34.9% de los pacientes fueron tratados con AAS y 11.4% con antiarrítmicos de clase III, incluyendo amiodarona.

Rivaroxabán no fue inferior a warfarina para la variable principal de eficacia compuesta de ictus y embolia sistémica fuera del sistema nervioso central. En la población por protocolo y durante el tratamiento se observó ictus o embolia sistémica en 188 pacientes tratados con rivaroxabán (1,71% anual) y en 241 pacientes tratados con warfarina (2,16% anual) (HR 0,79; IC 95%, 0,66 - 0,96; P<0,001 para no inferioridad). Entre todos los pacientes aleatorizados y analizados por intención de tratar, el número de pacientes que sufrieron un ictus o embolia sistémica fue de 269 en el caso de rivaroxabán (2,12% anual) y de 306 en los tratados con warfarina (2,42% anual) (HR 0,88; IC 95%, 0,74 - 1,03; P<0,001 para no inferioridad; P=0,117 para superioridad). Los resultados para las variables secundarias analizadas en orden de importancia en el análisis de intención por tratar se muestran en la Tabla 4.

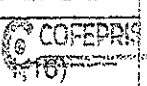


En los pacientes del grupo tratado con warfarina, los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico de entre 2,0 y 3,0 un promedio del 55% del tiempo (mediana, 58%; rango intercuartil, 43 a 71). El efecto de rivaroxabán no difirió según el grado de control del TRT (tiempo dentro del rango objetivo de INR entre 2,0-3,0) de los centros en los cuartiles con igual tamaño ($P=0,74$ para la interacción). En el cuartil más alto con respecto al control de los centros, el cociente de riesgos (hazard ratio (HR)) de rivaroxabán con respecto a warfarina fue de 0,74 (IC 95%, 0,49 a 1,12).

Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (episodios de hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante) fueron similares en ambos grupos de tratamiento (ver Tabla 5).

Tabla 4: Resultados de eficacia del estudio de fase III ROCKET FA

Población del estudio	Análisis ITT de la eficacia en pacientes con fibrilación auricular no valvular		
Pauta de tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	Warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico 2,0 a 3,0) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	HR (IC 95%) valor de p, prueba de superioridad
Ictus y embolia sistémica sin afectación del SNC	269 (2,12)	306 (2,42)	0,88 (0,74 - 1,03) 0,117
Ictus, embolia sistémica sin afectación del SNC y muerte vascular	572 (4,51)	609 (4,81)	0,94 (0,84 - 1,05) 0,265
Ictus, embolia sistémica sin afectación del SNC; muerte vascular e infarto de miocardio	659 (5,24)	709 (5,65)	0,93 (0,83 - 1,03) 0,158
Ictus	253 (1,99)	281 (2,22)	0,90 (0,76 - 1,07) 0,221
Embolia sistémica sin afectación del SNC	20 (0,16)	27 (0,21)	0,74 (0,42 - 1,32) 0,308
Infarto de miocardio	130 (1,02)	142 (1,11)	0,72 (0,42 - 1,18) 0,464

NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez
 FIRMA: [Firma]



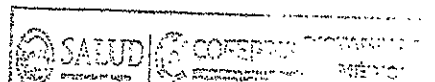
GABAME
HUMAN HEALTH

Tabla 5: Resultados de seguridad del estudio de fase III ROCKET FA

Población del estudio	Pacientes con fibrilación auricular no valvular ^{a)}		
Pauta de tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día (15 mg una vez al día en pacientes con insuficiencia renal moderada) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	Warfarina ajustada hasta un objetivo de INR de 2,5 (rango terapéutico de 2,0 a 3,0) Tasa de acontecimientos (100 pacientes-años)	HR (IC 95%) valor de p
Hemorragia mayor y no mayor clínicamente relevante	1.475 (14,91)	1.449 (14,52)	1,03 (0,96 - 1,11) 0,442
Hemorragia mayor	395 (3,60)	386 (3,45)	1,04 (0,90 - 1,20) 0,576
Muerte causada por hemorragia*	27 (0,24)	55 (0,48)	0,50 (0,31 - 0,79) 0,003
Hemorragia en órgano crítico*	91 (0,82)	133 (1,18)	0,69 (0,53 - 0,91) 0,007
Hemorragia intracraneal*	55 (0,49)	84 (0,74)	0,67 (0,47 - 0,93) 0,019
Descenso de hemoglobina*	305 (2,77)	254 (2,26)	1,22 (1,03 - 1,44) 0,019
Transfusión de 2 o más unidades de concentrado de hematíes o sangre total*	183 (1,65)	149 (1,32)	1,25 (1,01 - 1,55) 0,044
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	1.185 (11,80)	1.151 (11,37)	1,04 (0,96 - 1,13) 0,345
Mortalidad por cualquier causa	208 (1,87)	250 (2,21)	0,85 (0,70 - 1,02) 0,073

a) Población de seguridad, durante el tratamiento

* Nominalmente significativo



Página 12 de 45

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

NOMBRE:

FIRMA:





La variable principal de eficacia fue el TEV sintomático y recurrente, definido como la combinación de TVP recurrente o bien EP mortal o no mortal.

En el estudio de EINSTEIN DVT (ver tabla 6) se demostró que rivaroxabán no era inferior a enoxaparina/AVK para la variable principal. El NCB (beneficio clínico neto, por sus siglas en inglés) preespecificado (objetivo primario de eficacia más eventos hemorrágicos mayores) se reportó con un HR de 0.67 (IC de 95% = 0.47-0.95), valor nominal de $p = 0.027$ a favor de rivaroxabán. Los valores del INR estuvieron dentro del rango terapéutico un promedio del 60,3% del tiempo para una duración media del tratamiento de 189 días, y del 55,4%, 60,1% y 62,8% del tiempo en los grupos con una duración prevista del tratamiento de 3, 6, y 12 meses, respectivamente. En el grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK, no se observó una relación clara entre la media del TRT (tiempo dentro del rango objetivo de INR entre 2,0 - 3,0) del centro en los terciles de igual tamaño y la incidencia de TEV recurrente ($p=0,932$ para la interacción). En el tercil más alto según el control del centro, el HR de rivaroxabán con respecto a warfarina fue de 0,69 (IC 95%: 0,35 - 1,35). Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante), así como la variable secundaria de seguridad (hemorragia mayor) fueron similares en ambos grupos de tratamiento.

Tabla 6: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein DVT

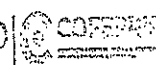
Población del estudio		3.449 pacientes con trombosis venosa profunda aguda sintomática	
Pauta de tratamiento y duración		Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 ó 12 meses N=1.731	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ó 12 meses N=1.718
TEV sintomático recurrente*		36 (2,1%)	51 (3,0%)
EP sintomática recurrente		20 (1,2%)	18 (1,0%)
TVP sintomática recurrente		14 (0,8%)	28 (1,6%)
EP y TVP sintomáticas		1 (0,1%)	0
EP mortal/muerte en la que no puede descartarse EP		4 (0,2%)	6 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante		139 (8,1%)	138 (8,1%)
Acontecimientos hemorrágicos mayores		14 (0,8%)	20 (1,2%)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de rivaroxabán 20 mg una vez al día

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK

* $p < 0,0001$ (no-inferioridad; HR preespecificado de 2,0); HR: 0,680 (0,443 - 1,042), $p = 0,076$ (superioridad)

En el estudio Einstein PE (ver Tabla 7) rivaroxabán demostró ser no inferior a la enoxaparina/AVK para la variable primaria de eficacia ($p = 0,0026$ (prueba de no inferioridad); HR: 1,123



Página 14 de 45

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS

SECCIÓN DE CONTRATOS

Nombre:

José de Jesús Rodríguez

Firma:

[Firma]



(0,749 - 1,684)). El beneficio clínico neto preespecificado (resultado de eficacia primaria más acontecimientos de sangrado mayor) se reportó con un HR de 0,849 (IC del 95%: 0,633 - 1,139), valor nominal de $p = 0,275$). Los valores de INR estuvieron dentro del rango terapéutico una media del 63% del tiempo para la duración media del tratamiento de 215 días, y el 57%, 62%, y 65% del tiempo en los grupos de duración prevista de tratamiento de 3, 6, y 12 meses, respectivamente. En el grupo de enoxaparina/AVK, no hubo una relación clara entre el nivel de la media TRT del centro (Tiempo en objetivo de INR de 2,0 - 3,0) en los terciles de igual tamaño y la incidencia de la recurrencia de TEV ($p = 0,082$ para la interacción). En el tercil superior de acuerdo con el centro, el HR con rivaroxabán en comparación con warfarina fue 0,642 (IC 95%: 0,277 - 1,484).

Las tasas de incidencia de la variable principal de seguridad (acontecimientos hemorrágicos mayores o no mayores clínicamente relevantes) fueron ligeramente inferiores en el grupo de tratamiento con rivaroxabán (10,3% (249/2412)) frente a las del grupo de tratamiento con enoxaparina/AVK (11,4% (274 / 2405)). La incidencia de las variables secundarias de seguridad (acontecimientos de sangrado mayor) fue inferior en el grupo de rivaroxabán (1,1% (26/2412)) comparado con la de enoxaparina/grupo AVK (2,2% (52/2405)), con un HR 0,493 (IC 95 %: 0,308 - 0,789).

Tabla 7: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein PE

Población del estudio	4.832 pacientes con EP sintomática aguda	
Pauta de tratamiento y duración	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 ó 12 meses N=2.419	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ó 12 meses N=2.413
TEV sintomático recurrente*	50 (2,1%)	44 (1,8%)
EP sintomática recurrente	23 (1,0%)	20 (0,8%)
TVP sintomática recurrente	18 (0,7%)	17 (0,7%)
EP y TVP sintomáticas	0	2 (<0,1%)
EP mortal/muerte en la que no puede descartarse EP	11 (0,5%)	7 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	249 (10,3%)	274 (11,4%)
Acontecimientos hemorrágicos mayores	26 (1,1%)	52 (2,2%)

a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de rivaroxabán 20 mg una vez al día

b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK

* $p < 0,0026$ (no-inferioridad; HR pre-especificado de 2,0); HR: 1,123 (0,749 - 1,684)

Se realizó un análisis agrupado pre-especificado de los resultados de los estudios Einstein DVT y Einstein PE (ver Tabla 8).

Tabla 8: Resultados de eficacia y seguridad del análisis agrupado de los estudios de fase III Einstein DVT y Einstein PE

Población del estudio	8.281 pacientes con TVP sintomática aguda o EP
-----------------------	--

NOMBRE: Dr. de la Salud
PÁGINA: 15 de 22



Pauta de tratamiento y duración	Rivaroxabán ^{a)} 3, 6 ó 12 meses N=4.150	Enoxaparina/AVK ^{b)} 3, 6 ó 12 meses N=4.131
TEV sintomático recurrente*	86 (2,1%)	95 (2,3%)
EP sintomática recurrente	43 (1,0%)	38 (0,9%)
TVP sintomática recurrente	32 (0,8%)	45 (1,1%)
EP y TVP sintomáticas	1 (<0,1%)	2 (<0,1%)
EP mortal/muerte en la que no puede descartarse EP	15 (0,4%)	13 (0,3%)
Hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante	388 (9,4%)	412 (10,0%)
Acontecimientos hemorrágicos mayores	40 (1,0%)	72 (1,7%)

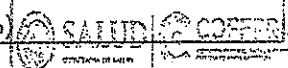
- a) Rivaroxabán 15 mg dos veces al día durante 3 semanas, seguido de rivaroxabán 20 mg una vez al día
- b) Enoxaparina durante al menos 5 días, solapado con y seguido por AVK
- * $p < 0,0001$ (no-inferioridad; HR pre-especificado de 1,75); HR: 0,886 (0,661 - 1,186)

El beneficio clínico neto pre-especificado (variable primaria de eficacia más acontecimientos de sangrado mayor) del análisis agrupado se reportó con un HR de 0,771 ((IC 95%: 0,614 - 0,967), valor nominal de $p = 0,0244$).

En el estudio Einstein Extension (ver Tabla 9), rivaroxabán fue superior a placebo en cuanto a las variables principal y secundaria de eficacia. En cuanto a la variable principal de seguridad (hemorragia mayor) hubo una tasa de incidencia numéricamente superior no significativa en los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg una vez al día, en comparación con placebo. La variable secundaria de seguridad (hemorragia mayor o no mayor clínicamente relevante) mostró unas tasas más altas en los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg una vez al día, en comparación con placebo.

