



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° 4 (CUATRO)
AL CONTRATO
012NEF001102624-040-00
REGISTRO SAI
U240148

CUARTO CONVENIO MODIFICATORIO AL CONTRATO ABIERTO NÚMERO 012NEF001102624-040-00, REGISTRO SAI U240148, PARA LA "ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA LA SALUD 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, PROQUIGAMA, S.A. DE C.V., EN LO SUCESIVO "EL PROVEEDOR", REPRESENTADA POR EL C. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS, EN SU CARÁCTER DE REPRESENTANTE LEGAL, A QUIENES DE MANERA CONJUNTA SE LES DENOMINARÁ "LAS PARTES", AL TENOR DE LOS ANTECEDENTES, DECLARACIONES Y CLÁUSULAS SIGUIENTES:

ANTECEDENTES

- I. Con fecha 09 de abril de 2024, "**LAS PARTES**" celebraron el contrato abierto número **012NEF001102624-040-00**, Registro SAI **U240148**, derivado del procedimiento de Adjudicación Directa Internacional Abierta número **AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024**, cuyo objeto consiste en la "Adquisición de Medicamentos e Insumos para la Salud 2024", con una vigencia a partir del día natural siguiente a la notificación de la adjudicación, es decir, del 26 de marzo de 2024 y hasta el 31 de diciembre de 2024, por la cantidad mínima de **\$8,647,531.62 (OCHO MILLONES SEISCIENTOS CUARENTA Y SIETE MIL QUINIENTOS TREINTA Y UN PESOS 62/100 M.N.)**, la tasa aplicable correspondiente al Impuesto al Valor Agregado (I.V.A.) es 0%, y un monto máximo de **\$21,607,780.82 (VEINTIÚN MILLONES SEISCIENTOS SIETE MIL SETECIENTOS OCHENTA PESOS 82/100 M.N.)** la tasa aplicable correspondiente al Impuesto al Valor Agregado (I.V.A.) es 0%, 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, siempre y cuando las modificaciones no rebasen en su conjunto el 20% (veinte por ciento) del monto o cantidad de los bienes adquiridos.
- III. Con fecha 25 de octubre de 2024, "**LAS PARTES**" celebraron el Convenio Modificatorio número **1 (uno)** a "**EL CONTRATO**" a efecto de incrementar hasta en un 19.2307692307692% los bienes de la clave **010 000 5403 00 02**, quedando la cantidad de mínima de **\$8,651,160.42 (OCHO MILLONES SEISCIENTOS CINCUENTA Y UN MIL CIENTO SESENTA PESOS 42/100 M.N.)**, la tasa aplicable correspondiente al Impuesto al Valor Agregado (I.V.A.) es 0%, y un monto máximo de **\$21,616,852.82 (VEINTIÚN MILLONES SEISCIENTOS DIECISÉIS MIL OCHOCIENTOS CINCUENTA Y DOS**



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° 4 (CUATRO)
AL CONTRATO
012NEF001102624-040-00
REGISTRO SAI
U240148

PESOS 82/100 M.N.), la tasa aplicable correspondiente al Impuesto al Valor Agregado (I.V.A.) es 0%.

- IV. Con fecha 04 de diciembre de 2024, "**LAS PARTES**" celebraron el Convenio Modificatorio 2 (dos) a "**EL CONTRATO**" a efecto de incrementar hasta en un 19.9998598435387% de los bienes de la clave 010 000 5353 00 02, para quedar una cantidad mínima de \$8,936,446.26 (OCHO MILLONES NOVECIENTOS TREINTA Y SEIS MIL CUATROCIENTOS CUARENTA Y SEIS PESOS 26/100 M.N.), la tasa aplicable correspondiente al Impuesto al Valor Agregado (I.V.A.) es 0%, y un monto máximo de \$22,330,050.76 (VEINTIDÓS MILLONES TRESCIENTOS TREINTA MIL CINCUENTA PESOS 76/100 M.N.), la tasa aplicable correspondiente al Impuesto al Valor Agregado (I.V.A.) es 0%.
- V. Con fecha 31 de diciembre de 2024, "**LAS PARTES**" celebraron el Convenio Modificatorio número 3 (tres) a "**EL CONTRATO**" a efecto de ampliar la vigencia al 31 de marzo de 2025.
- VI. Mediante escrito de fecha 17 de octubre de 2024, "**EL PROVEEDOR**" solicitó que se modificara "**EL CONTRATO**", con el objeto de realizar la Inclusión de Marca y/o Registro Sanitario respecto de la clave 010 000 5600 00 00, adjuntando la documentación soporte, documentos que se agregan al **Anexo 1 (uno)** del presente instrumento jurídico.
- VII. Con oficio número 00 95384611800/2025/001280 de fecha 24 de febrero de 2025, el Titular de la Coordinación de Control de Abasto, en apego a lo dispuesto en el artículo 52 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.
- VIII. Por oficio número 09 53 84 61 1CFD/001311/2025 de fecha 27 de febrero de 2025, recibido el mismo día, 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.
- IX. En atención a la petición formulada por el Titular de la Coordinación de Control de Abasto, y de la Titular de la División de Bienes Terapéuticos, se elabora el presente convenio modificatorio en apego a lo dispuesto en los artículos 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público.

DECLARACIONES

DIVISIÓN DE CONTRATOS
NIVEL CENTRAL

Página 2



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 4 (CUATRO)
AL CONTRATO
012NEF001102624-040-00
REGISTRO SAI
U240148

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA FÍSICA IDENTIFICABLE 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 115 Y 120 DE LA LEY GENERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 20-MARZO-25

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.

II. "EL PROVEEDOR" declara que:

- II.1** El **C. Luis Manuel Maruri Guarneros**, en su carácter de **Representante Legal**, cuenta con facultades suficientes para suscribir el presente convenio y obligar a su representada en los términos, lo cual acredita mediante la Escritura Pública número 41,432 de fecha 15 de marzo del 2017, pasada ante la fe del Licenciado Pascual Alberto Orozco Garibay, Titular de la Notaría Pública número 193 de la Ciudad de México, mismo que bajo protesta de decir verdad manifiesta que no le han sido limitado ni revocado en forma alguna.

III. "LAS PARTES" declaran que:

- III.1** Es su voluntad celebrar el presente Convenio 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.

DIVISIÓN DE CONTRATOS
NIVEL CENTRAL

Página 3

"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 4 (CUATRO) AL CONTRATO 012NEF001102624-040-00 REGISTRO SAI U240148
--	--	---

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 o beneficios 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:

No. de Contrato	Clave	Descripción	Marca o denominación distintiva	Denominación Genérica	Registro Sanitario	Titular del Registro Sanitario	País de Origen
U240148	010 000 5500 00 00	BOSENTAN. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: BOSENTAN 62.5 MG ENVASE CON 60 TABLETAS	BOSAR	BOSENTAN	101M2022 SSA	SUN FARMACÉUTIC A DO BRASIL LTD.	INDIA

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 contados a partir del día hábil siguiente 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"**.



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° 4 (CUATRO)
AL CONTRATO
012NEF001102624-040-00
REGISTRO SAI
U240148

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"**, ni sus **Convenios Modificatorios** números **1 (uno), 2 (dos) y 3 (tres)** 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 **27 de febrero de 2025**, 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

C. ELVIA ASCENCIO MILLÁN

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

POR "EL PROVEEDOR"
PROQUIGAMA, S.A. DE C.V.
R.F.C.: PRO820519TM6

C. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS

Representante Legal

SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA FÍSICA IDENTIFICABLE 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 115 Y 120 DE LA LEY GENERAL DE TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 20-MARZO-25



**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° 4 (CUATRO)
AL CONTRATO
012NEF001102624-040-00
REGISTRO SAI
U240148**

**SE CANCELAN DATOS PERSONALES DE PERSONA FÍSICA IDENTIFICABLE 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 115 Y 120 DE LA LEY GENERAL DE
TRANSPARENCIA Y ACCESO A LA INFORMACIÓN PÚBLICA. D.O.F. 20-MARZO-25**

**ÁREA CONSOLIDADORA Y REPRESENTANTE DE LOS
ADMINISTRADORES DEL CONTRATO**

En términos de los dispuesto en el Oficio No. 09 52 17 61 1800/2023/0419 de fecha 07 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]

RRSR/HHJ/LMLR/NCR

LA PRESENTE FOJA ES PARTE INTEGRAL DEL CONVENIO MODIFICATORIO 4 (CUATRO) DEL CONTRATO ABIERTO NÚMERO 012NEF001102624-040-00, REGISTRO SAI U240148, PARA LA "ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA LA SALUD 2024", QUE CELEBRAN EN 06 FOJAS ÚTILES, POR UNA PARTE "EL INSTITUTO" y "EL PROVEEDOR", CON FECHA 27 DE FEBRERO DE 2025.