Tabla 9: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein Extension

Población del estudio	1.197 pacientes continuaron el tratamiento y la prevención del TEV recurrente	
Pauta del tratamiento	Rivaroxabán ^{a)} 6 ó 12 meses N = 602	Placebo 6 ó 12 meses N = 594
TEV recurrente y sintomático*	8 (1,3%)	42 (7,1%)
EP recurrente y sintomática	2 (0,3%)	13 (2,2%)
TVP recurrente y sintomática	5 (0,8%)	31 (5,2%)





GABAME
HUMAN HEALTH

EP mortal/muerte en la que no se puede descartar EP	1 (0,2%)	1 (0,2%)
Hemorragia mayor	4 (0,7%)	0 (0,0%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	32 (5,4%)	7 (1,2%)

a) Rivaroxabán 20 mg una vez al día
* $p < 0,0001$ (superioridad), HR: 0,185 (0,087 - 0,393)

En el estudio Einstein Choice (ver Tabla 10), rivaroxabán 20 mg y 10 mg fueron superiores a 100 mg de ácido acetilsalicílico en cuanto a la variable principal de eficacia. La variable principal de seguridad (hemorragia mayor) fue similar en los pacientes tratados con rivaroxabán 20 mg y 10 mg una vez al día, en comparación con 100 mg de ácido acetilsalicílico.

Tabla 10: Resultados de eficacia y seguridad del estudio de fase III Einstein Choice

Población del estudio	3.396 pacientes continuaron la prevención del tromboembolismo venoso recurrente		
Pauta del tratamiento	Rivaroxabán 20 mg una vez al día N=1.107	Rivaroxabán 10 mg una vez al día N=1.127	AAS 100 mg una vez al día N=1.131
Mediana de la duración del tratamiento [rango intercuartil]	349 [189-362] días	353 [190-362] días	350 [186-362] días
TEV sintomático recurrente	17 (1,5%)*	13 (1,2%)**	50 (4,4%)
EP sintomática recurrente	6 (0,5%)	6 (0,5%)	19 (1,7%)
TVP sintomática recurrente	9 (0,8%)	8 (0,7%)	30 (2,7%)
EP mortal/muerte en la que no se puede descartar EP	2 (0,2%)	0 (0,0%)	2 (0,2%)
TEV sintomático recurrente, IM, ictus o embolia sistémica no SNC	19 (1,7%)	18 (1,6%)	56 (5,0%)
Hemorragia mayor	6 (0,5%)	5 (0,4%)	3 (0,3%)
Hemorragia no mayor clínicamente relevante	30 (2,7%)	22 (2,0%)	20 (1,8%)
TEV sintomático recurrente o hemorragia mayor (beneficio clínico neto)	23 (2,1%)*	17 (1,5%)**	53 (4,7%)

* $p < 0,001$ (superioridad) rivaroxabán 20 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día, HR=0,24 (0,20 - 0,59)

COFEPRIS
DICTAMINADOR MÉDICO
FIRMA:
Página 17 de 32

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628



GABAME
HUMAN HEALTH

** $p < 0.001$ (superioridad) rivaroxabán 10 mg una vez al día vs AAS 100 mg una vez al día; HR=0,26 (0,14 - 0,47)

+ Rivaroxabán 20 mg una vez al día vs. AAS 100 mg una vez al día; HR=0,44 (0,27 - 0,71), $p = 0,0009$ (nominal)

** Rivaroxabán 10 mg una vez al día vs. AAS 100 mg una vez al día; HR=0,32 (0,18 - 0,55), $p < 0,0001$ (nominal)

Además del programa de fase III EINSTEIN, se ha realizado un estudio prospectivo de cohortes, no intervencionista, abierto (XALIA) con adjudicación central de resultados, incluyendo TEV recurrente, hemorragia mayor y muerte. Se reclutaron 5.142 pacientes con TVP aguda para evaluar la seguridad a largo plazo de rivaroxabán, en comparación con el tratamiento anticoagulante de referencia, en condiciones de práctica clínica. Las tasas de hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por cualquier causa para rivaroxabán fueron de 0,7%, 1,4% y 0,5%, respectivamente. Se hallaron diferencias en las características iniciales de los pacientes, incluyendo edad, cáncer e insuficiencia renal. Se realizó un análisis predefinido utilizando el índice de propensión estratificado para ajustar las diferencias en las características iniciales medidas, pero, a pesar de esto, la confusión residual puede influir en los resultados. Los HRs ajustados que compararon rivaroxabán con el tratamiento de referencia para la hemorragia mayor, TEV recurrente y mortalidad por cualquier causa fueron de 0,77 (IC 95% 0,40 - 1,50), 0,91 (IC 95% 0,54 - 1,54) y 0,51 (IC 95% 0,24 - 1,07), respectivamente.

Estos resultados en condiciones de práctica clínica son consistentes con el perfil de seguridad establecido en esta indicación.

6.- CONTRAINDICACIONES

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hipersensibilidad a rivaroxabán o a cualquier excipiente del comprimido.

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con hemorragia activa, clínicamente significativa (p. ej., hemorragia intracraneal, hemorragia digestiva).

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática significativa que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia. Esto puede incluir úlcera gastrointestinal activa o reciente, presencia de neoplasias malignas con alto riesgo de sangrado, traumatismo cerebral o espinal reciente, cirugía cerebral, espinal u oftálmica reciente, hemorragia intracraneal reciente, conocimiento o sospecha de varices esofágicas, malformaciones arteriovenosas, aneurismas vasculares o anomalías vasculares intraespinales o intracerebrales mayores.

Rivaroxabán está contraindicado en pacientes con enfermedad hepática significativa que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia. Incluidos los pacientes cirróticos con Child Pugh B y C.

Tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante, p. ej. heparina no fraccionada (HNF), heparinas de bajo peso molecular (enoxaparina, dalteparina, etc.), derivados de la heparina (fondaparinux, etc.), anticoagulantes orales (warfarina, dabigatran etexilato, apixaban, etc.) excepto en dosis vía de bajo las circunstancias concretas de cambio de tratamiento anticoagulante.

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS

CONDICIÓN DE CONTRATOS

Dictaminación de Médico

Página 18 de 45

Nombre: José Luis...

Firma: [Firma]



GABAME
HUMAN HEALTH

administración) o cuando se administre HNF a las dosis necesarias para mantener un catéter venoso o arterial central abierto (ver interacciones medicamentosas).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en las mujeres embarazadas. Los datos en animales demuestran que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria. Por lo tanto, el uso de rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

No se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en las mujeres en periodo de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxabán se secreta por la leche materna. Por lo tanto, rivaroxabán sólo debe administrarse después de interrumpir la lactancia materna (véase Restricciones de uso durante el embarazo y la lactancia, Precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

No se use en el embarazo y lactancia.

7.- PRECAUCIONES GENERALES

Durante todo el periodo de tratamiento se recomienda una estrecha monitorización clínica del paciente, en línea con la práctica de anticoagulación.

Riesgo de hemorragia

Al igual que con otros anticoagulantes, los pacientes que toman rivaroxabán deben ser observados cuidadosamente para detectar signos de sangrado. Se recomienda utilizar con precaución en enfermedades que conlleven un riesgo incrementado de hemorragia. La administración de rivaroxabán debe interrumpirse si se produce una hemorragia grave (ver sobredosis).

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, génito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un seguimiento clínico adecuado, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

Varios subgrupos de pacientes, como se explica posteriormente, presentan un mayor riesgo de hemorragia. En estos pacientes se debe vigilar cuidadosamente la presencia de signos y síntomas de complicaciones hemorrágicas y de anemia después del inicio del tratamiento (ver reacciones secundarias y adversas). Cualquier disminución inexplicada de los niveles de hemoglobina o de la presión arterial requerirá la búsqueda de una zona de sangrado.

Aunque el tratamiento con rivaroxabán no requiere una monitorización rutinaria de la exposición, la determinación de los niveles de rivaroxabán mediante un ensayo anti-factor Xa cuantitativo calibrado puede ser útil en situaciones excepcionales, en las que el conocimiento de la exposición a rivaroxabán puede ayudar en la toma de decisiones clínicas, por ejemplo, en caso de sobredosis o cirugía de emergencia (ver farmacocinética y farmacodinamia).

SALUD COFEPRIS

NOMBRE: Dr. Carlos Martínez Rodríguez

FIRMA: [Firma]

Página 10 de 15



GABAME
HUMAN HEALTH

Población pediátrica

Existen datos limitados en niños con trombosis de los senos venosos cerebrales que tienen infección del SNC (ver farmacocinética y farmacodinamia). El riesgo de hemorragia debe ser evaluado cuidadosamente antes y durante el tratamiento con rivaroxabán.

Insuficiencia renal

En pacientes adultos con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina < 30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán podrían aumentar de forma significativa (en promedio, 1,6 veces), lo que conllevaría un aumento del riesgo de hemorragia. Debido a la enfermedad subyacente, estos pacientes tienen un riesgo aumentado tanto de hemorragia como de trombosis.

Rivaroxabán debe utilizarse con precaución en pacientes con un aclaramiento de creatinina de 15 a 29 ml/min.

No se recomienda el uso en pacientes con un aclaramiento de creatinina < 15 ml/min (ver dosis y vía de administración, farmacodinamia).

Rivaroxabán debe usarse con precaución en pacientes con insuficiencia renal y que reciben de forma concomitante otros medicamentos que aumenten las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán (ver interacciones medicamentosas).

No se recomienda el uso de rivaroxabán en niños y adolescentes con insuficiencia renal moderada o grave (tasa de filtración glomerular < 50 ml/min/1,73 m²), ya que no se dispone de datos clínicos.

Interacción con otros medicamentos

No se recomienda utilizar rivaroxabán en pacientes que reciben tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos (p. ej., ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol) o inhibidores de la proteasa del VIH (p. ej., ritonavir). Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp y por lo tanto pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán hasta un nivel clínicamente relevante (en promedio, 2,6 veces), lo que puede llevar a un aumento del riesgo de hemorragia. No se dispone de datos clínicos en niños que reciben tratamiento concomitante sistémico con inhibidores potentes tanto del CYP 3A4 como de la P-gp (ver interacciones medicamentosas).

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con medicamentos que afectan a la hemostasia, como los antiinflamatorios no esteroideos (AINEs), ácido acetilsalicílico e inhibidores de la agregación plaquetaria o inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina (ISRS) e inhibidores de la recaptación de serotonina y norepinefrina (IRSN). Puede considerarse el uso de un tratamiento profiláctico adecuado en aquellos pacientes con riesgo de enfermedad gastrointestinal ulcerosa (ver interacciones medicamentosas).

Otros factores de riesgo hemorrágico

Al igual que otros agentes antitrombóticos, rivaroxabán no está recomendado en pacientes con un riesgo aumentado de hemorragia, tales como:

- Trastornos hemorrágicos, congénitos o adquiridos.
- Hipertensión arterial grave no controlada.
- Otra enfermedad gastrointestinal sin úlcera activa que pueda producir complicaciones hemorrágicas (por ejemplo, enfermedad inflamatoria intestinal, esofagitis, gastritis o reflujo gastroesofágico).

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS



COFEPRIS

Página 20 de 45

NOMBRE:

FIRMA:



GABAME
HUMAN HEALTH

- Retinopatía vascular.
- Bronquiectasia o antecedentes de hemorragia pulmonar.

Pacientes con cáncer

Los pacientes con enfermedades malignas pueden tener simultáneamente un mayor riesgo de hemorragia y trombosis. El beneficio individual del tratamiento antitrombótico debe sopesarse frente al riesgo de hemorragia en pacientes con cáncer activo en función de la localización del tumor, el tratamiento antineoplásico y el estadio de la enfermedad. Los tumores localizados en el tracto gastrointestinal o genitourinario se han asociado a un mayor riesgo de hemorragia durante el tratamiento con rivaroxabán.

El uso de rivaroxabán está contraindicado en pacientes con neoplasias malignas con alto riesgo de hemorragia (ver contraindicaciones).

Pacientes con prótesis valvulares

Rivaroxabán no debe utilizarse para trombopprofilaxis en pacientes que se hayan sometido recientemente a un reemplazo de la válvula aórtica transcáteter (TAVR). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en pacientes con prótesis valvulares cardíacas; por lo tanto, no hay datos que apoyen que rivaroxabán proporciona una anticoagulación adecuada en esta población. No se recomienda el tratamiento con rivaroxabán en estos pacientes.

Pacientes con síndrome antifosfolipídico

No se recomienda el uso de anticoagulantes orales de acción directa (ACOD) como rivaroxabán en pacientes con antecedentes de trombosis a los que se les haya diagnosticado síndrome antifosfolipídico. Particularmente en pacientes con triple positividad (anticoagulante lúpico, anticuerpos anticardiolipina y anticuerpos anti-beta 2-glucoproteína I), el tratamiento con ACOD podría asociarse a mayores tasas de episodios trombóticos recurrentes que el tratamiento con antagonistas de la vitamina K.

Pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent

Se dispone de datos clínicos de un estudio intervencionista con el objetivo primario de evaluar la seguridad en pacientes con fibrilación auricular no valvular sometidos a ICP con colocación de stent. Los datos sobre la eficacia en esta población son limitados. No hay datos disponibles para estos pacientes con antecedentes de ictus/accidente isquémico transitorio (AIT).

Pacientes con EP hemodinámicamente inestables o pacientes que requieran trombolisis o embolectomía pulmonar

Rivaroxabán no está recomendado como una alternativa a la heparina no fraccionada en pacientes con embolia pulmonar que están hemodinámicamente inestables o que puedan ser sometidos a trombolisis o embolectomía pulmonar, ya que no se ha establecido la seguridad y eficacia de rivaroxabán en estas situaciones clínicas.

Cirugía de fractura de cadera

Rivaroxabán no se ha estudiado en estudios clínicos en pacientes sometidos a cirugía de fractura de cadera.

	SALUD	COFEPRIS	DICTAMINADOR MÉDICO
NOMBRE: <u>Dr. José María Martínez Rodríguez</u>			
FIRMA: <u>[Firma]</u>			

Página 21 de 45



Anestesia espinal/epidural o punción lumbar

Cuando se aplica anestesia neuraxial (anestesia epidural o espinal) o se realiza una punción lumbar o epidural, los pacientes tratados con antitrombóticos para la prevención de complicaciones tromboembólicas tienen riesgo de presentar un hematoma epidural o espinal, que puede causar parálisis a largo plazo o permanente.

El riesgo de estos acontecimientos puede estar aumentado por el empleo postoperatorio de catéteres epidurales permanentes o por la administración concomitante de medicamentos que afectan a la hemostasia. El riesgo también puede aumentar por la punción epidural o espinal traumática o repetida.

Se debe controlar con frecuencia la presencia de signos y síntomas de deterioro neurológico (p. ej., adormecimiento o debilidad de extremidades inferiores, disfunción intestinal o vesical). Si se observa compromiso neurológico, será necesario un diagnóstico y tratamiento urgentes.

Antes de la intervención neuraxial, el médico debe valorar el beneficio potencial frente al riesgo en los pacientes con tratamiento anticoagulante o que van a recibir medicamentos anticoagulantes para la trombopprofilaxis.

Para reducir el riesgo potencial de sangrado asociado con el uso concomitante de rivaroxabán y anestesia neuraxial (epidural/espinal) o punción espinal, se debe considerar el perfil farmacocinético de rivaroxabán. La colocación o extracción de un catéter epidural o punción lumbar se realiza mejor cuando se estima que el efecto anticoagulante de rivaroxabán es bajo. Sin embargo, se desconoce el momento exacto en el que se alcanza un efecto anticoagulante lo suficientemente bajo en cada paciente y debe valorarse con la urgencia de un procedimiento diagnóstico.

En base a las características farmacocinéticas generales, para la extracción de un catéter epidural, debe transcurrir al menos dos veces el tiempo de vida media desde la última administración de rivaroxabán, es decir, 18 horas como mínimo en pacientes adultos jóvenes y 26 horas en pacientes de edad avanzada (ver farmacodinamia). Una vez retirado el catéter, deben transcurrir al menos 6 horas para poder administrar la siguiente dosis de rivaroxabán.

Si se produce una punción traumática, la administración de rivaroxabán se deberá retrasar 24 horas. No se dispone de datos sobre el momento de la colocación o retirada del catéter neuraxial en niños mientras están recibiendo rivaroxabán. En tales casos, interrumpa rivaroxabán y considere el uso de un anticoagulante parenteral de acción corta.

Recomendaciones posológicas antes y después de procedimientos invasivos y de intervenciones quirúrgicas

Si es necesario realizar un procedimiento invasivo o una intervención quirúrgica, se interrumpirá la administración de rivaroxabán por lo menos 24 horas antes de la intervención, si es posible y basándose en el criterio clínico del médico. Si la intervención no puede retrasarse, debe evaluarse el aumento del riesgo de hemorragia frente a la urgencia de la intervención.

Se debe reiniciar lo antes posible la administración de rivaroxabán después del procedimiento invasivo o intervención quirúrgica, siempre que la situación clínica lo permita y se haya establecido una hemostasia adecuada, una vez confirmado por el médico que trata al paciente (ver farmacocinética).



GABAME
HUMAN HEALTH

Mujeres en edad fértil

Rivaroxabán deberá utilizarse en las mujeres en edad fértil sólo con medidas anticonceptivas eficaces.

Prolongación del intervalo QTc:

No se ha observado un efecto de prolongación del intervalo QTc con rivaroxabán.

Pacientes de edad avanzada

La edad avanzada puede aumentar el riesgo de hemorragia (ver farmacocinética).

Reacciones dermatológicas

Se han notificado reacciones cutáneas graves, incluyendo síndrome de Stevens-Johnson/necrolisis epidérmica tóxica y síndrome DRESS, asociadas con el uso de rivaroxabán durante la farmacovigilancia poscomercialización (ver reacciones secundarias y adversas). Parece ser que los pacientes tienen más riesgo de sufrir estas reacciones al inicio del tratamiento; la aparición de la reacción ocurre en la mayoría de los casos durante las primeras semanas de tratamiento. Se debe interrumpir el tratamiento con rivaroxabán a la primera aparición de erupción cutánea grave (p.ej., extensa, intensa y/o con ampollas), o cualquier otro signo de hipersensibilidad junto con lesiones en las mucosas.

Información acerca de los excipientes

Rivaroxabán contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Alteración en la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria

Se han notificado síncope y mareo y pueden afectar la capacidad para conducir vehículos y utilizar maquinaria (ver reacciones secundarias y adversas). Los pacientes que experimenten estas reacciones adversas no deben conducir vehículos ni utilizar maquinaria.

8.- RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA

Embarazo

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). Debido a la posible toxicidad reproductiva, riesgo intrínseco de hemorragia y la evidencia de que rivaroxabán atraviesa la barrera placentaria, rivaroxabán está contraindicado durante el embarazo (ver precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas durante el tratamiento con rivaroxabán.

Lactancia

No se ha evaluado la seguridad y eficacia de rivaroxabán en mujeres en período de lactancia. Los datos en animales indican que rivaroxabán se excreta en la leche materna. Por lo tanto, rivaroxabán

FORMA DE RECIBO DE ENTREGA DE MEDICAMENTO

NOMBRE: _____

FIRMA: _____



está contraindicado durante la lactancia (ver precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad). Se debe decidir si es necesario interrumpir la lactancia o bien interrumpir/suspender el tratamiento.

Fertilidad

No se han realizado estudios específicos con rivaroxabán para evaluar los efectos sobre la fertilidad en humanos. En un estudio sobre la fertilidad en ratas macho y hembra no se observó ningún efecto (ver precauciones en relación con efectos de carcinogénesis, mutagénesis, teratogénesis y sobre la fertilidad).

9.- REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS

Resumen del perfil de seguridad

Se ha evaluado la seguridad de rivaroxabán en trece estudios pivotaes de fase III (ver Tabla 11).

En total, 69.608 pacientes adultos en diecinueve estudios de fase III y 412 pacientes pediátricos en dos estudios de fase II y uno de fase III fueron expuestos a rivaroxabán.

Tabla 11: Número de pacientes estudiados, dosis total diaria y duración máxima del tratamiento en los estudios pediátricos y en adultos de fase III

Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Prevención de tromboembolismo venoso (TEV) en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6.097	10 mg	39 días
Prevención del TEV en pacientes encamados	3.997	10 mg	39 días
Tratamiento de TVP, EP y prevención de las recurrencias de TVP y EP	6.790	Días 1 a 21: 30 mg Día 22 en adelante: 20 mg Después de al menos 6 meses: 10 mg o 20 mg	21 meses

NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez
FIRMA: [Firma]



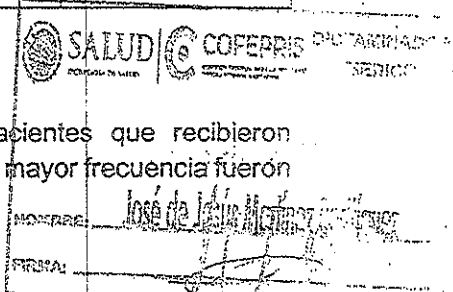
GABAME
HUMAN HEALTH

Indicación	Número de pacientes *	Dosis total diaria	Duración máxima del tratamiento
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	329	Dosis ajustada según el peso corporal para lograr una exposición similar a la observada en adultos tratados por TVP con 20 mg de rivaroxabán una vez al día	12 meses
Prevención del ictus y de la embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	7.750	20 mg	41 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de padecer un síndrome coronario agudo (SCA)	10.225	5 mg ó 10 mg respectivamente, administrado conjuntamente con AAS o bien con AAS más clopidogrel o ticlopidina	31 meses
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	18.244	5 mg administrado conjuntamente con AAS o bien solo 10 mg	47 meses
	3.256**	5 mg administrado conjuntamente con AAS	42 meses

* Pacientes expuestos por lo menos a una dosis de rivaroxabán.

** Del estudio VOYAGER PAD.

Las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia en los pacientes que recibieron rivaroxabán fueron hemorragias (tabla 12). Las hemorragias notificadas con mayor frecuencia fueron epistaxis (4,5%) y la hemorragia del tracto gastrointestinal (3,8%).



Página 25 de 45

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628



Tabla 12: Tasas de acontecimientos de hemorragia* y anemia en los pacientes expuestos a rivaroxabán en los estudios pediátricos y en adultos de fase III finalizados

Indicación	Cualquier hemorragia	Anemia
Prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla	6,8% de los pacientes	5,9% de los pacientes
Prevención del TEV en pacientes enfermos médicamente	12,6% de los pacientes	2,1% de los pacientes
Tratamiento de TVP, EP y prevención de recurrencias	23% de los pacientes	1,6% de los pacientes
Tratamiento del TEV y prevención de recurrencias del TEV en recién nacidos a término y en niños menores de 18 años tras el inicio de tratamiento anticoagulante estándar	39,5% de los pacientes	4,6% de los pacientes
Prevención de ictus y de embolia sistémica en pacientes con fibrilación auricular no valvular	28 por 100 pacientes-años	2,5 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes después de un SCA	22 por 100 pacientes-años	1,4 por 100 pacientes-años
Prevención de acontecimientos aterotrombóticos en pacientes con EAC/EAP	6,7 por 100 pacientes-años	0,15 por 100 pacientes-años**
	8,38 por 100 pacientes-años#	0,74 por 100 pacientes-años*** #

- * Para todos los estudios de rivaroxabán se recopilaron, notificaron y adjudicaron todos los acontecimientos de hemorragia.
- ** En el estudio COMPASS existe una incidencia baja de anemia debido a que se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.
- *** Se aplicó una estrategia selectiva para la recopilación de acontecimientos adversos.
- # Del estudio VOYAGER PAD.

Tabla de reacciones adversas

Las frecuencias de las reacciones adversas notificadas con rivaroxabán en pacientes adultos y pediátricos se resumen en la Tabla 13, según la clasificación por órganos y sistemas (convención MedDRA) y según las frecuencias.

Las frecuencias se definen como:

- muy frecuentes ($\geq 1/10$)
- frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$)
- poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$)
- raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

IMPRESA SALUDIAS COPIA PARA

049.077

NOMBRE: José de Jesús Méndez Rodríguez

FIRMA: [Firma]



GABAME
HUMAN HEALTH

- muy raras (< 1/10.000)
- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Tabla 3: Todas las reacciones adversas notificadas en pacientes adultos en estudios clínicos de fase III o por uso poscomercialización* y en dos estudios de fase II y uno de fase III en pacientes pediátricos

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Anemia (incl. respectivos parámetros de laboratorio)	Trombocitosis (incl. recuento de plaquetas elevado) ^A , trombocitopenia			
Trastornos del sistema inmunológico				
	Reacción alérgica, dermatitis alérgica, angioedema y edema alérgico		Reacciones anafilácticas que incluyen shock anafiláctico	
Trastornos del sistema nervioso				
Mareos, cefalea	Hemorragia cerebral e intracraneal, síncope			
Trastornos oculares				
Hemorragia ocular (incl. hemorragia conjuntival)				
Trastornos cardíacos				
	Taquicardia			
Trastornos vasculares				
Hipotensión, hematoma				
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos				
Epistaxis, hemoptisis				
Trastornos gastrointestinales				

SALUD COFEPRIS DIGITALIZADO MEDICO

NOMBRE: Jose de Jesus Martinez Rodriguez

FIRMA: [Firma]

Página 47 de 48

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

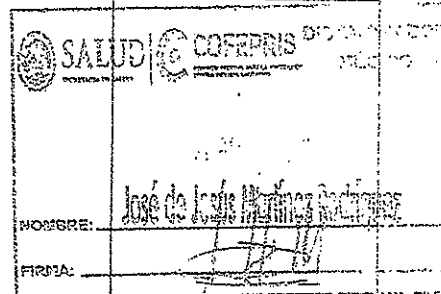
+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628



Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Sangrado gingival, hemorragia del tracto gastrointestinal (incl. hemorragia rectal), dolor gastrointestinal y abdominal, dispepsia, náuseas, estreñimiento ^A , diarrea, vómitos ^A	Sequedad de boca			
Trastornos hepatobiliares				
Transaminasas elevadas	Insuficiencia hepática, bilirrubina elevada, fosfatasa alcalina en sangre aumentada ^A , GGT elevada ^A	Ictericia, bilirrubina conjugada elevada (con o sin elevación concomitante de ALT), colestasis, hepatitis (que incluye lesión traumática hepatocelular)		
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo				
Prurito (incl. casos raros de prurito generalizado), exantema, equimosis, hemorragia cutánea y subcutánea	Urticaria		Síndrome de Stevens-Johnson/ necrolisis epidérmica, síndrome DRESS	
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo				
Dolor en las extremidades ^A	Hemartrosis	Hemorragia muscular		Síndrome compartimental secundario a una hemorragia