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 4 (CUATRO)
AL CONTRATO
012NEF001I02624-040-00
REGISTRO SAI
U240148

ANEXO 1

"REQUERIMIENTO Y SUSTENTO DEL CONVENIO"

SIN TEXTO

p

DPBT
urgente

SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO
PROCEDIMIENTO No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024

CIUDAD DE MÉXICO, A 17 DE OCTUBRE DE 2024

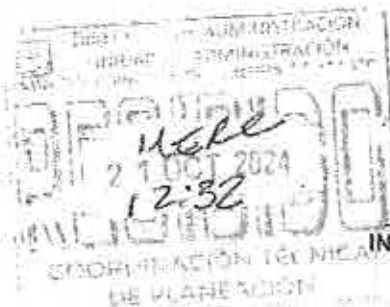
INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
MTRO. JORGE DE ANDA GARCÍA
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
PRESENTE:

En relación con la solicitud de inclusión de marca y/o registro sanitario sobre la contratación de la ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL ABIERTA No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024. REFERENTE A LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA LA SALUD 2024, el que suscribe, ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS en mi carácter de Representante Legal de la empresa PROQUIGAMA, S.A DE C.V., y con relación al contrato No. 012NEF001I02624-040-00 y registro SAI No. U240148 solicito a usted la inclusión del registro sanitario, así como la suscripción del convenio modificatorio correspondiente para la clave del contrato que se detalla a continuación:

NUMERO DE PARTIDA	CLAVE					NOMBRE GENERICO	MARCA O DENOMINACION DISTINTIVA	DESCRIPCION	PRESENTACION		
	GPO	GEN	ESP	DIF	VAR				UNI	CANT	TIPO
483	010	000	5600	00	00	BOSENTAN	BOSAR	BOSENTAN. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: BOSENTAN 62.5 MG ENVASE CON 60 TABLETAS.	ENV.	60	TAB.

Lo anterior toda vez que el fabricante licitado no podrá suministrarlos para atender las ordenes de reposición ya que por el momento no cuentan con producto y estamos incumpliendo en las entregas.

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



ATENTAMENTE

[Handwritten Signature]

ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS
REPRESENTANTE LEGAL
PROQUIGAMA, S.A DE C.V.



COORDINACIÓN
DE CONTROL DE ABASTO

c.c.p. Mtra. Karina del Rocio Sarmiento Castellanos
Titular de la Coordinación de Planeación
c.c.p. Ing. José Luis Velasco Ruiz
Titular de la División de Supervisión y Control de Abasto
c.c.p. Lic. Ana Laura Montes de Oca Choroño
Titular de la División de Planeación de Bienes Terapéuticos
c.c.p. Expediente

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

2217

SIN TEXTO

P



CIN - U24231GJ1985PLC007866

INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED

R&D - I: 457/458, Sarkhej - Bavla Highway, Matoda, Taluka : Sanand, Ahmedabad - 382210, Gujarat, INDIA.
Tel. : 02717-661100

SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO

CARTA DE DESABASTO TEMPORAL
PROCEDIMIENTO No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024

CIUDAD DE MÉXICO, A 17 DE OCTUBRE DE 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
MTRO. JORGE DE ANDA GARCÍA
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
PRESENTE:

Me refiero al Procedimiento de ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL ABIERTA No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024, en el que mi representada la empresa INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED participó a través de la empresa PROQUIGAMA, S.A. DE C.V., con la clave 010.000.5600.00.00 BOSENTAN, misma que se le adjudicó a nuestro socio comercial mediante el contrato No. 012NEF001I02624-040-00 y registro SAI No. U240148.

Sobre el particular yo GIRIDHAR VENUKOPAL, en mi carácter de Representante Legal hago de su conocimiento que, derivado de la escasez de materia prima para la producción de este medicamento no será posible suministrar las ordenes de reposición solicitadas para esta clave, misma que se detalla a continuación.

PARTIDA	CLAVE					NOMBRE GENÉRICO	DESCRIPCIÓN	PRESENTACIÓN		
	GPO	GEN	ESP	DIF	VAR			UNI	CANT	TIPO
483	010	000	5600	00	00	BOSENTAN	BOSENTAN. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: BOSENTAN 52.5 MG ENVASE CON 60 TABLETAS.	ENV.	60	TAB.

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

Atentamente
Giridhar Venukopal
GIRIDHAR VENUKOPAL
REPRESENTANTE LEGAL
INTAS PHARMACEUTICALS LIMITED



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

9

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5663 2577



SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO

FORMATO 5

CARTA DE RESPALDO Y CAPACIDAD DE PRODUCCIÓN DEL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO 101M2022
SSA QUE SE SOLICITA INCLUIR MEDIANTE CONVENIO MODIFICATORIO A LA CLAVE 010.000.5600.00.00
CONTRATO No. 012NEF001102624-040-00, REGISTRO SAI U240148

CIUDAD DE MÉXICO, A 18 DE OCTUBRE DE 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
MTRO. JORGE DE ANDA GARCÍA
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
P R E S E N T E:

En relación con la solicitud de Inclusión de Marca y/o registro sanitario sobre la contratación de ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL ABIERTA No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024, REFERENTE A LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA LA SALUD 2024, el suscrito GILBERTO DOMÍNGUEZ CASTRO, en mi carácter de representante legal de la empresa SUN PHARMA DE MÉXICO, S.A. DE C.V., personalidad que acredito con el testimonio notarial No. 90,029, de fecha 17 de Mayo 2024 expedido por el Notario Público No. 90,029 de la Ciudad de México comparezco a nombre de mi representada y declaro lo siguiente:

Manifiesto que mi representada es SUN PHARMA DE MÉXICO, S.A. DE C.V., con Registro Federal de Contribuyentes SPM021203H2, de los bienes que se indican a continuación y que respaldamos la propuesta del licitante PROQUIGAMA, S.A. DE C.V., así mismo que contamos con la capacidad de producción y suministro suficiente para que nuestro respaldado PROQUIGAMA, S.A. DE C.V., cumpla plenamente con los compromisos contraídos con los Entes públicos consolidados por el Instituto de Salud para el Bienestar, en las cantidades y fechas establecidas en el ANEXO NUMERO 1, ANEXO DOS, respecto de los siguientes bienes:

PARTIDA	CLAVE	DESCRIPCIÓN	REGISTRO SANITARIO DEL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	DEMONSTRACIÓN GENERAL DEL REGISTRO SANITARIO QUE RESPALDA	MARCA O DENOMINACIÓN DISTINTIVA EN EL REGISTRO SANITARIO	PAIS DE ORIGEN	CANTIDAD MÁXIMA CONTRATADA	CANTIDAD O PORCENTAJE QUE RESPALDO CON LA INCLUSIÓN
403	010.000.5600.00.00	BOSENTAN, TABLETA. CADA TABLETA CONTIENE BOSENTAN 62.5 MG ENVASE CON 50 TABLETAS.	101M2022 SSA	BOSENTAN	BOSAR	INDIA	60	60

Asimismo, mi representada se compromete a:

- Garantiza la entrega de insumos a partir de que la inclusión de determine procedente
- 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.
- Manifiesta de que los bienes ofertados cumplan con la descripción y requisitos del procedimiento que dio origen al contrato del que se solicita la inclusión.
- Garantizar 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.

ATENTAMENTE

GILBERTO DOMÍNGUEZ CASTRO
REPRESENTANTE LEGAL
SUN PHARMA DE MÉXICO, S.A. DE C.V.

CINEXIA

9

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 730, Piso 8 "B",
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez
C.P. 03103, CDMX, México
Tel: +52 55 5663 2577



SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO

FORMATO 7

CARTA COMPROMISO DEL FABRICANTE DE LOS BIENES GARANTIZADO EL PERIODO DE
CADUCIDAD (MATERIAL DE CURACIÓN Y MEDICAMENTOS)
PROCEDIMIENTO No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024

CIUDAD DE MÉXICO, A 25 DE NOVIEMBRE DE 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
MTRO. JORGE DE ANDA GARCÍA
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
PRESENTE:

El suscrito GILBERTO DOMÍNGUEZ CASTRO, en mi calidad de Representante Legal o persona que cuenta con facultades para comprometer a la empresa SUN PHARMA DE MÉXICO, S.A. DE C.V., MANIFIESTO BAJO PROTESTA DE DECIR VERDAD que mi representada garantiza y acepta responder contra vicios ocultos y de mala calidad de los medicamentos, así mismo se obliga a garantizar los bienes en un periodo no menor a 12 meses contados a partir de la fecha de entrega de los mismos, durante la vigencia de las obligaciones contractuales adquiridas en el contrato No. 012NEF001I02624-040-00 y registro SAI No. U240148 derivada del procedimiento de ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL ABIERTA No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024.

CONTRATO	CLAVE	DESCRIPCIÓN BREVE	CADUCIDAD MÍNIMA DE LOS BIENES
U240148	010.000.5600.00.00	BOSENTAN. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: BOSENTAN 62.5 MG ENVASE CON 60 TABLETAS.	12 meses

ATENTAMENTE

GILBERTO DOMÍNGUEZ CASTRO
REPRESENTANTE LEGAL
SUN PHARMA DE MÉXICO, S.A. DE C.V.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

p



PROQUIGAMA, S.A. DE C.V.
R.F.C. PROQ0550746

SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO

SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE REGISTRO SANITARIO AL CONTRATO: 012NEF001102624-040-00 REGISTRO SAI U240148
PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN CONSOLIDADO SECTORIAL
No. AA-12-NEF-012NEF001-1-26-2024

CIUDAD DE MÉXICO, A 17 DE OCTUBRE DE 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
MTRO. JORGE DE ANDA GARCÍA
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
PRESENTE:

ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS, EN MI CARÁCTER DE REPRESENTANTE LEGAL DE PROQUIGAMA, 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 No. AA-12-NEF-012NEF001-1-26-2024 Y QUE LOS BIENES QUE SE SOLICITAN INCLUIR CORRESPONDEN JUSTA, EXACTA Y CABALMENTE A LOS BIENES OBJETO DE CONTRATACIÓN.