GABAME
HUMAN HEALTH

Frecuentes	Poco frecuentes	Raras	Muy raras	No conocida
Trastornos renales y urinarios				
Hemorragia del tracto urogenital (incl. hematuria y menorragia ^B), insuficiencia renal (incl. creatinina elevada en sangre, urea elevada en sangre)				Insuficiencia renal / insuficiencia renal aguda secundaria a una hemorragia suficiente para causar hipoperfusión
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración				
Fiebre ^A , edema periférico, disminución general de la fuerza y la energía (incl. fatiga y astenia)	Sensación de malestar (indisposición) (incl. malestar general)	Edema localizado ^A		
Exploraciones complementarias				
	LDH elevada ^A , lipasa elevada ^A , amilasa elevada ^A			
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Hemorragia después de una intervención (incl. anemia postoperatoria y hemorragia de la herida), contusión, secreción de la herida ^A		Pseudoaneurisma vascular ^C		



A: Observado en la prevención del TEV en pacientes adultos sometidos a cirugía electiva

Página 29 de 46

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

www.gabame.com

PONER:

FIRMA:



- dereemplazo de cadera o rodilla
- B: Observado en el tratamiento de la TVP, EP y prevención de sus recurrencias como muyfrecuente en mujeres < 55 años
- C: Observado como poco frecuente en la prevención de acontecimientos aterotrombóticos enpacientes que han sufrido un SCA (tras una intervención coronaria percutánea)
- * Se aplicó una estrategia selectiva preespecificada para la recopilación de acontecimientos adversos en estudios de fase III seleccionados. La incidencia de reacciones adversas no aumentóy no se identificó ninguna nueva reacción adversa al medicamento tras analizar estos estudios.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Debido a su mecanismo de acción farmacológica, el uso de rivaroxabán puede asociarse a un incremento del riesgo de hemorragia oculta o manifiesta en cualquier tejido u órgano, que puede dar lugar a una anemia post-hemorrágica. Los signos, síntomas y gravedad (incluido un posible desenlace mortal) variarán según la localización y el grado o la extensión de la hemorragia, la anemia o ambas (ver sobredosis "Tratamiento de la hemorragia").

En los ensayos clínicos se observaron con más frecuencia hemorragias a nivel de mucosas (p.ej. epistaxis, gingival, gastrointestinal, genito-urinaria, incluida hemorragia vaginal anormal o menstrual aumentada) y anemia en los pacientes que recibían rivaroxabán a largo plazo con respecto a los que recibían tratamiento con AVK. Por ello, además de un adecuado seguimiento clínico, las determinaciones de hemoglobina y hematocrito podrían ser útiles para detectar hemorragias ocultas y cuantificar la importancia clínica de la hemorragia manifiesta, cuando se considere apropiado.

El riesgo de hemorragia puede estar aumentado en ciertos grupos de pacientes, por ejemplo, en pacientes con hipertensión arterial grave no controlada y/o en tratamiento concomitante que afecte a la hemostasia (ver precauciones generales "Riesgo de hemorragia"). El sangrado menstrual puede ser más intenso y/o prolongarse. Las complicaciones hemorrágicas pueden presentarse como debilidad, palidez, mareos, cefalea o tumefacción inexplicada, disnea o shock de causa desconocida. En algunos casos, a consecuencia de la anemia, se han observado síntomas de isquemia cardíaca, como dolor torácico o angina de pecho.

Se han notificado complicaciones conocidas, secundarias a hemorragia intensa, como el síndrome compartimental o insuficiencia renal debida a hipoperfusión. Por lo tanto, deberá tenerse en cuenta la posibilidad de hemorragia al evaluar el estado de cualquier paciente anticoagulado.

Población pediátrica

La evaluación de la seguridad en niños y adolescentes se basa en los datos de seguridad de dos estudios abiertos con control activo de fase II y uno de fase III realizados en pacientes pediátricos desde el nacimiento hasta una edad inferior a 18 años. Los resultados de seguridad fueron generalmente similares entre rivaroxabán y el tratamiento comparador en los diversos grupos de edad pediátricos. En general, el perfil de seguridad en los 412 niños y adolescentes tratados con rivaroxabán fue similar al observado en la población adulta y consistente en todos los subgrupos de edad, aunque la evaluación es limitada por el pequeño número de pacientes.

En los pacientes pediátricos se notificaron con mayor frecuencia, en comparación con los adultos, cefalea (muy frecuente, 16,7%), fiebre (muy frecuente, 11,7%), epistaxis (muy frecuente, 11,2%), vómitos (muy frecuente, 10,7%), taquicardia (frecuente, 1,5%), aumento de la bilirrubina (frecuente, 1,5%) y bilirrubina conjugada elevada (poco frecuente, 0,7%). De forma consistente con la población adulta, se observó menorragia en el 6,6% (frecuente) de las adolescentes después de la menarquia.

La trombocitopenia observada en la experiencia poscomercialización en la población adulta fue



GABAME
HUMAN HEALTH

frecuente (4,6%) en los estudios clínicos pediátricos. Las reacciones adversas al medicamento en los pacientes pediátricos fueron principalmente de gravedad leve a moderada.

10.- INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO

Se desconoce el alcance de las interacciones en la población pediátrica. Los datos de interacciones que se mencionan a continuación se obtuvieron en adultos y las advertencias de las precauciones generales deben tenerse en cuenta para la población pediátrica.

Inhibidores del CYP3A4 y de la P-gp

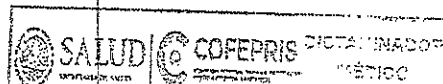
La administración concomitante de rivaroxabán con ketoconazol (400 mg una vez al día) o ritonavir (600 mg dos veces al día) produjo un aumento de 2,6 veces / 2,5 veces del ABC media de rivaroxabán, y un aumento de 1,7 veces / 1,6 veces de la Cmax media de rivaroxabán, con aumentos significativos de los efectos farmacodinámicos, lo que puede aumentar el riesgo de hemorragia. Por lo tanto, no se recomienda el uso de RIVAROXABÁN en pacientes que reciban tratamiento sistémico concomitante con antimicóticos azólicos como ketoconazol, itraconazol, voriconazol y posaconazol o con inhibidores de la proteasa del VIH. Estos principios activos son inhibidores potentes del CYP3A4 y de la P-gp (ver precauciones generales).

Las sustancias activas que inhiben intensamente sólo una de las vías de eliminación de rivaroxabán, el CYP3A4 o la P-gp, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán en menor grado. La claritromicina (500 mg dos veces al día), por ejemplo, considerada un potente inhibidor del CYP3A4 y un inhibidor moderado de la P-gp, produjo un aumento de 1,5 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1,4 veces de la Cmax. La interacción con claritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal: ver precauciones generales).

La eritromicina (500 mg tres veces al día), que inhibe moderadamente el CYP3A4 y la P-gp, produjo un aumento de 1,3 veces del ABC y de la Cmax medias de rivaroxabán. La interacción con eritromicina es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo.

En sujetos con insuficiencia renal leve, la eritromicina (500 mg tres veces al día) produjo un aumento de 1,8 veces el ABC media de rivaroxabán y de 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. En sujetos con insuficiencia renal moderada, la eritromicina produjo un aumento de 2,0 veces en el ABC media de rivaroxabán y 1,6 veces en la Cmax, comparado con sujetos con la función renal normal. El efecto de la eritromicina es aditivo al de la insuficiencia renal (ver precauciones generales).

El fluconazol (400 mg una vez al día), considerado un inhibidor moderado del CYP3A4, produjo un aumento de 1,4 veces del ABC media de rivaroxabán y un aumento de 1,3 veces de la Cmax media. La interacción con fluconazol es probable que no sea clínicamente relevante en la mayoría de los pacientes, pero puede ser potencialmente significativa en pacientes de alto riesgo. (Pacientes con insuficiencia renal: ver precauciones generales).



Página 31 de 45

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

NOMBRE:

FIRMA:

José de Jesús Martínez



Dada la limitada información clínica disponible con dronedarona, debería evitarse la administración concomitante con rivaroxabán.

Anticoagulantes

Después de la administración combinada de enoxaparina (dosis única de 40 mg) con rivaroxabán (dosis única de 10 mg), se observó un efecto aditivo sobre la actividad anti-factor Xa, sin efectos adicionales en las pruebas de coagulación (TP, TTPa). La enoxaparina no afectó a las propiedades farmacocinéticas de rivaroxabán.

Debido al aumento del riesgo de hemorragia, se debe tener precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con cualquier otro anticoagulante (ver contraindicaciones y precauciones generales).

AINEs e inhibidores de la agregación plaquetaria

No se observó una prolongación clínicamente relevante del tiempo de sangrado después de la administración concomitante de rivaroxabán (15 mg) y 500 mg de naproxeno. No obstante, algunas personas pueden tener una respuesta farmacodinámica más pronunciada.

No se observó ninguna interacción farmacocinética ni farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con 500 mg de ácido acetilsalicílico.

El clopidogrel (dosis de carga de 300 mg, seguida de una dosis de mantenimiento de 75 mg) no mostró ninguna interacción farmacocinética con rivaroxabán (15 mg); sin embargo, se observó un aumento del tiempo de sangrado en un subgrupo de pacientes, que no se correlacionó con la agregación plaquetaria, las concentraciones de P-selectina o los receptores GPIIb/IIIa.

Debe tenerse precaución si los pacientes reciben tratamiento concomitante con AINEs (incluyendo ácido acetilsalicílico) e inhibidores de la agregación plaquetaria, ya que estos medicamentos aumentan, de por sí, el riesgo de hemorragia (ver precauciones generales).

INSRS e IRSN

Al igual que con otros anticoagulantes, puede existir la posibilidad de que los pacientes tengan un mayor riesgo de hemorragia en caso de uso concomitante con INSR o IRSN debido a su efecto notificado en las plaquetas. Cuando se usaron concomitantemente en el programa clínico de rivaroxabán, en todos los grupos de tratamiento se observaron tasas numéricamente más altas de hemorragia mayor o no mayor, clínicamente relevantes.

Warfarina

Los cambios de tratamiento con warfarina (INR de 2,0 a 3,0), un antagonista de la vitamina K, a rivaroxabán (20 mg) o de rivaroxabán (20 mg) a warfarina (INR de 2,0 a 3,0) aumentaron el tiempo de protrombina/INR (Neoplastin) de forma importante (pueden observarse valores individuales del INR de hasta 12), mientras que los efectos sobre el TTPa, la inhibición de la actividad del factor Xa y el potencial de trombina endógena (PTE) fueron aditivos.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de rivaroxabán durante el periodo de cambio de tratamiento, puede utilizarse la actividad anti-factor Xa, PiCT y Heptest, ya que la warfarina no afecta



GABAME
HUMAN HEALTH

a estas pruebas. Al cuarto día tras la última dosis de warfarina, todas las pruebas (incluyendo TP, TTPa, inhibición de la actividad del factor Xa y PTE) reflejaron únicamente el efecto de rivaroxabán.

Si se desea medir los efectos farmacodinámicos de warfarina durante el periodo de cambio de tratamiento, se puede usar la determinación del INR en la Ctrough de rivaroxabán (24 horas después de su anterior administración), ya que rivaroxabán afecta mínimamente a esta prueba en este punto. No se observó ninguna interacción farmacocinética entre warfarina y rivaroxabán.

Inductores del CYP3A4

La administración concomitante de rivaroxabán con rifampicina, un potente inductor del CYP3A4, produjo una disminución aproximada del 50% del ABC media de rivaroxabán, con disminuciones paralelas de sus efectos farmacodinámicos. El uso concomitante de rivaroxabán con otros inductores potentes del CYP3A4 (por ejemplo, fenitoína, carbamazepina, fenobarbital o la hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*)) también puede causar una disminución de la concentración plasmática de rivaroxabán. Por tanto, la administración concomitante con inductores potentes del CYP3A4 deberá evitarse a menos que el paciente esté estrechamente monitorizado para detectar signos o síntomas de trombosis.

Otros tratamientos concomitantes

No se observó ninguna interacción farmacocinética o farmacodinámica clínicamente significativa cuando se administró rivaroxabán concomitantemente con midazolam (sustrato del CYP3A4), digoxina (sustrato de la P-gp), atorvastatina (sustrato del CYP3A4 y de la P-gp) u omeprazol (inhibidor de la bomba de protones). Rivaroxabán no inhibe ni induce ninguna isoforma mayor del CYP, como el CYP3A4.

11.- ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO

Parámetros de laboratorio

Los parámetros de la coagulación (p. ej., TP, TTPa, HepTest) se ven afectados de la forma esperada debido al mecanismo de acción de rivaroxabán (ver farmacocinética).

12.- PRECAUCIONES Y RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD

Los datos de los estudios preclínicos no muestran riesgos especiales para los seres humanos según los estudios convencionales de farmacología de seguridad, toxicidad con dosis únicas, fototoxicidad, genotoxicidad, potencial carcinogénico y toxicidad juvenil.

Los efectos observados en los estudios con dosis repetidas se debieron principalmente a la actividad farmacodinámica incrementada de rivaroxabán. En ratas se observó un aumento de las concentraciones plasmáticas de IgG e IgA a niveles de exposición clínicamente relevantes.

No se observó ningún efecto sobre la fertilidad en las ratas macho o hembra. Los estudios en animales han demostrado una toxicidad reproductiva relacionada con el modo de acción farmacológica de rivaroxabán (p. ej. complicaciones hemorrágicas). A concentraciones plasmáticas clínicamente relevantes se observó toxicidad embriofetal (pérdida de la implantación).

Página 33 de 45

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

NOMBRE:

José de Jesús Martínez Rodríguez

FIRMA:



Rivaroxabán se estudió en ratas jóvenes con una duración de tratamiento de hasta 3 meses a partir del cuarto día postnatal, mostrando un aumento no relacionado con la dosis de la hemorragia periinsular. No se hallaron pruebas de toxicidad específica en los órganos diana.

Rivaroxabán 2.5 mg:

Síndrome isquémico coronario agudo

Después de un síndrome isquémico coronario agudo, la dosis recomendada es un comprimido de 2.5 mg rivaroxabán dos veces al día. Los pacientes también deberían tomar una dosis diaria de 75-100 mg de AAS o una dosis diaria de 75-100 mg de AAS más una dosis diaria de 75 mg de clopidogrel o una dosis diaria estándar de ticlopidina.

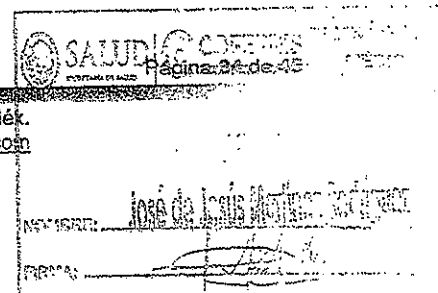
El tratamiento con rivaroxabán debe iniciarse lo antes posible tras la estabilización del acontecimiento de SCA (incluyendo los procedimientos de revascularización), a partir de las 24 horas siguientes a la admisión en el hospital y cuando se interrumpiría normalmente la terapia anticoagulante por vía parenteral.

Dosis olvidadas

Si la dosis se omite, el paciente debe tomar rivaroxabán inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Poblaciones especiales de pacientes

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS





GABAME
HUMAN HEALTH

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años), género y peso corporal: No se requiere ningún ajuste de la dosis para estas poblaciones de pacientes (ver farmacocinética y farmacodinamia).

Debido a que no se dispone de datos clínicos en cuanto a los niños, no se recomienda su uso en menores de 18 años.

Pacientes con insuficiencia hepática

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática significativa asociada a coagulopatía que lleva a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver farmacocinética).

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver Contraindicaciones y Farmacocinética).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina: < 80 a 50 mL/min) o moderada (depuración de creatinina < 50 a 30 mL/min) (ver farmacocinética).

Los limitados datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 - 15 mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, rivaroxabán debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de rivaroxabán no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min (ver precauciones generales y farmacocinética).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxabán

Cuando los pacientes cambien de AVK a rivaroxabán, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar rivaroxabán. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán y, por tanto, no debe emplearse (ver interacciones medicamentosas).

Cambio de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que rivaroxabán puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR.

Página 35 de 45

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

www.gabame.com

Nombre:

Firma:

José de Jesús Martínez

[Firma manuscrita]



GABAME
HUMAN HEALTH

Mientras que los pacientes están con rivaroxabán y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de rivaroxabán). Después de discontinuar rivaroxabán, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver interacciones medicamentosas).

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxabán

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (p. ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de rivaroxabán a anticoagulantes parenterales

Suspender rivaroxabán y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de rivaroxabán.

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la regulación local)

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (ver farmacocinética).

Sexo: No se requiere ajustar la dosis en función del sexo (ver farmacocinética).

Peso corporal: No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (ver farmacocinética).

Diferencias étnicas: No se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver farmacocinética).

Rivaroxabán 10 mg

Vía de administración: Vía oral.

Prevención del TEV en adultos sometidos a cirugía electiva de reemplazo de cadera o rodilla

La dosis recomendada para la prevención de tromboembolismo venoso en la cirugía ortopédica mayor de las extremidades inferiores es de un comprimido de 10 mg, una vez al día.

Duración del tratamiento: Se recomienda administrar el tratamiento al menos por 24 meses. Después del SICA, los pacientes continúan en riesgo alto de eventos cardiovasculares, por lo que podrían beneficiarse del tratamiento prolongado.

La duración del tratamiento depende del tipo de intervención quirúrgica ortopédica mayor.

Después de la cirugía mayor de cadera, los pacientes deben recibir tratamiento durante cinco semanas.

		DIAGRAMA AUTOMATIZADO
Página 26 de 45		
Módulo: <u>Unidad de Información y Atención</u>		
Fecha: <u>15/05/2018</u>		

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.
Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS



GABAME
HUMAN HEALTH

Después de la cirugía mayor de rodilla, los pacientes deben recibir tratamiento durante dos semanas.

Se debe tomar un comprimido de 10 mg de rivaroxabán una vez al día.

Los comprimidos de 10 mg de rivaroxabán se pueden tomar con o sin alimentos.

La dosis inicial deberá administrarse de 6 a 10 horas después que la intervención quirúrgica haya finalizado, siempre que se haya restablecido la hemostasia.

Dosis olvidadas

Si olvida una dosis, el paciente debería continuar con la dosis habitual de 2.5 mg de rivaroxabán según las recomendaciones, a la hora programada siguiente.

Si la dosis se omite, el paciente debe tomar rivaroxabán inmediatamente y continuar al día siguiente con la toma una vez al día, como antes.

Poblaciones especiales de pacientes

Pacientes de edad avanzada (más de 65 años), género y peso corporal: No se requiere ningún ajuste de la dosis para estas poblaciones de pacientes (ver farmacocinética y farmacodinamia).

Debido a que no se dispone de datos clínicos en cuanto a los niños, no se recomienda su uso en menores de 18 años.

Pacientes con insuficiencia hepática

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática significativa asociada a coagulopatía que lleva a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante.

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver farmacocinética).

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver Contraindicaciones y Farmacocinética).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina: < 80 a 50 mL/min) o moderada (depuración de creatinina < 50 a 30 mL/min) (ver farmacocinética).

Los limitados datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal grave (depuración de creatinina < 30 - 15 mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas.

SALUD		COFEPRIS	
SECRETARÍA DE SALUD		COMISIÓN FEDERAL DE PROTECCIÓN DE RIESGOS SANITARIOS	
		MÉDICO	
Página 37 de 45			
Nombre: José de Jesús Hernández			
Firma: [Firma]			

Av. de la Palma 8-306 Interomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.
Teléfono: +52 (55) 5548 7579
+52 (55) 5548 7626
+52 (55) 5548 7627
+52 (55) 5548 7628
www.gabame.com



GABAME
HUMAN HEALTH

significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, rivaroxabán debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de rivaroxabán no se recomienda en pacientes con depuración de creatinina < 15 mL/min (ver precauciones generales y farmacocinética).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxabán

Cuando los pacientes cambien de AVK a rivaroxabán, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar rivaroxabán. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán y, por tanto, no debe emplearse (ver interacciones medicamentosas).

Cambio de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que rivaroxabán puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con rivaroxabán y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 h (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de rivaroxabán). Después de discontinuar rivaroxabán, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 h después de la última dosis (ver interacciones medicamentosas).

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxabán

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. ej., HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (p. ej., heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de rivaroxabán a anticoagulantes parenterales

Suspender rivaroxabán y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de rivaroxabán.

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la regulación local)

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (ver farmacocinética).

Sexo: No se requiere ajustar la dosis en función del sexo (ver farmacocinética).

Peso corporal: No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (ver farmacocinética).

Diferencias étnicas: No se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver farmacocinética).

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.
Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Página 35 de 45		
NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez		
FIRMA:		



GABAME
HUMAN HEALTH

Rivaroxabán 15 mg y 20 mg:

Vía de administración: Vía oral.

Prevención de EVC en FA

Dosis habitual recomendada: La dosis recomendada es de 20 mg una vez al día.

En pacientes con insuficiencia renal moderada (depuración de creatinina [DRC]: < 50 - 30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Duración del tratamiento: La terapia debe continuarse mientras que persistan los factores de riesgo para evento vascular cerebral y embolismo sistémico.

Forma y frecuencia de administración: Un comprimido de 20 mg de rivaroxabán se debe tomar una vez al día.

Los comprimidos de rivaroxabán de 20 mg y 15 mg deben tomarse con alimentos.

Dosis olvidadas

Si se ha olvidado una dosis, el paciente debe tomar rivaroxabán inmediatamente y continuar con la toma una vez al día, como se recomienda para el día siguiente.

No se debe tomar una dosis doble el mismo día para compensar una dosis olvidada.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática que se asocie a coagulopatía que lleve a un riesgo clínicamente relevante de hemorragia (ver contraindicaciones).

No es necesario ajustar la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver farmacocinética). Datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica.

No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática severa (Child Pugh C) (ver contraindicaciones y farmacocinética).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si rivaroxabán se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración de creatinina [DRC]: ≤ 80 - 50 mL/min). En pacientes con insuficiencia renal moderada (DRC: < 50 - 30 mL/min) la dosis recomendada es de 15 mg una vez al día.

Página 39 de 45

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.
Teléfono: +52 (55) 5548 7579
+52 (55) 5548 7626
+52 (55) 5548 7627
+52 (55) 5548 7628

www.gabame.com

NOMBRE:

José de Jesús Méndez

FIRMA:



GABAME
HUMAN HEALTH

Datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia renal severa (DRC: $< 30-15$ mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, rivaroxabán debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de rivaroxabán no se recomienda en pacientes con DRC < 15 mL/min (ver precauciones generales y farmacocinética).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxabán

El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con rivaroxabán debe iniciarse una vez que el INR es ≤ 3.0 .

Cuando los pacientes cambien de AVK a rivaroxabán, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar rivaroxabán. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán y, por tanto, no debe emplearse (ver interacciones medicamentosas).

Cambio de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Se ha de tener en cuenta que rivaroxabán puede contribuir a un aumento del INR.

En los pacientes que cambian de rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR. Mientras que los pacientes están con rivaroxabán y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de rivaroxabán). Después de discontinuar rivaroxabán, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (ver interacciones medicamentosas).

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxabán

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. ej. HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (p. ej. heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de rivaroxabán a anticoagulantes parenterales

Suspender rivaroxabán y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de rivaroxabán.

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la legislación local)

No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (ver farmacocinética).

Av. de la Palma 8-306 Interomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.
Teléfono: +52 (55) 5548 7579
+52 (55) 5548 7626
+52 (55) 5548 7627
+52 (55) 5548 7628

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Salud
Página 40 de 45

Nombre: José de Jesús Martínez Rodríguez
Firma: [Firma]



GABAME
HUMAN HEALTH

Género: No se requiere ajustar la dosis en función del género (ver farmacocinética).

Peso corporal: No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (ver farmacocinética).

Diferencias étnicas: No se requiere ajustar la dosis en función de las diferencias étnicas (ver farmacocinética).

Tratamiento de la TVP y el EP

Vía de administración: oral

Dosis habitual recomendada

La dosis recomendada para el tratamiento inicial de la TVP y el EP agudos es de 15 mg de rivaroxabán dos veces al día durante las primeras tres semanas, seguidos de 20 mg de rivaroxabán una vez al día para el tratamiento continuado y la prevención de TVP recurrente y EP.

Duración del tratamiento: La terapia debe continuarse mientras persista el riesgo de TEV (ver eficacia clínica y seguridad).

Forma y frecuencia de administración: Durante las 3 semanas iniciales de tratamiento agudo deben tomarse 15 mg de rivaroxabán dos veces al día.

Después de las 3 semanas iniciales, el tratamiento con rivaroxabán debe continuarse a 20 mg una vez al día.

Los comprimidos de rivaroxabán de 15 mg y 20 mg deben tomarse con alimentos.

Dosis olvidadas

Es esencial cumplir la pauta posológica indicada.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 15 mg dos veces al día, el paciente debe tomar rivaroxabán inmediatamente, para asegurarse que toma 30 mg de rivaroxabán al día. En este caso pueden tomarse dos comprimidos de 15 mg a la vez. El paciente debe continuar con la toma regular de 15 mg dos veces al día, como se recomienda, al día siguiente.

Si se olvida una dosis durante la fase de tratamiento de 20 mg una vez al día, el paciente debe tomar rivaroxabán inmediatamente, para asegurarse que toma 20 mg al día.

El paciente debe continuar con la toma regular de 20 mg una vez al día, como se recomienda, al día siguiente.