CLAVE				DESCRIPCIÓN	CANTIDAD CONTRATADA		CANTIDAD O PORCENTAJE QUE SUMINISTRARÁ CON LA INCLUSIÓN		NOMBRE DEL TITULAR DEL REGISTRO SANITARIO	NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO	DENOMINACIÓN GENÉRICA CONFORME A REGISTRO SANITARIO	DENOMINACIÓN DISTINTIVA O MARCA CONFORME A REGISTRO SANITARIO	PAÍS DE ORIGEN
GPO	GEN	ESP	DIF	VAR	MÍNIMA	MÁXIMA	MÍNIMA	MÁXIMA					
010	000	5800	00	00	24	60	24	60	SUN FARMACÉUTICA DO BRASIL LTDA.	101M2022 SSA	BOSENTAN	BOSEN	INDIA
BOSENTAN, TABLETA TABLETA CONTIENE BOSENTAN 52.5 MG ENVASE CON 60 TABLETAS.													

ATENTAMENTE

ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS
REPRESENTANTE LEGAL
PROQUIGAMA, S.A. DE C.V.

San Esteban No. 107, Col. Santo Tomás, Alzadilla, Acatlán, Oaxaca, C.P. 03320, Ciudad de México
Tel. (0155) 1160-1530 / 1160-1535, 1160-1533 Fax: (0155) 5947-2591
Correo Electrónico: ventas_proquigama@proquigama.com.mx

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

TEXT

9

FORMATO 4

MANIFIESTO DE CUMPLIMIENTO DE NORMAS OFICIALES MEXICANAS, NORMAS INTERNACIONALES, NORMAS DE REFERENCIA O ESPECIFICACIONES (MEDICAMENTOS)

ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL ABIERTA No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024

CIUDAD DE MÉXICO, A 17 DE OCTUBRE DE 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
MTRO. JORGE DE ANDA GARCÍA
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
PRESENTE:

Con relación a la solicitud de Inclusión de Marca y/o registro sanitario sobre la contratación de la ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL ABIERTA No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024, REFERENTE A LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA LA SALUD 2024, El suscrito ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS, en mi calidad de representante legal o persona que cuenta con facultades para comprometer a la empresa PROQUIGAMA, S.A. DE C.V., MANIFIESTO, que los bienes o servicios objeto de esta contratación, correspondientes a las siguientes partidas cumplen con la siguiente normatividad:

Ley General de Salud, en los artículos aplicables.		Para todas las partidas
Reglamento 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 medicamentos controlados
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 MODIFICACIÓN DEL 22 DE JUNIO DE 2021		Para las partidas que aplique
NOM-069-SSA1-2015	Buenas Prácticas de Fabricación de Medicamentos	Para todas las partidas
NOM-072-SSA1-2012	Etiquetado de medicamentos y 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
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

CONFIDENTIAL

SIN TEXTO

P

PARTIDA	Clave del Compendio Nacional de Insumos para la Salud	Denominación	Norma
483	010.000.5600.00.00	BOSAR (BOSENTAN)	Ley General de Salud, en los artículos aplicables
			Reglamento de la Ley General de Salud, en materia de autoridades
			Ley Federal para el Control de Presiones Químicas, Productos Químicos Esenciales y Máquinas para Elaborar Cápsulas, Tabletas y/o Comprimidos
			Ley Federal de Infraestructura de la Salud
			Reglamento de Insumos para la Salud
			Reglamento de Control Basado 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 101 Es, 167, 168, 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 24, fracciones XIV, XV, inciso b y c y 155, fracción I, II y III del Reglamento de Insumos para la Salud, en relación con los artículos 222 y 224 de la Ley General de Salud, los técnicos, solicitudes y procedimientos de evaluación realizados, así como la importación de medicamentos de otro registro sanitario en México, dígase a cualquier enfermedad o padecimiento, que estén autorizados por las siguientes autoridades reguladoras: Agencia Suiza para Productos Farmacéuticos-Swissmed, Comisión Europea, Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos de América, Ministerio de Salud de Canadá, Administración de Productos Farmacéuticos de Australia, Agencias Reguladoras de Referencia OPS/OMS, reconocidos por el Programa de Promoción 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
			NOM-059-SSA1-2015
			NOM-071-SSA1-2012
			NOM-073-SSA1-2015
			NOM-184-SSA1-2018
			NOM-177-SSA1-2013
			NOM-250-SSA1-2016
			NOM-144-SEMAR/NAT-2017

Los Bienes objeto de este proceso de adquisición, deberán cumplir con las normas oficiales mexicanas, normas mexicanas, y a falta de éstas, normas internacionales o, en su caso, las normas de referencia.

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.

ATENTAMENTE

ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS
REPRESENTANTE LEGAL
PROQUIGAMA, S.A. DE C.V.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SIN TEXTO

P

SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO

FORMATO 6

CARTA COMPROMISO DE GARANTÍA CONTRA VICIOS OCULTOS Y DEFECTOS (MATERIAL DECURACIÓN Y MEDICAMENTOS)

CIUDAD DE MÉXICO, A 17 DE OCTUBRE DE 2024

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
MTRO. JORGE DE ANDA GARCÍA
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
PRESENTE;**

Con relación a la solicitud de Inclusión de Marca y/o registro sanitario sobre la contratación de **ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL ABIERTA No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024. REFERENTE A LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA LA SALUD 2024**, el suscrito **ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS**, en mi carácter de representante legal cuya personalidad acredito con el testimonio notarial No. 41,432 de fecha 15 de marzo de 2017, expedido por el LIC. **PASCUAL ALBERTO OROZCO GARIBAY** Notario Público No. 193 de la **CIUDAD DE MÉXICO**, comparezco anombre de mi representada y declaro lo siguiente:

Manifiesto que mi representada es **PROQUIGAMA, S.A. DE C.V.**, con Registro Federal de Contribuyentes **PRO-820519-TM6** que para las partidas ofertadas N° 483 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 consolidados, en los términos establecidos en **ANEXO1 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.

ATENTAMENTE


**ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS
REPRESENTANTE LEGAL
PROQUIGAMA, S.A. DE C.V.**

**ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS**

SIN TEXTO

P

SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO

FORMATO 8

CARTA COMPROMISO DE CANJE (MATERIAL DE CURACIÓN Y MEDICAMENTOS)

CIUDAD DE MÉXICO, A 17 DE OCTUBRE DE 2024

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
MTRO. JORGE DE ANDA GARCÍA
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
PRESENTE:**

Con relación a la solicitud de Inclusión de Marca y/o registro sanitario sobre la contratación de **ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL ABIERTA No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024. REFERENTE A LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA LA SALUD 2024**, el suscrito **ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS**, con las facultades que la empresa denominada, **PROQUIGAMA, S.A. DE C.V.**, me otorga, manifiesto lo siguiente:

En caso de que mi representada resulte adjudicada en la Contratación de **ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL ABIERTA No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024. REFERENTE A LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA LA SALUD 2024**, se comprometo a canjear los bienes que no sean consumidos dentro de su vida útil, dentro de un plazo de 15 días hábiles posteriores a la solicitud formal por parte de las **ÁREAS REQUERENTES**, sin costo alguno para estas últimas.

ATENTAMENTE


**ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS
REPRESENTANTE LEGAL
PROQUIGAMA S.A. DE C.V.**

**ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS**

SIN TEXTO

P

SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO

FORMATO 9

POR EL QUE EL PROVEEDOR SE OBLIGA A GARANTIZAR EL CUMPLIMIENTO TOTAL DE LOS BIENES Y/O PRESTACIÓN DE LOS SERVICIOS (MEDICAMENTOS)

CIUDAD DE MÉXICO, A 17 DE OCTUBRE DE 2024

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
MTRO. JORGE DE ANDA GARCÍA
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
PRESENTE:**

Con relación a la solicitud de Inclusión de Marca y/o registro sanitario sobre la contratación de **ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL ABIERTA No. AA-12-NEF-012NEF0014-26-2024. REFERENTE A LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA LA SALUD 2024**, Quien suscribe, **ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS**, me comprometo en nombre de mi representada **PROQUIGAMA, S.A. DE C.V.**, a garantizar de manera obligatoria el cumplimiento total del abastecimiento de los bienes ofertados, de la manera convenida en el presente procedimiento de contratación o con los contratos específicos que deriven del mismo.

Así mismo, estoy de acuerdo que en caso de no estar en condiciones de entregar los bienes o prestar el servicio correspondiente en los plazos o condiciones convenidas, llevaré a cabo todas las acciones necesarias para invariablemente no interrumpir el abastecimiento de los bienes y mantener el cumplimiento de las obligaciones de acuerdo con lo convenido; debiendo informar con anticipación, las medidas a tomar a la Dependencia o Entidad con la que se haya formalizado el instrumento respectivo.

Lo anterior, de conformidad con lo establecido en los Artículos 11 y 45 Último Párrafo de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, así como de los Artículos 1949, 1978 y 2027 del Título Segundo del Código Civil Federal.

Lo anterior para los fines y efectos a que haya lugar.