Dosis diaria máxima

La dosis diaria máxima recomendada es de 30 mg durante las primeras 3 semanas de tratamiento.

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.
Teléfono: +52 (55) 5548 7579
+52 (55) 5548 7626
+52 (55) 5548 7627
+52 (55) 5548 7628
www.gabame.com

SECRETARÍA DE SALUD		SECRETARÍA DE SALUD		SECRETARÍA DE SALUD	
PÁGINA 41 DE 45		PÁGINA 41 DE 45		PÁGINA 41 DE 45	
NOMBRE:		JOSÉ DE JESÚS MARTÍNEZ RODRÍGUEZ		FIRMA:	



GABAME
HUMAN HEALTH

En la fase siguiente de tratamiento, la dosis diaria máxima recomendada es de 20 mg.

Información adicional sobre poblaciones especiales

Pacientes con insuficiencia hepática

Rivaroxabán está contraindicado en los pacientes con enfermedad hepática significativa asociada a coagulopatía que lleva a un riesgo de hemorragia clínicamente relevante (ver contraindicaciones).

No es necesario ningún ajuste de la dosis en los pacientes con otras enfermedades hepáticas (ver farmacocinética y farmacodinamia).

Los datos clínicos limitados en los pacientes con insuficiencia hepática moderada (Child Pugh B) indican un aumento significativo de la actividad farmacológica. No se dispone de datos clínicos en los pacientes con insuficiencia hepática grave (Child Pugh C) (ver contraindicaciones, farmacocinética y farmacodinamia).

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ningún ajuste de la dosis si rivaroxabán se administra en los pacientes con insuficiencia renal leve (depuración renal de creatinina: ≤ 80 a 50 mL/min) o moderada (depuración renal de creatinina < 50 a 30 mL/min) (ver farmacocinética y farmacodinamia).

Los limitados datos clínicos en los pacientes con insuficiencia renal severa (depuración renal de creatinina < 30 - 15 mL/min) indican que las concentraciones plasmáticas de rivaroxabán están aumentadas significativamente en esta población de pacientes. Por lo tanto, rivaroxabán debe emplearse con precaución en estos pacientes.

El uso de rivaroxabán no se recomienda en pacientes con depuración renal de creatinina < 15 mL/min (ver precauciones generales, farmacocinética y farmacodinamia).

Cambio de antagonistas de la vitamina K (AVK) a rivaroxabán

El tratamiento con AVK debe interrumpirse y la terapia con rivaroxabán debe iniciarse una vez que el INR es ≤ 2.5 .

Cuando los pacientes cambien de AVK a rivaroxabán, los valores del INR estarán falsamente elevados después de tomar rivaroxabán. El INR no es válido para medir la actividad anticoagulante de rivaroxabán y, por tanto, no debe emplearse (ver interacciones medicamentosas).

Cambio de rivaroxabán a antagonistas de la vitamina K (AVK)

Existe la posibilidad de una anticoagulación inadecuada durante la transición de rivaroxabán a AVK. Debe garantizarse la anticoagulación adecuada continua durante cualquier transición a un anticoagulante alternativo. Debe observarse que rivaroxabán puede contribuir a un INR elevado.

En los pacientes que cambian de rivaroxabán a AVK, los AVK deben administrarse simultáneamente hasta que el INR sea ≥ 2.0 . Durante los dos primeros días del periodo de cambio, deben emplearse dosis estándar de AVK, seguidas por dosis de AVK orientadas por la determinación del INR.

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

SE
SECRETARÍA DE SALUD
ESTADO DE GUERRERO
Página 42 de 45

NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez

FIRMA:



GABAME
HUMAN HEALTH

Mientras que los pacientes están con rivaroxabán y AVK, el INR no se debe determinar antes de 24 horas (después de la dosis previa pero antes de la próxima dosis de rivaroxabán). Después de discontinuar rivaroxabán, la determinación del INR puede hacerse de manera fiable 24 horas después de la última dosis (ver interacciones medicamentosas y dosis y vía de administración).

Cambio de anticoagulantes parenterales a rivaroxabán

Para los pacientes que reciben actualmente un anticoagulante por vía parenteral, empezar rivaroxabán 0 a 2 horas antes del tiempo previsto para la próxima administración del fármaco parenteral (p. ej. HBPM) o en el momento de la interrupción de un fármaco administrado continuamente por vía parenteral (p. ej. heparina no fraccionada por vía intravenosa).

Cambio de rivaroxabán a anticoagulantes parenterales

Suspender rivaroxabán y administrar la primera dosis de anticoagulante por vía parenteral cuando hubiera correspondido la dosis siguiente de rivaroxabán.

Niños y adolescentes (desde el nacimiento hasta 16 o 18 años, en función de la legislación local)
No se han establecido la seguridad y eficacia en niños y adolescentes menores de 18 años.

Pacientes geriátricos: No se requiere ajustar la dosis en función de la edad (ver farmacocinética).

Género: No se requiere ajustar la dosis en función del género (ver farmacocinética).

Peso corporal: No se requiere ajustar la dosis en función del peso corporal (ver farmacocinética).

Diferencias étnicas: No se requiere ningún ajuste de la dosis según las diferencias étnicas (ver farmacocinética y farmacodinamia).

14.- MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL

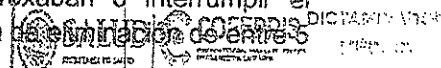
Se han notificado casos raros de sobredosis de hasta 1.960 mg. En caso de sobredosis, el paciente debe ser observado cuidadosamente para detectar complicaciones hemorrágicas u otras reacciones adversas. Debido a la escasa absorción a dosis supratrapéuticas de 50 mg de rivaroxabán o superiores, se espera un efecto techo sin un aumento posterior de la exposición plasmática media.

En México no se dispone de un antídoto específico que antagonice el efecto farmacodinámico de rivaroxabán.

Se puede considerar el uso de carbono activado para reducir la absorción en caso de sobredosis por rivaroxabán.

Tratamiento de la hemorragia

En caso de producirse una complicación hemorrágica en un paciente que recibe tratamiento con rivaroxabán, se deberá retrasar la siguiente administración de rivaroxabán o interrumpir el tratamiento si se considera conveniente. Rivaroxabán tiene una semivida de eliminación de entre 5



Página 43 de 45

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

NOMBRE:

FIRMA:



GABAME
HUMAN HEALTH

y 13 horas (ver farmacodinamia). Las medidas terapéuticas deben individualizarse según la gravedad y la localización de la hemorragia. En caso necesario, podría aplicarse el tratamiento sintomático adecuado, como la compresión mecánica (por ejemplo, en caso de epistaxis intensa), hemostasia quirúrgica con procedimientos de control de la hemorragia, reemplazo de fluidos y apoyo hemodinámico, hemoderivados (concentrado de hematíes o plasma fresco congelado, dependiendo de la anemia o la coagulopatía asociadas) o plaquetas.

Si la hemorragia no puede controlarse por las medidas anteriores, puede considerarse la administración de un agente que revierta el efecto procoagulante específico, como concentrado de complejo de protrombina (PCC), concentrado de complejo de protrombina activada (APCC) o factor VIIa recombinante (r-FVIIa). Sin embargo, actualmente existe experiencia clínica muy limitada con el uso de estos productos en las personas que reciben rivaroxabán.

No se espera que el sulfato de protamina y la vitamina K afecten a la actividad anticoagulante de rivaroxabán.

La experiencia con ácido tranexámico es limitada y no hay experiencia con ácido aminocaproico y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxabán. No hay una justificación científica sobre la ventaja ni experiencia con el hemostático sistémico desmopresina y aprotinina en pacientes tratados con rivaroxabán.

Debido a su elevada fijación a las proteínas plasmáticas, no se espera que rivaroxabán sea dializable.

15.- PRESENTACIONES

*Caja de cartón con 14, 28 o 56 comprimidos de 2.5mg en envase de burbujas.
Caja de cartón con 5, 10 o 20 comprimidos de 10mg en envase de burbujas.
Caja de cartón con 14 o 28 comprimidos de 15mg en envase de burbujas.
Caja de cartón con 14 o 28 comprimidos de 20mg en envase de burbujas.*

~~Caja con 14, 28 o 56 comprimidos de 2.5 mg con instructivo anexo.~~
~~Caja con 5, 10 o 20 comprimidos de 10 mg con instructivo anexo.~~
~~Caja con 14 o 28 comprimidos de 15 mg con instructivo anexo.~~
~~Caja con 14 o 28 comprimidos de 20 mg con instructivo anexo.~~

16.- LEYENDAS DE CONSERVACIÓN

Consérvese a no más de 25°C.
Consérvese la caja bien cerrada.

17.- LEYENDAS DE PROTECCIÓN

No se deje al alcance de los niños.
No se use en el embarazo y lactancia.
Su venta requiere receta médica.
Literatura exclusiva para médicos.
Este medicamento contiene lactosa.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx y farmacovigilancia@gabame.com

*No se use durante el embarazo o lactancia.
No se administre a menores de 18 años.*

a los correos:

Av. de la Palma 8-306 Interlomas, Huixquilucan, C.P. 52787, México, Méx.

Teléfono: +52 (55) 5548 7579

www.gabame.com

+52 (55) 5548 7626

+52 (55) 5548 7627

+52 (55) 5548 7628

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

	SALUD		COFEPRIS
Página 44 de 45			
NOMBRE: <i>Jose Luis Hernandez</i>			
FIRMA: <i>[Signature]</i>			



GABAME
HUMAN HEALTH

**18.- NOMBRE DEL LABORATORIO Y DOMICILIO
HECHO EN INDIA POR:**

Inventia Healthcare Limited.

F1-F1/1, Additional Ambernath M.I.D.C., Ambernath (East), District Thane, Maharashtra, 421 506
India, India.

FABRICADO PARA:

Mankind Pharma Limited.

Unit-II, Village Krishanpura, P.O. Janniwala, Tehsil Poonja Sahib, District Sirsa, Haryana 130205, India

REPRESENTANTE LEGAL E IMPORTADOR:

GABAME, S.A. DE C.V.

Avenida de la Palma No. 8, Oficina 306, Col. Interlomas, C.P. 52787, Huixquilucan, México,
México.

	SALUD		COFEPRIS	DICTAMINADOR
				MÉDICO
NOMBRE: José de Jesús Martínez Rodríguez				
FIRMA: 				

19.- NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO

Reg. No. _____ SSA IV

DISTRIBUIDO POR:

GABAME, S.A. DE C.V.

Avenida Prolongación Industria Automotriz No. 33, Bodega II-2, Parque Industrial Lerma, C.P. 52500,
Lerma, México, México.



INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO AL

CONTRATO 012000991117423-065-00 REGISTRO SAI U230632
PROCEDIMIENTO NO. LA-12-512-012000991-I-174-2023

MANIFIESTO DE CUMPLIMIENTO DE NORMAS OFICIALES MEXICANAS, NORMAS
INTERNACIONALES, NORMAS DE REFERENCIA O ESPECIFICACIONES

Zapopan, Jalisco a 21 de marzo de 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
PRESENTE

El suscrito VICTOR RICARDO MORENO NABOR en mi calidad de representante legal o persona que cuenta con facultades para comprometer a la empresa MEDICAMENTOS INTERNACIONALES MEDINTER, S.A. DE C.V., MANIFIESTO, que los bienes objeto de esta contratación, correspondientes a las siguientes partidas cumplen con lo establecido en la siguiente:

Ley General de Salud, en los artículos aplicables	Para todas las partidas	
Reglamento publicidad de la Ley General de Salud, en Materia de publicidad	Para todas las partidas	
Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos, Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos.	Para todas las partidas	
Ley Federal de Infraestructura de la Calidad	Para todas las partidas	
Reglamento de Insumos para la Salud	Para todas las partidas	
Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios	Para todas las partidas	
Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y sus suplementos. Vigentes	Para todas las partidas	
Compendio Nacional de Insumos para la Salud	Para todas las partidas	
ACUERDO por el que se modifica la denominación y diversas disposiciones del "Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 161 Bis, 167, 169, 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y a los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para el otorgamiento del registro sanitario de los insumos para la salud a que se refieren los artículos 2o., fracciones XIV, XV, incisos b y c y 166, fracciones I, II y III del Reglamento de Insumos para la Salud; en relación con los artículos 222 y 229 de la Ley General de Salud, los requisitos solicitados y procedimientos de evaluación realizados; así como la importación de medicamentos con o sin registro sanitario en México, dirigido a cualquier enfermedad o padecimiento, que estén autorizados por las siguientes autoridades reguladoras: Agencia Suiza para Productos Terapéuticos-Swissmed, Comisión Europea, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América, Ministerio de Salud de Canadá, Administración de Productos Terapéuticos de Australia, Agencias Reguladoras de Referencia OPS/OMS; precalificados por el Programa de Precalificación para Medicamentos y Vacunas de la Organización Mundial de la Salud o Agencias Reguladoras miembros del Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica", publicado el 28 de enero de 2020. Y SU MODIFICACION DEL 22 DE JUNIO DE 2021	Para las partidas que aplique	
NOM-059-SSA1-2015	Buenas prácticas de fabricación de Medicamentos	Para todas las partidas
NOM-072-SSA1-2012	Etiquetado de medicamentos y de remedios herbolarios	Para todas las partidas
NOM-073-SSA1-2015	Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios Herbolarios	Para todas las partidas
NOM-131-SSA1-1995	Bienes y servicios. Alimentos para lactantes y niños de corta edad. Disposiciones y especificaciones sanitarias y nutrimentales	Para las claves que en su caso apliquen