ATENTAMENTE


**ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS
REPRESENTANTE LEGAL
PROQUIGAMA S.A. DE C.V.**

**ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS**

SIN TEXTO

P

SOLICITUD DE INCLUSIÓN DE MARCA Y/O REGISTRO SANITARIO

FORMATO 10

CARTA COMPROMISO PARA APLICAR PRUEBAS (MEDICAMENTOS)

CIUDAD DE MÉXICO, A 17 DE OCTUBRE DE 2024

**INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
MTRO. JORGE DE ANDA GARCÍA
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
PRESENTE:**

Con relación a la solicitud de Inclusión de Marca y/o registro sanitario sobre la contratación de ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL ABIERTA No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024. REFERENTE A LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA LA SALUD 2024, quien suscribe ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS, con las facultades que la empresa denominada, PROQUIGAMA, S.A. DE C.V., me otorga, manifiesto lo siguiente:

En caso de que mi representada resulte adjudicada en el presente procedimiento de Contratación de ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL ABIERTA No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024. REFERENTE A LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA LA SALUD 2024, se comprometerá 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.

ATENTAMENTE


**ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS
REPRESENTANTE LEGAL
PROQUIGAMA S.A. DE C.V.**

**ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS**

SECRET

P

FORMATO 18-B

MANIFIESTO DE ORIGEN DE LOS BIENES
PROCEDIMIENTO No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024

CIUDAD DE MÉXICO, A 17 DE OCTUBRE DE 2024

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
MTRO. JORGE DE ANDA GARCÍA
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
PRESENTE:

En relación con la solicitud de inclusión de Marca y/o registro sanitario sobre la contratación de **ADJUDICACIÓN DIRECTA INTERNACIONAL ABIERTA No. AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024. REFERENTE A LA ADQUISICIÓN DE MEDICAMENTOS E INSUMOS PARA LA SALUD 2024**, en el que mi representada, la empresa **PROQUIGAMA, 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 de 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 los) bien(es) que oferto, con la marca y/o modelo indicado en mi proposición, bajo la partida(s) número

PARTIDA	CLAVE						NOMBRE GENÉRICO	DESCRIPCIÓN	PRESENTACIÓN			CANTIDAD SOLICITADA		CANTIDAD OFERTADA		MARCA O DENOMINACIÓN FABRICANTE	PAÍS DE ORIGEN	NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO	CÓDIGO DE BARRAS	
	OPD	GEN	ESP	REF	VAR	UNE			CART	TIPO	MÍNIMA	MÁXIMA	MÍNIMA	MÁXIMA						
452	010	009	6400	00	00		BOSENTAN	BOSENTAN, TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: BOSENTAN 32.5 MG ENVASE CON 50 TABLETAS.	ENV.	60	TAB	24	00	24	00	ROSAR	SON PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED	INDIA	101M2022 SSA	1201230054815

Son originarios de **INDIA** país que **NO** tienen suscrito con los estados unidos mexicanos el tratado de libre comercio 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

ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS
REPRESENTANTE LEGAL
PROQUIGAMA, S.A. DE C.V.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

SMITH

P



SECRETARÍA DE SALUD

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

REGISTRO SANITARIO No.

101M2022 SSA

No. DE SOLICITUD

213300404D0112

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, 391 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, 167 bis, 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:

Sun Farmacéutica Do Brasil Ltda.

Rodovia GO.080, km 02, Jardim Pompéia, CEP: 74690170 – Goiânia/Go, Brasil.

CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Denominación Distintiva:	BOSAR
Denominación Genérica:	Bosentan
Clasificación Artículo 226 LGS:	IV
Forma Farmacéutica:	Tableta
Fabricantes del Fármaco:	Sun Pharmaceutical Industries Limited. Village Toansa, Post Office Rail Majra, District S.B.S. Nagar, Punjab, India.
Fabricante del Medicamento:	Sun Pharmaceutical Industries Limited. Area 3, A.B. Road, Dewas, Madhya Pradesh, 455001, India.
Acondicionado por:	Sun Pharmaceutical Industries Limited. Area 3, A.B. Road, Dewas, Madhya Pradesh, 455001, India.
Importado y Distribuido por:	Sun Pharma de México, S.A. de C.V. Rancho 4 Milpas km 1 Mod. 10, Carret. Tepoztlán- La Aurora MDC Fase II Seco 1, Ex Hacienda San Miguel, C.P. 54716, Cuautitlán Izcalli, México.
Representante legal:	Sun Pharma de México, S.A. de C.V. Av. Río Churubusco No. 658, Col. Sifón, C.P. 09400, Iztapalapa, Ciudad de México, México.
Unidad de Farmacovigilancia:	Sun Pharma de México, S.A. de C.V. Calzada de Tlalpan No. 1779, Col. Parque San Andrés, C.P. 04040, Coyoacán, Ciudad de México, México.
Fecha de Expedición:	16 de mayo de 2022
Fecha de Vencimiento:	16 de mayo de 2027
Presentaciones:	Caja con un frasco con 60 tabletas con 62.5 mg e 125 mg e instructivo anexo. Caja con 60 tabletas con 62.5 mg o 125 mg e instructivo anexo.
Envase para Tableta:	Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE), Blister policloruro de vinilo/polietileno/ cloruro de vinilideno (PVC/PE/PVDC)

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

COF 051044

SIN TEXTO

f

Vida Útil: 24 meses, debiendo expresar el año con número y el mes con letra.

Indicación Terapéutica: Para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Contraindicaciones: Hipersensibilidad a los componentes de la fórmula, insuficiencia hepática de moderada a severa (Clase B o C de Child-Pugh), valores basales de aminotransferasas hepáticas (aspartatoaminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT)) superiores a 3 veces el límite superior de la normalidad, uso concomitante con glibenclámina y ciclosporina A, mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivo confiables, embarazo y lactancia.

Fórmula

62.5 mg

Cada tableta contiene:

Fármaco:

Bosentan	62.50 mg	Monohidrato de bosentan equivalente a... Ajuste por valoración y contenido de agua.
----------	----------	---

Aditivos:

Intragranular:

Almidón de maíz	10.459 mg	Pureza 21. Ajuste por valoración y contenido de agua del monohidrato de bosentan.
-----------------	-----------	---

Almidón pregelatinizado	3.750 mg	
-------------------------	----------	--

Glicolato sódico de almidón	1.250 mg	Tipo A
-----------------------------	----------	--------

Povidona	1.500 mg	K30
----------	----------	-----

Agua purificada	CS	Se evapora durante el proceso
-----------------	----	-------------------------------

Extragranular:

Glicolato sódico de almidón	0.500 mg	Tipo A
-----------------------------	----------	--------

Dibehenato de glicerol	0.500 mg	Compretol 888 ATO
------------------------	----------	-------------------

Estearato de magnesio	0.500 mg	
-----------------------	----------	--

Recubrimiento:

Opadry amarillo	2.490 mg	21K520019. Composición: hipromelosa 1.506 mg (60.47%), dióxido de titanio 0.603 mg (24.21%), triacetina 0.249 mg (10%), talco 0.099 mg (4%), celulosa 10CF 0.025 mg (1%), óxido de hierro amarillo 0.004 mg (0.16%), hipromelosa 0.003 mg (0.12%), óxido de hierro rojo 0.001 mg (0.04%).
-----------------	----------	---

Agua purificada	CS	
-----------------	----	--

Alcohol isopropílico	CS	
----------------------	----	--

Fórmula

125 mg

Cada tableta contiene:

Fármaco:

Bosentan	125.00 mg	Monohidrato de bosentan equivalente a... Ajuste por valoración y contenido de agua.
----------	-----------	---

Aditivos:

Intragranular:

Almidón de maíz	20.917 mg	Pureza 21. Ajuste por valoración y contenido de agua del monohidrato de bosentan.
-----------------	-----------	---

Almidón pregelatinizado	7.500 mg	
-------------------------	----------	--

Glicolato sódico de almidón	2.500 mg	Tipo A
-----------------------------	----------	--------

Povidona	3.000 mg	K30
----------	----------	-----

Agua purificada	CS	Se evapora durante el proceso
-----------------	----	-------------------------------

Extragranular:

Glicolato sódico de almidón	1.000 mg	Tipo A
-----------------------------	----------	--------

Dibehenato de glicerol	1.000 mg	Compretol 888 ATO
------------------------	----------	-------------------

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

COF 051045

SIN TEXTO

P.



Estearato de magnesio	1.000 mg	
Recubrimiento		
Opadry amarillo	4.980 mg	21K520019, Composición: hipromelosa 3.012 mg (60.47%), dióxido de titanio 1.209 mg (24.21%), triacetina 0.498 mg (10%), talco 0.198 mg (4%), estearato de calcio 0.050 mg (1%), óxido de hierro amarillo 0.009 mg (0.16%), hipromelosa 0.006 mg (0.12%), óxido de hierro rojo 0.0012 mg (0.04%).
Agua purificada	CS	
Alcohol isopropílico	CS	

Vía de administración: Oral

Observaciones al Registro:

- Deberán confirmar el plazo de caducidad tentativo con estudios de estabilidad a largo plazo, conforme al a la NOM-073-SSA1-2015, Estabilidad de fármacos y medicamentos, así como de remedios herbolarios, previo a su prórroga.
- 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.
- El titular del presente Registro Sanitario deberá de mantener vigente el Certificado de Buenas Prácticas de Fabricación durante la vigencia del Registro Sanitario que se otorga en este acto.

Anexos: 47

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

JOSÉ ANTONIO SULCA VERA

Con fundamento en lo dispuesto por el artículo DECIMO 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 del 2010.