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

NOM-164-SSA1-2015	Buenas prácticas de fabricación de fármacos	Para todas las partidas
NOM-177-SSA1-2013	Establece las pruebas y procedimientos para demostrar que un medicamento es intercambiable. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados que realicen las pruebas de intercambiabilidad. Requisitos para realizar los estudios de biocomparabilidad. Requisitos a que deben sujetarse los terceros autorizados, centros de investigación o, instituciones hospitalarias que realicen las pruebas de biocomparabilidad	Para todas las partidas, excepto patentes
NOM-220-SSA1-2016	Instalación y operación de la farmacovigilancia	Para todas las partidas
NOM-257-SSA1-2014	En materia de medicamentos biotecnológicos	Para medicamentos biotecnológicos
NOM-144-SEMARNAT-2017	Que establece las medidas fitosanitarias y los requisitos de la marca reconocidas internacionalmente para el embalaje de madera que se utiliza en el comercio internacional de bienes y mercancías.	Para las partidas que aplique

613	010.000.5737.00	Rivaroxabán. Comprimido Cada Comprimido contiene: Rivaroxabán 2.5 mg Envase con 56 Comprimidos	Ley General de Salud, en los artículos aplicables Reglamento publicidad de la Ley General de Salud, en Materia de publicidad Ley Federal para el Control de Precursores Químicos, Productos, Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos. Ley Federal de Infraestructura de la Calidad Reglamento de Insumos para la Salud Reglamento de Control Sanitario de Productos y Servicios Farmacopea de los Estados Unidos Mexicanos (FEUM) y sus suplementos. Vigentes Compendio Nacional de Insumos para la Salud ACUERDO por el que se modifica la denominación y diversas disposiciones del "Acuerdo por el que se reconocen como equivalentes los requisitos establecidos en los artículos 161 Bis, 167, 169, 170 y 177 del Reglamento de Insumos para la Salud y a los procedimientos de evaluación técnica realizados por la Comisión Federal para la Protección contra Riesgos Sanitarios para el otorgamiento del registro sanitario de los insumos para la salud a que se refieren los artículos 2o., fracciones XIV, XV, incisos b y c y 166, fracciones I, II y III del Reglamento de Insumos para la Salud; en relación con los artículos 222 y 229 de la Ley General de Salud, los requisitos solicitados y procedimientos de evaluación realizados; así como la importación de medicamentos con o sin registro sanitario en México, dirigido a cualquier enfermedad o padecimiento, que estén autorizados por las siguientes autoridades reguladoras: Agencia Suiza para Productos Terapéuticos-Swissmed, Comisión Europea, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América, Ministerio de Salud de Canadá, Administración de Productos Terapéuticos de Australia, Agencias Reguladoras de Referencia OPS/OMS; precalificados por el Programa de Precalificación para Medicamentos y Vacunas de la Organización Mundial de la Salud o Agencias Reguladoras miembros del Esquema de Cooperación de Inspección Farmacéutica", publicado el 28 de enero de 2020. Y SU MODIFICACION DEL 22 DE JUNIO DE 2021
-----	-----------------	---	---

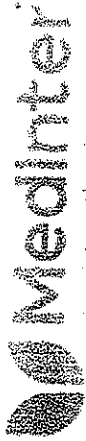
ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS



Manifestando mi conformidad de que cuando el administrador del contrato o pedido lo determine procedente, los bienes estarán sujetos a verificación y/o revisión, con el objeto de validar sus condiciones y debiendo ser rechazadas si no cumplen con las condiciones establecidas.

A handwritten signature in black ink, appearing to read 'Victor', is positioned above a horizontal line.

VICTOR RICARDO MORENO NABOR
REPRESENTANTE LEGAL



SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO AL CONTRATO 012000991117423-065-00 REGISTRO SAI U230632

PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN CONSOLIDADO SECTORIAL
LA-12-512-012000991-I-174-2023

FECHA: 21 DE MARZO DE 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
P R E S E N T E

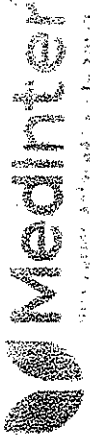
VICTOR RICARDO MORENO NABOR EN MI CARÁCTER DE REPRESENTANTE LEGAL DE MEDICAMENTOS INTERNACIONALES MEDINTER, S.A. DE C.V., CON RELACIÓN A LA PETICIÓN DE INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO, MARCA O DENOMINACIÓN DISTINTIVA, TITULAR DEL REGISTRO Y PAÍS DE ORIGEN, CONFORME A LOS DATOS QUE SE INDICAN EN EL RECUADRO SIGUIENTE, MANIFIESTO QUE MI REPRESENTADA CUMPLE EXPRESAMENTE CON LA TOTALIDAD DE REQUISITO QUE FUERON SOLICITADOS PARA EL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN CONSOLIDADO SECTORIAL LA-12-512-012000991-I-174-2023 Y QUE LOS BIENES QUE SE SOLICITAN INCLUIR CORRESPONDEN JUSTA, EXACTA Y CABALMENTE A LOS BIENES OBJETO DE CONTRATACIÓN.

010	000	5737	00	00	Rivaroxabán. Comprimido Cada Comprimido contiene: Rivaroxabán 2.5 mg Envase con 56 Comprimidos	1,777,00	4,442,00	1,777,00	4,442,00
					Mankind Pharma Limited	INDIA		Rivaroxabán	REBLESS
							INDIA		INDIA

Av. Empresarios 135 Piso 7, Col. Puerta de Hierro, Zapopan Jalisco. C.P. 45116
Teléfono: +52 (81) 12124407 www.medinter.com.mx

ALEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO



NOTA:

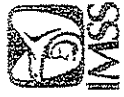
EN CASO DE QUE MI PETICIÓN SEA PROCEDENTE, ME OBLIGO EN NOMBRE DE MI REPRESENTADA A SUSCRIBIR EL CONVENIO QUE DERIVE CON LA SUSCRIPCIÓN DEL PRESENTE FORMATO, MI REPRESENTADA ASUME QUE MI PETICIÓN NO ME OTORGA CONDICIONES MÁS FAVORABLES O VENTAJOSAS A MI REPRESENTADA Y QUE LA CLAVE A INCLUIR CUMPLE DESDE EL ASPECTO TÉCNICO Y ECONÓMICO CON LOS REQUISITOS ESTABLECIDOS EN EL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN.

VICTOR RICARDO MORENO NABOR
REPRESENTANTE LEGAL DEL PROVEEDOR
GABAME, S.A. DE C.V.

ALEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Av. Empresarios 135 Piso 7, Col. Puerta de Hierro, Zapopan Jalisco. C.P. 45116
Teléfono: +52 (81) 12124407 www.medinter.com.mx

SIN TEXTO



RESULTADO TÉCNICO DE LA EVALUACIÓN DE INCLUSIÓN DEL (LOS) REGISTRO(S) SANITARIO(S) PRESENTADA POR EL PROVEEDOR:
MEDICAMENTOS INTERNACIONALES MEDINTER, S.A. DE C.V.

EN ATENCIÓN A LA SOLICITUD DEL PROVEEDOR PRESENTADA ANTE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO, MEDIANTE ESCRITO, PARA LA INCLUSIÓN DEL (OS) REGISTRO(S) SANITARIO(S) A TRAVÉS DE CONVENIO MODIFICATORIO, PARA LA(S) CLAVE(S) **010.000.5737.00**, QUE AMPARA EL CONTRATO NÚMERO **U230632**, EL CUAL DERIVÓ DEL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN No. **LA-12-512-012000991-174-2023**. ESTA DIVISIÓN EN SU CARÁCTER DE ÁREA TÉCNICA Y CONFORME A LOS NUMERALES 4.25 INCISO f), 4.39 Y 5.3.9 INCISO a) DE LAS POLÍTICAS, BASES Y LINEAMIENTOS EN MATERIA DE ADQUISICIONES, ARRENDAMIENTOS Y SERVICIOS DEL IMSS ACTUALIZADAS EL 26 DE SEPTIEMBRE DE 2023, EN APEGO AL APARTADO DE "INCLUSIÓN DE REGISTROS SANITARIOS" DEL ANEXO TÉRMINOS Y CONDICIONES CONTENIDOS EN EL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN DEL CUAL SE DERIVA DEL CONTRATO QUE SE IDENTIFICA EN EL PRESENTE, REALIZA EL ANÁLISIS DOCUMENTAL PRESENTADO POR EL PROVEEDOR, ENVIADOS A ESTA DIVISIÓN POR LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO, INDICADO EN EL RECUADRO PARA ACREDITAR EL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS, PARA TAL EFECTO EMITE EL SIGUIENTE:

RESULTADO TÉCNICO

CLAVE	MEDICAMENTO	DESCRIPCIÓN	INDICACIÓN	TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	REGISTRO SANITARIO	FECHA DE EXPIRACIÓN	FECHA DE VENCIMIENTO	SOLICITUDS PROBAR	EVALUACIÓN
010.000.5737.00	RIVAROXABAN	COMPRESIDO Cada comprimido contiene: Rivaroxabán 2.5 mg. Envase con 56 comprimidos.	Prevención de muerte de origen cardiovascular, infarto de miocardio y trombosis de prótesis endovascular (stent) en pacientes que han sufrido un síndrome coronario agudo (SCCA) (infarto del miocardio con o sin elevación del segmento ST o angina inestable) en combinación con ácido acetilsalicílico solo, o con ácido acetilsalicílico más tienopiridinas como clopidogrel o ticlopidina. Prevención del evento vascular cerebral, infarto del miocardio y muerte Cardiovascular, y para la prevención de la isquemia aguda de las extremidades inferiores y mortalidad en pacientes con enfermedad arterial coronaria (EAC) o enfermedad arterial periférica (EAP) en combinación con ácido acetilsalicílico (AAS).	Manitland Pharma Limited.	26842023 SSA	16/08/2023	16/08/2028	NO REQUIERE	De acuerdo con la información proporcionada por la empresa, el Registro Sanitario 26842023 SSA se encuentra vigente y cumple con la descripción del ACUERDO por el que se emite el Compendio Nacional de Insumos para la Salud versión 2023.

ATENTAMENTE

Hernández B, 2do Piso, Col. DR. CARLOS DÍAZ HUERTA
Tel. 52 574 1930 Ext. 13719
JEFE DE ÁREA

DR. MARCO ANTONIO SANMARTÍN URIBE
TITULAR DE LA DIVISIÓN

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

2024
Rafael Carrillo
JEFE DE ÁREA

Fecha de emisión: 26/07/2024

SIN TEXTO



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL

DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN
DIVISIÓN DE PLANEACIÓN DE BIENES TERAPÉUTICOS
DICTAMEN DE NORMAS

RESULTADO TÉCNICO DE LA EVALUACIÓN DE INCLUSIÓN DEL REGISTRO SANITARIO No. 268M2023 SSA PARA LA CLAVE PRESENTADA POR EL
PROVEEDOR **MEDICAMENTOS INTERNACIONALES MEDINTER, S.A. DE C.V.**

EN ATENCIÓN A LA SOLICITUD DEL PROVEEDOR PRESENTADA ANTE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO MEDIANTE ESCRITO, PARA LA INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO, PAÍS DE ORIGEN Y DENOMINACIÓN DISTINTIVA (MARCA) A TRAVÉS DE CONVENIO MODIFICATORIO, PARA LA CLAVE QUE AMPARA EL CONTRATO NÚMERO **01200099117423-065-00** con registro en SAI **U230632**, DETALLADO EN EL RECUADRO FINAL, EL CUAL DERIVÓ DEL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN **LA-12-512-012000991-1-174-2023**.