ANEXOS
DIVISION DE CONTRATOS

COF 051046

SIN TEXTO

P

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel: +52-55-5663 2577



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR AMPLIA
TABLETAS DE BOSENTAN

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

BOSAR

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

BOSENTAN

3. FORMA FARMACÉUTICA: TABLETA

4. FORMULACIÓN

Cada Tableta recubierta contiene:

Monohidrato de Bosentan equivale a 62.5 o 125 mg.
Bosentan

Excipiente cbp 1 tableta



5. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

BOSAR

está indicado para el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) OMS Grupo I, en pacientes con síntomas de clase funcional II a IV de la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio y reducir el empeoramiento clínico. Su eficacia ha sido demostrada en:

- HAP primaria (idiopática y familiar).
- HAP secundaria a esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa.
- HAP asociada a cortos circuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger.

BOSAR también está indicado para reducir el número de nuevas úlceras digitales (UD) en pacientes con esclerosis sistémica y alteración digital ulcerosa activa.

6. FARMACOCINÉTICA Y FARMACODINAMIA

Farmacodinamia:

Grupo farmacoterapéutico: Otros antihipertensivos, código ATC: C02KX01.

Mecanismo de Acción: Bosentan es un antagonista dual del receptor de endotelina (ARE) con afinidad por ambos receptores la endotelina A y B (ETA y ETB). Bosentan disminuye la resistencia vascular pulmonar y sistémica, resultando en el incremento del gasto cardíaco sin incrementar la frecuencia cardíaca.

La neurohormona endotelina-1 (ET-1) es uno de los vasoconstrictores más potentes conocidos y puede también inducir fibrosis, proliferación celular, hipertrofia cardíaca y remodelación, y es además pro inflamatorio. Estos efectos están mediados por la unión ET-1 a receptores ETA y ETB localizados en las células del músculo liso vascular y el endotelio. Las concentraciones de ET-1 en los tejidos y plasma se encuentran incrementadas en varios trastornos cardiovasculares y enfermedades del tejido conectivo, incluyendo la HAP, esclerodermia, insuficiencia cardíaca aguda y crónica, isquemia

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Ato. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México,
Tel.: +52 55 5663 2577



miocárdica, hipertensión sistémica, y aterosclerosis, lo que sugiere un papel patogénico de la ET-1 en estas enfermedades. En la HAP e insuficiencia cardíaca, en ausencia de un antagonista de los receptores de endotelina, elevadas concentraciones de ET-1 están estrechamente correlacionadas con la gravedad y el pronóstico de estas enfermedades.

Bosentan compete con la unión de ET-1 y otros péptidos ET a ambos receptores ETA y ETB con una afinidad ligeramente superior por los receptores ETA ($K_i = 4.1-43 \text{ nM}$) que por los receptores ETB ($K_i = 38 \text{ 730 nM}$). Bosentan antagoniza específicamente los receptores ET y no se une a otros receptores.

Eficacia:

Modelos animales: En modelos animales de hipertensión pulmonar, la administración oral crónica de Bosentan disminuye la resistencia vascular pulmonar y revierte la vasculatura pulmonar y la hipertrofia ventricular derecha. En un modelo animal de fibrosis pulmonar, Bosentan disminuye el depósito de colágeno en los pulmones.

Eficacia en pacientes adultos con HAP: Dos estudios aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, placebo-control han sido realizados en 32 (estudio AC-052-351) y 213 (estudio AC-052-352, BREATHE-1) pacientes adultos con clase funcional III-IV de la OMS para HAP (hipertensión pulmonar primaria o hipertensión pulmonar secundaria a esclerodermia). Después de 4 semanas de tratamiento con " BOSAR " 62.5 mg dos veces al día, la dosis de mantenimiento estudiada en estos ensayos clínicos fue de 125 mg dos veces al día en el AC-052-351, y 125 mg dos veces al día y 250 mg dos veces al día en el AC-052-352.

" BOSAR " se agregó al tratamiento actual de los pacientes, lo que podía incluir una combinación de anticoagulantes, vasodilatadores (por ejemplo, los antagonistas del calcio), diuréticos, oxígeno y digoxina, pero no epoprostenol. El control fue con placebo más la terapia actual.

El objetivo primario de valoración fue el cambio en distancia recorrida en 6 minutos a las 12 semanas para el primer estudio y 16 semanas para el segundo estudio. En ambos estudios, el tratamiento con " BOSAR " resultó en un aumento significativo en la capacidad de ejercicio. Los aumentos corregidos con placebo en la distancia recorrida respecto al valor basal fueron de 76 metros ($p = 0.02$, t-test) y 44 metros ($p = 0.0002$, prueba de Mann-Whitney U test) en la variable principal de cada estudio, respectivamente. Las diferencias entre los dos grupos de dosis, 125 mg dos veces al día y 250 mg dos veces al día, no fueron estadísticamente significativas, pero hubo una tendencia hacia la mejora de la capacidad de ejercicio en el grupo tratado con 250 mg dos veces al día.

La mejora en la distancia recorrida se observó a las 4 semanas de tratamiento, fue claramente evidente después de 8 semanas de tratamiento, y se mantuvo durante un máximo de 28 semanas de tratamiento doble ciego en un subconjunto de la población de pacientes.

En un análisis retrospectivo de respuesta basado en el cambio de distancia a pie, la clase funcional de la OMS, y la disnea de los 95 pacientes asignados al azar a " BOSAR " 125 mg dos veces al día en los estudios controlados con placebo, se encontró que en la semana 8, 66 pacientes habían mejorado, 22 se mantuvieron estables y 7 habían empeorado. De los 22 pacientes estables en la semana 8, 6 mejoraron en la semana 12/16 y 4 se deterioraron en comparación con el valor inicial. De los 7 pacientes que se deterioraron en la semana 8, 3 mejoraron en la semana 12/16 y 4 se deterioraron en comparación con el valor inicial.

Los parámetros hemodinámicos invasivos fueron evaluados solamente en el estudio AC-052-35. El tratamiento con " BOSAR " llevado a un aumento significativo en el índice cardíaco (IC) se asocia con una reducción significativa de la presión arterial pulmonar (PAP), resistencia vascular pulmonar (RVP), y la media de la presión de la aurícula derecha (PAD).

Una reducción en los síntomas de la HAP se observó en el tratamiento con " BOSAR " La

Sun Pharma de México S.A. de C.V.

Av. Insurgentes Sur No. 600,

Interior Mézzanine,

Cól. del Valle, Alc. Benito Juárez,

C.P. 03100, CDMX, México.

Tel.: +52 55 5663 2577



12 MAYO 2022

Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz



medición de la disnea durante la prueba de la marcha mostro una mejora en pacientes tratados con **BOSAR**. En el estudio AC-052-0352 (BREATHE-1), 92% de los 213 pacientes fueron clasificados en los valores basales como clase funcional III de la OMS y el 8% como clase IV. El tratamiento con **BOSAR** condujo a una mejora de la clase funcional de la OMS en el 42.4% de los pacientes (30.4% de aquellos tratados con placebo). El cambio general en la clase funcional de la OMS en ambos estudios fue significativamente superior entre los pacientes tratados con **BOSAR** en comparación con pacientes tratados con placebo. El tratamiento con **BOSAR** se asoció con una reducción significativa en la tasa de empeoramiento de la clínica en comparación con el placebo a las 28 semanas (10.7% vs. 37.1%, respectivamente, $p = 0.0015$).

Clase Funcional II (OMS): En un estudio aleatorizado, doble ciego, multicéntrico, controlado con placebo (AC-052-364 [EARLY por sus siglas en inglés]), 185 pacientes con HAP en clase funcional II de la OMS (valor basal medio en la caminata de 6 minutos de 435 metros) recibieron bosentan 62.5 dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 125 mg dos veces al día ($n = 93$) o placebo ($n = 92$) durante 6 meses. Los pacientes reclutados estuvieron con tratamiento previo de HAP ($n = 156$) o en una dosis estable de sildenafil ($n = 29$). Los criterios de valoración co-primarios fueron cambios porcentuales desde los valores basales en la resistencia vascular pulmonar (RVP) y el cambio desde los valores basales en la distancia de caminata de 6 minutos hasta el mes 6 comparado con placebo. La siguiente tabla muestra los principales análisis:

	RVP (dyn sec/cm ²)		Distancia en prueba de caminata de 6 minutos (m)	
	Placebo ($n = 88$)	Bosentan ($n = 80$)	Placebo ($n = 91$)	Bosentan ($n = 86$)
Valores basales (BL); media (DE)	802 (365)	851 (535)	431 (92)	443 (83)
Cambios desde los BL; media (DE)	128 (465)	-69 (475)	-8 (79)	11 (74)
Efecto del Tratamiento	-22.6%		19	
95% IC	-34-0		-4, 42	
Valor de P	< 0.0001		0.0758	

RVP= Resistencia vascular pulmonar; BL: Valores Basales; IC: Intervalo de confianza; DE: Desviación Estándar. El tiempo hasta el empeoramiento clínico (evaluado como la suma de la muerte, hospitalización por complicaciones de HAP o progresión sintomática de la HAP) fue evaluada como una variable secundaria. Hubo un retraso significativo en el tiempo para el empeoramiento clínico (visto por primera vez ante todo como la progresión de los síntomas de la HAP) con bosentan en comparación con placebo (cociente de riesgo 0.2, $p = 0.01$). Los resultados fueron consistentes en los estratos con o sin tratamiento con sildenafil en los valores basales.

HAP asociada con cardiopatías congénitas: En un estudio prospectivo, multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, placebo controlado (AC-052-405 [BREATHE-5]), los pacientes con HAP en clase funcional III de la OMS y fisiología de Eisenmenger asociados con cardiopatía congénita recibieron **BOSAR** 62.5 mg dos veces al día durante 4 semanas, luego 125 mg dos veces al día durante 12 semanas ($n = 37$) o placebo ($n = 17$). El objetivo principal era demostrar que **BOSAR** no empeora la hipoxemia. Después de 16 semanas, la saturación de oxígeno media fue mayor en el grupo de bosentan en un 1.0% (IC 95% -0.7% -2.8%) en comparación con el grupo placebo, mostrando que el bosentan no empeora la hipoxemia. La media de la resistencia vascular pulmonar se redujo significativamente en el grupo de bosentan (con mayor efecto se observó en el subgrupo de pacientes con cortocircuito intracardiaco bidireccional). Después de 16 semanas, la media corregida con placebo en el aumento de distancia en la prueba de caminata de 6 minutos fue de 53 metros ($p = 0.0079$), reflejando una mejora en la capacidad de ejercicio.

HAP asociada con HIV: Un estudio abierto, no comparativo (AC-052-362) se realizó en 18 pacientes con clase funcional III de la OMS de HAP asociada a infección con VIH. Los pacientes fueron tratados con

Sun Pharma de México S.A. de C.V.

Av. Insurgentes Sur No. 600,

Interior Mezzanina,

Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,

C.P. 03100, CDMX, México.

Tel.: +52 55 5663 2577



" BOSAR " 62.5 mg dos veces al día durante 4 semanas, seguido de 125 mg dos veces al día durante 12 semanas.

Después del tratamiento de 16 semanas, hubo mejoras significativas desde el inicio en la capacidad de ejercicio: El incremento en la media de la caminata en 6 minutos fue 91.4 metros desde 332.6 metros en promedio al valor inicial ($p < 0.001$). Ninguna conclusión formal se puede extraer en relación con los efectos de bosentan sobre la eficacia de los medicamentos antirretrovirales.

No existen estudios para demostrar los efectos beneficiosos del tratamiento de " BOSAR " en la supervivencia. Sin embargo, se registró el estado vital a largo plazo para los 235 pacientes que fueron tratados con bosentan en los dos estudios pivote controlados con placebo (AC-052-351 y AC-052-352) y/o sus dos extensiones abiertas no controladas. La duración media de exposición a bosentan fue de 1.9 años $\pm$ 0.7 años (mín: 0.1 años; máx: 3.3 años) y los pacientes fueron observados durante una media de 2.0 $\pm$ 0.6 años. La mayoría de los pacientes fueron diagnosticados con hipertensión pulmonar primaria (72%) y estuvieron en la clase funcional III de la OMS (84%). En esta población total, Kaplan-Meier estima que la supervivencia fue del 93% y 84%, 1 y 2 años después del inicio del tratamiento con bosentan respectivamente. Las estimaciones de supervivencia fueron menores en el subgrupo de pacientes con HAP secundaria a esclerosis sistémica. Las estimaciones pueden haber sido influenciadas por el inicio de tratamiento con epoprostenol en 43/235 pacientes.

Estudios en niños con HAP: Se realizó un estudio clínico en niños con HAP. " BOSAR " fue evaluado en un estudio abierto, no controlado con 19 pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar (AC-052-356, BREATHE-3: hipertensión pulmonar primaria en 10 pacientes e hipertensión arterial pulmonar relacionada con cardiopatía congénita en 9). Este estudio fue diseñado principalmente como un estudio farmacocinético. Los pacientes fueron divididos en 3 grupos de dosis de acuerdo con su peso corporal y recibieron tratamiento por 12 semanas. La mitad de los pacientes asignados a cada grupo se encontraba recibiendo epoprostenol IV, manteniendo una dosis constante para este grupo a lo largo del estudio. El rango de edad fue de 3-15 años. Los pacientes estuvieron en la clase funcional II ($n = 15$ pacientes, 79%) o III ($n = 4$ pacientes, 21%).

Los parámetros hemodinámicos fueron evaluados en 17 pacientes. El incremento medio desde los valores basales en el índice cardíaco fue de 0.5 l/min/m², la disminución media de la presión arterial pulmonar media fue de 8 mmHg, y la disminución media de la RVP fue de 389 dinas $\cdot$ SEC $\cdot$ cm⁻⁵. Estas mejoras hemodinámicas de los valores basales fueron similares, con o sin co-administración de epoprostenol. Los cambios en los parámetros de la prueba de esfuerzo en la semana 12 desde los valores basales fueron muy variables y ninguno fue significativo.

Combinación con epoprostenol: La combinación de " BOSAR " con epoprostenol ha sido investigada en dos estudios: AC-052-355 (BREATHE-2) y AC-052-356 (BREATHE-3). AC-052-355 fue un estudio multicéntrico, aleatorizado, doble ciego, de grupos paralelos de bosentan contra el placebo en 33 pacientes con HAP severa quienes estuvieron recibiendo terapia concomitante con epoprostenol AC-052-356 fue un estudio abierto, no controlado; 10 de los 19 pacientes pediátricos estuvieron en la terapia concomitante con bosentan y epoprostenol durante el estudio a la semana 12. El perfil de seguridad de la combinación de la que se espera con cada componente y la terapia de combinación fue bien tolerada en niños y adultos. El beneficio clínico de la combinación no ha sido demostrado.

Esclerosis sistémica con enfermedad de úlcera digital: Dos estudios aleatorizados, doble ciego, multicéntricos, placebo-controlado han sido conducidos en 122 (estudio AC-052-401 [RAPIDS-1]) y 190 (estudio AC-052-331 [RAPIDS-2]) pacientes adultos con esclerosis sistémica y enfermedad por úlcera digital, (o bien las úlceras digitales en curso o antecedentes de úlceras digitales en el año anterior). En el estudio AC-052-331, los pacientes tuvieron que haber tenido al menos una úlcera digital de reciente inicio, y a través de los dos estudios el 85% de los pacientes tenían afectación digital ulcerosa activa al inicio del estudio. Después de 4 semanas de bosentan 62.5 mg dos veces al día, la dosis de mantenimiento estudiada en ambos fue de 125 mg dos veces al día. La duración de la terapia doble ciego fue de 16 semanas en el estudio RAPIDS-1, y 24 semanas en el estudio RAPIDS-2. Los tratamientos de fondo para la esclerosis

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5603 2577



sistémica y úlceras digitales fueron permitidos si permanecían constante por al menos 1 mes antes del inicio del tratamiento y durante el periodo de estudio a doble ciego.

El número de nuevas úlceras digitales desde el inicio del estudio hasta el final fueron puntos finales primarios en ambos estudios. El tratamiento con "BOSAR" resultó en un menor número de nuevas úlceras digitales para la duración del tratamiento, en comparación con el placebo. En el estudio RAPIDS-1, durante 16 semanas de terapia doble ciego, los pacientes en el grupo de bosentan desarrollaron una media de 1.4 de nuevas úlceras digitales vs 2.7 de nuevas úlceras digitales en el grupo placebo ($p = 0.0042$). En el estudio RAPIDS-2, durante 24 semanas de terapia doble ciego, las cifras correspondientes fueron de 1.9 vs 2.7 de nuevas úlceras digitales, respectivamente ($p = 0.0351$). En ambos estudios, los pacientes con bosentan eran menos propensos a desarrollar nuevas múltiples úlceras digitales durante el estudio y tomó más tiempo para desarrollar cada una de las sucesivas úlceras digitales nuevas que en aquellos que recibieron placebo. El efecto de bosentan sobre la reducción del número de nuevas úlceras digitales fue más pronunciado en pacientes con múltiples úlceras digitales.

No hubo efecto de "BOSAR" en el tiempo a la curación de las úlceras digitales observado en ninguno de los estudios.

Propiedades Farmacocinéticas: La farmacocinética de "BOSAR" ha sido documentada sobre todo en sujetos sanos. Datos limitados en pacientes indican que la exposición a bosentan en pacientes adultos con HAP es aproximadamente dos veces mayor que en sujetos adultos sanos.

En sujetos sanos, "BOSAR" muestra una farmacocinética dosis y tiempo dependiente. El aclaramiento y el volumen de distribución disminuyen con dosis intravenosas crecientes y aumentan con el tiempo. Tras la administración oral, la exposición sistémica es proporcional a la dosis hasta 500 mg. A altas dosis orales, la C_{max} y AUC aumentan menos que proporcionalmente con la dosis.

Absorción: En sujetos sanos, la biodisponibilidad absoluta de "BOSAR" es aproximadamente del 50% y no se ve afectada por los alimentos. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan en 3-5 horas.

Distribución: "BOSAR" se une fuertemente ($> 98\%$) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina. Bosentan no penetra en los eritrocitos. Un volumen de distribución (V_{ss}) de alrededor de 18 litros fue determinado después una dosis intravenosa de 250 mg.

Biotransformación y eliminación: Después de una dosis intravenosa única de 250 mg, el aclaramiento fue de 8.2 l/h. La vida media de eliminación terminal ($t_{1/2}$) es de 5.4 horas.

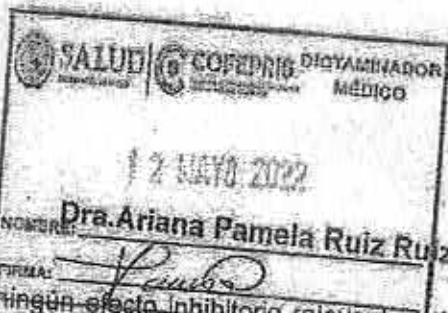
Tras su administración repetida, las concentraciones plasmáticas de bosentan disminuyen gradualmente al 50-65% de las observadas después de una dosis única de la administración. Esta disminución se debe probablemente a la autoinducción del metabolismo de las enzimas hepáticas. Condiciones de estado estacionario son alcanzadas en 3-5 días.