ESTA DIVISIÓN DE PLANEACIÓN DE BIENES TERAPÉUTICOS, EN SU CARÁCTER DE ÁREA TÉCNICA INSTITUCIONAL Y CONFORME A LOS NUMERALES 4.25 INCISO a), 4.39 Y 5.39 INCISO a) DE LAS POLÍTICAS, BASES Y LINEAMIENTOS EN MATERIA DE ADQUISICIONES, ARRENDAMIENTOS Y SERVICIOS DEL IMSS, EN APEGO AL APARTADO DE "NORMA O ESPECIFICACIÓN TÉCNICA QUE DEBEN CUMPLIR LOS BIENES" DEL ANEXO TÉRMINOS Y CONDICIONES CONTENIDO EN EL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN DEL CUAL SE DERIVAN LOS CONTRATO QUE SE IDENTIFICA EN EL PRESENTE, REALIZA EL ANÁLISIS DOCUMENTAL PRESENTADO POR EL PROVEEDOR INDICADO EN EL RECUADRO PARA ACREDITAR EL CUMPLIMIENTO DE LOS REQUISITOS TÉCNICOS DE "NORMA O ESPECIFICACIÓN TÉCNICA QUE DEBEN CUMPLIR LOS BIENES", EMITIENDO EL SIGUIENTE:

RESULTADO TÉCNICO

INFORMACIÓN A INCLUIR						
CLAVE		DESCRIPCIÓN		NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO	MARCA O DENOMINACIÓN DISTINTIVA	DENOMINACIÓN GENERICA
010	000	5737	00	00	RIVAROXABAN 2.5 MG ENVASE CON 56 COMPRIMIDOS.	RIVAROXABAN
					REBLESS	RIVAROXABAN
					268M2023 SSA	INDIA
					SI	CUMPLE

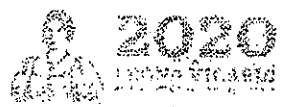
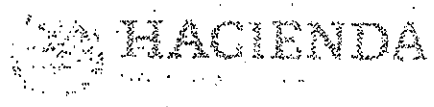
ATENCIAMENTE

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

LIC. ANA LAURA MONTES DE OCA CHOREÑO
TITULAR DE LA DIVISIÓN DE PLANEACIÓN DE BIENES TERAPÉUTICOS

SIN TEXTO

VCT 9603



Oficialía Mayor

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/ 270 /2020

Ciudad de México, a 22 de mayo de 2020.

MTRO. JOSÉ ANTONIO OLIVAREZ GODÍNEZ
Director de Administración
Instituto Mexicano del Seguro Social (IMSS)
Presente.

12-40

Me refiero al oficio No. 09 52 17 1000/0518 de fecha 15 de mayo de 2020, recibido el 21 del mismo mes y año, y registrado en el Sistema de Control de Gestión de la Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas (UNCP) con el folio T-0320-20, por el que en relación a los procedimientos de contratación consolidados y/o realizados a nivel institucional para cubrir necesidades del presente ejercicio fiscal en materia de medicamentos, vacunas y material de curación, señala que para ese Instituto se establece la obligación de proporcionar los servicios médicos, quirúrgicos, farmacéuticos y hospitalarios a sus pacientes, utilizando insumos de calidad contenidos en los cuadros básicos de insumos para la salud.

Por lo citado, consulta sobre la procedencia de suscribir convenios modificatorios, para la inclusión de marcas y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS, en caso de que los proveedores manifiesten causas que les impidan cumplir con los compromisos de entrega con los registros y/o marcas inicialmente adjudicadas, en las fechas pactadas, y en las que las especificaciones de los bienes no varían respecto de las contratadas.

Lo anterior, menciona sería en apego al artículo 52, cuarto párrafo de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público (LAASSP), interpretado a contrario sensu, ello tomando en consideración que, mediante escritos presentados por los proveedores adjudicados, se ha solicitado cubrir la demanda de ese Instituto, con bienes de las mismas especificaciones, pero con diferentes Titulares de registros sanitarios, a los adjudicados en los procedimientos de contratación consolidados.

WA

DIVISION DE CONTRATOS
ANEXOS

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/

270 /2020

Ello considerando que no existiría variación en el precio o condiciones técnicas de contratación y, en virtud de la necesidad de garantizar el abastecimiento de bienes a la población derechohabiente de ese Instituto, dado el consumo de los bienes y su indicación terapéutica, y garantizar la suficiencia de inventarios para proporcionar atención.

A su vez, menciona que como parte del trámite de inclusión ese Instituto emitirá por parte de las áreas técnicas y/o requirentes un resultado de la evaluación a los requisitos técnicos del procedimiento de contratación que dio origen, y de haberse aplicado el margen de preferencia conforme a las "Reglas para la aplicación del margen de preferencia en el precio de los bienes de origen nacional, respecto de precio de los bienes de importación, en los procedimientos de contratación de carácter internacional abierto que realizan las dependencias y entidades de la Administración Pública Federal" (REGLAS), se acotaría a que el registro a incluir cumpla con dicho margen conforme al formato para la manifestación que deberán presentar los licitantes que participen en los procedimientos de contratación internacional, para dar cumplimiento a lo dispuesto por las reglas 5.3 y 6.3 de las REGLAS, por lo que se garantizaría que no se otorgarían condiciones más favorables a proveedor adjudicado.

Score el particular, es de señalar que las facultades de la UNCP previstas en el Décimo transitorio del Reglamento Interior de la Secretaría de la Función Pública, publicado el 16 de abril de 2020 en el DOF; en relación con el artículo 51, fracción II del abrogado Reglamento Interior de la Secretaría de la Función Pública, publicado el 19 de julio de 2017 en el DOF; y en concordancia con los artículos 31, fracción XXV, de la Ley Orgánica de la Administración Pública Federal (LOAPF), Primero, Sexto, Séptimo, Octavo y Décimo Tercero transitorios del DECRETO por el que se reforman, adicionan y derogan diversas disposiciones de la LOAPF, publicado el 30 de noviembre de 2018 en el DOF, así como el artículo 8, párrafo segundo del Reglamento de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público (RLAASSP) en relación con el artículo 7, párrafo primero de la LAASSP, están referidas a interpretar para efectos administrativos la LAASSP, así como las demás disposiciones jurídicas que regulan esa materia, asesorar, dar orientación y atender las consultas que al respecto se formulen, en tal virtud, le comunico la siguiente opinión:

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/ 270 /2020

Cabe precisar que las partes se encuentran obligadas **en principio** a lo que hubieren estipulado en el contrato, atendiendo a los principios jurídicos "*pacta sunt servanda*" -los pactos deben cumplirse- y "*pacta, quantum aunque nuda, servanda sunt*" -aún nudos los pactos, hay que cumplirlos-, mismos que son reconocidos en lo dispuesto por el artículo 1796 del Código Civil Federal (CCF), supletorio de la LAASSP, conforme a su artículo II, al establecer que, al perfeccionarse los contratos éstos obligan a los contratantes no sólo al cumplimiento de lo expresamente pactado, sino también a las consecuencias que, según su naturaleza, son conforme a la buena fe, al uso o a la ley, en ese sentido, atendiendo a lo dispuesto por el artículo 45, párrafo segundo de la LAASSP, la convocatoria a la licitación, el contrato y sus anexos son los instrumentos que vinculan a las partes en sus derechos y obligaciones, por lo que las estipulaciones que se establezcan en el contrato no deberán modificar las condiciones previstas en la convocatoria a la licitación y sus juntas de aclaraciones, y en caso de discrepancia, prevalecerá lo estipulado en éstas.

Atento a lo cual, es de precisar que como se hubiere establecido en la convocatoria a la licitación, en la invitación a cuando menos tres personas, o en la solicitud de cotización y, en los contratos las especificaciones de los bienes, y en su caso, sus respectivas marcas y/o registros sanitarios resultarían obligatorias a las partes contratantes.

Ahora bien, cabe resaltar que el artículo 52, párrafos primero y último de la LAASSP, establecen:

"Artículo 52. Las dependencias y entidades podrán, dentro de su presupuesto aprobado y disponible, bajo su responsabilidad y por razones fundadas y explícitas, acordar el incremento del monto del contrato o de la cantidad de bienes, arrendamientos o servicios solicitados mediante modificaciones a sus contratos vigentes, siempre que las modificaciones no rebasen, en conjunto, el veinte por ciento del monto o cantidad de los conceptos o volúmenes establecidos originalmente en los mismos y el precio de los bienes, arrendamientos o servicios sea igual al pactado originalmente.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/

270 /2020

Las dependencias y entidades se abstendrán de hacer modificaciones que se refieran a precios, anticipos, pagos progresivos, especificaciones y, en general, cualquier cambio que implique otorgar condiciones más ventajosas a un proveedor comparadas con las establecidas originalmente."

El precepto invocado, determina la regla general para la modificación de los contratos, con la limitante de no rebasar el veinte por ciento del monto o cantidad de los conceptos o volúmenes establecidos originalmente (objeto principal de la contratación).

Por lo citado, toda vez que menciona en su planteamiento que los proveedores manifestaron causas que les impiden cumplir con los compromisos de entrega con los registros y/o marcas inicialmente adjudicadas, sin que las especificaciones de los bienes varíen, se estima conveniente recomendar a ese Instituto que con el apoyo de su área jurídica analicen lo estipulado en el contrato de mérito, así como lo expresado en párrafos que anteceden y valoren el caso concreto, a efecto de que estén en posibilidad de determinar en primer lugar, si se establecieron en la convocatoria a la licitación, en la invitación a cuando menos tres personas, o en la solicitud de cotización, de manera enunciativa más no limitativa registros y/o marcas.

De igual manera, se estima necesario considerar el alcance de "la inclusión de marcas y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS", a efecto de que determine si con la entrega de otro tipo de registros y/o marcas aun y cuando las especificaciones de los bienes no varíen, no se estaría alterando el objeto principal de la contratación, al no haberse establecido en la convocatoria a la licitación, en la invitación a cuando menos tres personas, o en la solicitud de cotización, comparadas con aquéllas con las cuales se convocó originalmente, e incluso revisar si se pudiera afectar al Estado en razón de que en el procedimiento de contratación que dio origen al contrato, no fueron evaluadas.

En esa tesitura, es importante precisarle que los contratos celebrados al amparo de la LAASSP solamente podrán modificarse con sujeción a dicho ordenamiento, por lo que, **es responsabilidad** de cada dependencia o entidad formalizar sus convenios



Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/

270 /2020

modificatorios, valorando la posibilidad de formalizarlos al amparo del último párrafo del artículo 52 de la LAASSP, el cual como se señaló, determina que *"Las dependencias y entidades se abstendrán de hacer modificaciones que se refieran a precios, anticipos, pagos progresivos, especificaciones y, en general, cualquier cambio que implique otorgar condiciones más ventajosas a un proveedor comparadas con las establecidas originalmente."*, lo cual a contrario sensu, desprende la posibilidad de realizar modificaciones al contrato, cuando las mismas constituyan un beneficio para el interés común y a la vez, ello no otorgue ventaja alguna al proveedor con respecto a las obligaciones establecidas en el procedimiento de contratación. También estaría permitido cuando estas modificaciones representan una mejora del bien adquirido o arrendado o en la prestación del servicio y favorecen al ente público, siempre y cuando sea aceptado por la dependencia o entidad por representar un beneficio o redunde en algún aspecto positivo o de mejora, y no se favorezca al proveedor, lo cual deberá documentarse en el expediente respectivo.

Por lo anteriormente expuesto, es posible concluir que la inclusión de marcas y/o registros sanitarios autorizados por COFEPRIS diversos a los adjudicados, sería de la **absoluta responsabilidad del ente público que las recibe**, reiterando que, en opinión de esta área normativa, **no existe impedimento normativo para que ese Instituto modifique los contratos vigentes celebrados**, si con ello obtiene mejores condiciones para el Estado, siempre que se acrediten en el expediente respectivo las razones que motivan la o las modificaciones, los beneficios que representan éstas para el ente público, y que con las mismas no se otorgan ventajas o condiciones más favorables al proveedor respecto de las que se establecieron originalmente en el procedimiento de contratación del cual derivo el contrato respectivo, conforme el último párrafo del artículo 52 de la LAASSP.

Finalmente, tomando en consideración que en el artículo 75, fracción XXI del Reglamento Interior del Instituto Mexicano del Seguro Social, se determina que corresponde a la Dirección Jurídica de esa entidad la atribución de *"Fungir como ventanilla única de las consultas que las diferentes unidades administrativas del Instituto, pretendan formular a la Secretaría de la Función Pública o al Órgano Interno de Control"*, se solicita que sus posteriores consultas y solicitudes se gestionen a través de ésta.

ANEXOS

DIRECCIÓN DE CONTRATOS

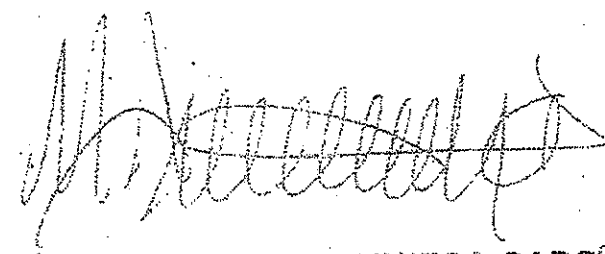
Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/ 270 /2020

No omito mencionar, que la opinión emitida por esta Unidad a través del presente, tiene por objeto brindar únicamente una asesoría y orientación general, con base en los antecedentes proporcionados, por lo que la misma no constituye una instrucción, decisión o resolución respecto del asunto planteado.

Sin otro particular, reitero a usted la seguridad de mi atenta y distinguida consideración.

LA TITULAR DE LA UNIDAD


MARÍA GUADALUPE ARCINIEGA GARCÍA

C.c.p. Lic. Gisela del C. Anzaldo Montalvo.- Directora General de la Oficialía Mayor - SHCP.- Presente.

CCAM/EGG/MMF
Turno: 7-320-20

ASUNTO: Consulta sobre la procedencia de suscribir convenios modificatorios, para la inclusión de nuevas y/o registros sanitarios