Bosentan es eliminado por excreción biliar después del metabolismo en el hígado por las isoenzimas CYP, CYP2C9 y CYP3A4. Menos de 3% de una dosis administrada por vía oral se recupera en la orina.

"BOSAR" forma tres metabolitos, de los cuales sólo uno es farmacológicamente activo. Este metabolito principalmente se excreta sin cambios a través de la bilis. En pacientes adultos, la exposición al metabolito activo es mayor que en sujetos sanos. En pacientes con evidencia de colestasis, la exposición al metabolito activo puede estar aumentada.

"BOSAR" es un inductor de CYP3A4 y CYP2C9 y posiblemente también del CYP2C19 y β -glicoproteína. *In vitro*, el bosentan inhibe la bomba exportadora de sales biliares en cultivos de hepatocitos.

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Ato. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel: +52 55 5663 2577



Los datos *in vitro* han demostrado que bosentan no tuvo ningún efecto inhibitorio relevante sobre las isoenzimas CYP analizadas (CYP1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2D6, 2E1, 3A4). En consecuencia, no se espera que bosentan aumente las concentraciones en plasma de los medicamentos metabolizados por estas isoenzimas.

Farmacocinética en poblaciones especiales: Con base en el intervalo estudiado para cada variable, no se espera que la farmacocinética de bosentan se vea influenciada por el sexo, el peso corporal, la raza o la edad en la población adulta a cualquier medida pertinente.

Niños: La farmacocinética de dosis orales únicas y múltiples de la formulación en comprimidos recubiertos con película de bosentan fueron estudiados en pacientes pediátricos con hipertensión arterial pulmonar que fueron tratados sobre la base del peso corporal. El área bajo la curva (ABC) promedio (CV%) de los valores de bosentan en los pacientes pediátricos tratados con 31.25, 62.5 o 125 mg dos veces al día fueron de 3,496 (49), 5,428 (79), y 6,124 (27) ng·h/mL, respectivamente, y fueron menores que el valor de 8,149 (47) ng·h/mL observado en los pacientes adultos con HAP recibiendo 125 mg dos veces al día. En el estado estacionario, la exposición sistémica en pacientes pediátricos con peso de 10-20 kg, 20-40 kg, y > 40 kg fueron de 43%, 67% y 75%, respectivamente, de la exposición sistémica de adultos.

En el estudio FUTURE 1, no se observó proporcionalidad de la dosis. Las concentraciones plasmáticas de Bosentan en estado estacionario fueron similares a las dosis orales de 2 y 4 mg/kg. El ABC fue 3577 ng·h/mL para 2 mg/kg dos veces al día y 3371 ng·h/mL para 4 mg/kg dos veces al día. El promedio de exposición a bosentan en estos pacientes pediátricos fue aproximadamente de la mitad de la exposición de los pacientes adultos a la dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día pero mostró un fuerte traslape con la exposición en adultos.

En el estudio FUTURE 3, la exposición a bosentan en pacientes tratados con 2 mg/kg dos veces al día fue comparable a lo encontrado en el estudio FUTURE 1. La dosis diaria de exposición fue de 8535 ng·h/mL (ABC fue de 4268 ng·h/mL). La exposición a bosentan fue similar en niños menores a 2 años de edad. La dosis de 2 mg/kg tres veces al día no incrementó la exposición (exposición diaria de 7275 ng·h/mL).

Basado en los hallazgos de los estudios BREATHE-3 y FUTURE 1, parece que la exposición a bosentan alcanza su meseta a dosis menores en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos y, dosis mayores a 2 mg/kg dos veces al día no resultó en una exposición mayor de Bosentan en pacientes pediátricos.

En el estudio FUTURE 4, en el cual se administró Bosentan a dosis de 2 mg/kg, las concentraciones plasmáticas se incrementaron lenta y continuamente durante el intervalo de la primera dosis, dando como resultado una baja exposición (ABC-0-12 en sangre: 164 ng·h/mL). En estado estacionario, el ABC en sangre fue de 6,165 ng·h/mL, lo cual es similar a la exposición observada en los pacientes adultos con HAP recibiendo 125 mg dos veces al día y tomando en consideración el ratio sangre/distribución plasmática de 0.6.

Las consecuencias de estos hallazgos con respecto a la hepatotoxicidad son desconocidos. El sexo y/o el uso concomitante de epoprostenol por vía intravenosa no tuvieron ningún efecto significativo sobre la farmacocinética de bosentan.

Insuficiencia Hepática: En pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) no han sido observados cambios relevantes en la farmacocinética. Las AUC en estado estacionario de bosentan fue 9% mayor y el AUC del metabolito activo Ro, 48-5033, fue 33% mayor en los pacientes con insuficiencia hepática leve que en sujetos sanos. En pacientes con función hepática moderada (valor Child-Pugh clase B) y la hipertensión arterial pulmonar asociada con la hipertensión portal, el AUC en estado estacionario de bosentan fue de 4.7 veces mayor y la AUC del metabolito activo Ro, 48-5033, fue de 12.4 veces mayor que en pacientes con hipertensión arterial pulmonar y la función hepática normal. La farmacocinética de bosentan no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática Child-Pugh clase C. Bosentan en general, debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada a grave, es decir, Child-Pugh clase B o C.

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
 Av. Insurgentes Sur No. 600,
 Interior Mezzanine,
 Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
 C.P. 03100, CDMX, México.
 Tel.: +52 55 5663 2577



Insuficiencia Renal: En pacientes con insuficiencia renal grave (aclaramiento de creatinina 15-30 ml/min), las concentraciones plasmáticas de bosentan disminuyeron en aproximadamente un 10%. Las concentraciones plasmáticas de los metabolitos de bosentan aumentaron alrededor de 2 veces en estos pacientes en comparación con sujetos con función renal normal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No hay experiencia clínica específica en pacientes sometidos a diálisis. Basándose en las propiedades fisicoquímicas y el alto grado de unión a proteínas, bosentan no se espera que sea retirado de la circulación por diálisis en ningún grado significativo.

7. CONTRAINDICACIONES:

(Child-Pugh clase B o C)

- Uso con glibenclamida. Insuficiencia hepática de moderada a severa. *Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3 veces el límite superior normal (LSN). *Lactancia.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Uso concomitante de ciclosporina A.
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos confiables.

8. PRECAUCIONES GENERALES:

No ha sido demostrado que " BOSAR " tenga un efecto benéfico sobre la curación de las úlceras digitales existentes.

Pacientes con deterioro hepático previo. Disminución del conteo de espermias en el hombre.

Función hepática: El aumento de las transaminasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (AST y/o ALT), asociada con " BOSAR ", son dosis dependientes. Por lo general ocurren cambios en las enzimas hepáticas en las primeras 26 semanas de tratamiento, pero también puede ocurrir al final de tratamiento (ver Reacciones secundarias y adversas). Puede aumentar el riesgo de disfunción hepática cuando los medicamentos que son inhibidores de la bomba de exportación de sales biliares, por ejemplo, rifampicina, glibenclamida y ciclosporina A (ver Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas y de otro género), se co-administran con bosentan, pero los datos disponibles son limitados.

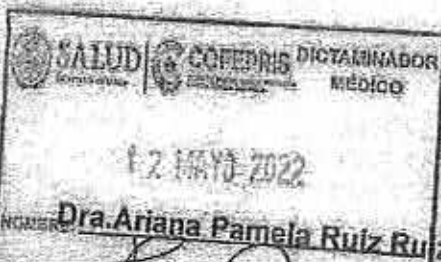
Recomendaciones en caso de elevaciones de ALT/AST

Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales durante el tratamiento con Bosentan. Además, los valores de las aminotransferasas deben determinarse 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis.

Valores de AST /ALT	Tratamiento y Recomendaciones de Monitoreo
> 3 y ≤ 5 x LSN	Confirmar mediante otra prueba de función hepática; en caso de confirmarse, debe ser tomada una decisión de forma individual para continuar con bosentan, posiblemente, a una dosis reducida, o detener la administración de bosentan (ver Dosis y vía de administración). Continuar monitoreando los niveles de aminotransferasas al menos cada 2 semanas. Si los niveles de aminotransferasas vuelven a los valores previos al tratamiento considerar continuar o reintroducir bosentan de acuerdo con las condiciones que se describen a continuación.
> 5 y ≤ 8 x LSN	Confirmar mediante otra prueba de función hepática, si se confirma, interrumpir el tratamiento y seguimiento de los niveles de aminotransferasas al menos cada 2 semanas. Si los niveles de aminotransferasas vuelven a los valores previos al tratamiento considerar la re-introducción de bosentan de acuerdo con las

Sun Pharma de México S.A. de C.V.

Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanina,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
D.F. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52-55 5663 2577



condiciones que se describen a continuación.	
> 8 x LSN	El tratamiento debe ser suspendido y la reintroducción de " " no debe considerarse.
En el caso de los síntomas clínicos asociados a lesión hepática , es decir, náuseas, vómito, fiebre, dolor abdominal, ictericia, fatiga o aletargamiento inusual, síndrome gripal (artralgia, mialgia, fiebre), el tratamiento debe interrumpirse y la reintroducción de " " no debe ser considerada.	
Reintroducción del tratamiento	
La reintroducción del tratamiento con bosentan sólo debe ser considerada si los beneficios potenciales del tratamiento con bosentan sobrepasan los riesgos potenciales y cuando los niveles hepáticos de aminotransferasa se encuentran dentro de los valores pretratamiento. Se recomienda el consejo de un hepatólogo. La reintroducción debe seguir los lineamientos detallados en Dosis y vía de administración. Los niveles de aminotransferasa tienen que comprobarse dentro de 3 días después de la reintroducción, y con frecuencia a partir de entonces de acuerdo a criterio médico, antes de regresar a una monitorización regular.	

LSN = Límite superior al normal.

Concentración de Hemoglobina: El tratamiento con " BOSAR " se ha asociado con la disminución de la concentración de hemoglobina dosis dependiente. En los estudios placebo-controlados, la relación de bosentan en la disminución de la concentración de hemoglobina no fue progresiva, y se estabilizó después de las primeras 4-12 semanas de tratamiento. Es recomendable que la concentración de hemoglobina sea revisada 1 y 3 meses después y trimestral a partir de entonces. Si ocurre un descenso clínicamente significativo en la concentración de hemoglobina, debe llevarse a cabo la evaluación e investigación para determinar la causa y la necesidad de un tratamiento específico.

Uso en mujeres en edad fértil: El tratamiento con " BOSAR " no debe ser iniciado en mujeres en edad fértil a menos que practiquen un método anticonceptivo eficaz y el resultado de la prueba de embarazo previa a iniciar el tratamiento sea negativo.

Antes de iniciar el tratamiento con " BOSAR " en mujeres en edad fértil, debe revisarse la ausencia de embarazo, proporcionar asesoría adecuada sobre los métodos anticonceptivos confiables e iniciar el empleo de un método anticonceptivo fiable. Los pacientes y los médicos prescriptores deben ser conscientes de que, debido a las interacciones farmacocinéticas, bosentan puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (orales, incluyendo las formas inyectables, transdérmicas e implantables) como único método anticonceptivo, sino que debe utilizar un método adicional o un método alternativo fiable de anticoncepción. Si hay alguna duda sobre qué consejo se le debe dar a cada paciente, se recomienda la consulta con un ginecólogo.

Debido al posible fallo por anticoncepción hormonal durante el tratamiento con bosentan y también teniendo en cuenta el riesgo de que la hipertensión pulmonar puede deteriorarse severamente con el embarazo, se recomiendan pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con bosentan para permitir la detección temprana del embarazo.

Enfermedad pulmonar veno-oclusiva: Si se producen signos de edema pulmonar cuando es administrado " BOSAR " en pacientes con HAP, debe ser considerada la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva.

Retención de líquidos: El edema periférico es una consecuencia clínica conocida de la hipertensión arterial pulmonar y del empeoramiento de la HAP y también es un efecto conocido de otros antagonistas de los receptores de la endotelina. En los 20 estudios clínicos placebo-controlados en las indicaciones incluidas de HAP y úlceras digitales, fueron reportados edema o retención de líquidos en el 13.2% de los pacientes con bosentan y el 10.9% de los pacientes tratados con placebo.

Además, ha habido numerosos informes post-comercialización de retención de líquidos en pacientes con hipertensión

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5663 2577



pulmonar que ocurre en cuestión de semanas después de comenzar bosentan. Los pacientes requirieron la intervención con un diurético, manejo de líquidos, u hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardíaca.

Si se desarrolla retención de fluido clínicamente relevante, con o sin aumento de peso asociado, debe llevarse a cabo una mayor evaluación para determinar la causa, como bosentan o bajo insuficiencia cardíaca subyacente, y la posible necesidad de tratamiento o interrupción del tratamiento con bosentan.

Hipertensión arterial pulmonar asociada con la infección por el VIH: Existe una experiencia clínica limitada con el uso de "BOSAR" en pacientes con HAP asociados con infección por VIH, tratados con medicamentos antirretrovirales. Un estudio de interacción entre bosentan y lopinavir+ritonavir en sujetos sanos, mostró un incremento en las concentraciones plasmáticas de bosentan, con un nivel máximo durante los primeros 4 días de tratamiento. Cuando el tratamiento con "BOSAR" es iniciado en pacientes que requieren dosificación con inhibidores de la proteasa de ritonavir-reforzado, la tolerabilidad de los pacientes para "BOSAR" debería ser monitoreada de cerca, con especial atención en el principio de la fase inicial para el riesgo de hipotensión y pruebas de función hepática. No pueden ser excluidos el incremento en el riesgo a largo plazo de la toxicidad hepática y eventos adversos hematológicos cuando bosentan es usado en combinación con productos médicos antirretrovirales. Debido a la posibilidad de interacciones relacionadas con el efecto inductor de bosentan sobre el citocromo P450 (CYP) (ver Interacciones medicamentosas y de otro género), que podrían afectar la eficacia de la terapia antirretroviral, estos pacientes también deben ser monitorizados cuidadosamente en relación con la infección del VIH.

Uso concomitante con otros medicamentos:

Glibenclámda: "BOSAR" no debe ser usado de manera concomitante con glibenclámda, debido al incremento en el riesgo de elevación de las aminotransferasas. Un medicamento hipoglucemiante alternativo deberá ser usado en pacientes en quienes este tipo de tratamiento esté indicado.

Fluconazol: No es recomendable el uso concomitante de "BOSAR" con fluconazol. Aunque no se ha estudiado, esta combinación puede dar lugar a grandes incrementos en las concentraciones plasmáticas de bosentan.

Rifampicina: No es recomendada la co-administración de "BOSAR" con rifampicina.

La administración concomitante de un inhibidor de CYP3A4 y un inhibidor de CYP2C9 con bosentan debe evitarse.

9. RESTRICCIONES DE USO DURANTE EL EMBARAZO Y LA LACTANCIA:

Embarazo: Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (teratogenicidad, embriotoxicidad).

No existen datos confiables sobre el uso de "BOSAR" en mujeres embarazadas. El riesgo potencial en humanos es aún desconocido. Bosentan está contraindicado en el embarazo.

Uso durante la lactancia: Se desconoce si "BOSAR" se excreta en la leche materna humana. La lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con bosentan.

Uso en mujeres en edad fértil: Antes de iniciar el tratamiento con "BOSAR" en mujeres en edad fértil, debe revisarse la ausencia de embarazo, proporcionar asesoría adecuada sobre los métodos anticonceptivos confiables e iniciar el empleo de un método anticonceptivo fiable. Los pacientes y los médicos prescriptores deben ser conscientes de que, debido a las interacciones farmacocinéticas, bosentan puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (orales, incluyendo las formas inyectables, transdérmicas e implantables) como único

Sun Pharma de México S.A. de C.V.

Av. Insurgentes Sur No. 600,

Interior Mezzanine,

Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,

C.P. 03100, CDMX, México,

Tel.: +52 55 5663 2577



método anticonceptivo, sino que debe utilizar un método adicional o un método alternativo fiable de anticoncepción. Si hay alguna duda sobre qué consejo se le debe dar a cada paciente, se recomienda la consulta con un ginecólogo.

Debido al posible fallo por anticoncepción hormonal durante el tratamiento con bosentan y también teniendo en cuenta el riesgo de que la hipertensión pulmonar puede deteriorarse severamente con el embarazo, se recomiendan pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con bosentan para permitir la detección temprana del embarazo.

Fertilidad: No es posible excluir el que bosentan puede tener un efecto negativo en la espermatogénesis. En niños varones, un impacto a largo plazo en la fertilidad posterior al tratamiento con bosentan no puede ser excluido.

10. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

En 20 estudios placebo-controlados, llevados a cabo en una variedad de indicaciones terapéuticas, un total de 2486 pacientes fueron tratados con _____ a dosis diaria que van desde 100 mg a 2000 mg y 1838 pacientes fueron tratados con placebo. La duración media del tratamiento fue de 45 semanas. Las reacciones adversas del fármaco más comúnmente reportadas (ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes con bosentan y con una frecuencia de al menos un 0.5% más que en el grupo placebo) fueron dolor de cabeza (11.5% vs 9.8%), edema/retención de líquidos (13.2% vs 10.9%), alteración en las pruebas de función hepática (10.9% vs 4.6%) y anemia/descenso de la hemoglobina (9.9% vs 4.9%).

El tratamiento con _____ se ha asociado a elevaciones dosis-dependientes de las aminotransferasas hepáticas y _____ disminución en la concentración de hemoglobina.

Las reacciones adversas o efectos indeseables en los 20 estudios placebo-controlados con _____ se clasifican de acuerdo a las frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$). Los informes de experiencia post-comercialización se incluyen en cursiva, con las categorías de frecuencia basados en las tasas de eventos adversos de informes sobre bosentan en los 20 estudios con placebo-controlados.

Las categorías de frecuencia no tienen en cuenta otros factores, incluyendo la variación en la duración del estudio, las condiciones pre-existentes y características basales del paciente. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las reacciones adversas entre el conjunto de datos en general y de las indicaciones aprobadas.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la Sangre y sistema linfático	Común	Anemia, disminución de la hemoglobina.
	Desconocido ¹	Anemia o disminución de la hemoglobina con necesidad de transfusión de glóbulos rojos.
	Poco Común	Trombocitopenia. Neutropenia, leucopenia.
Trastornos del Sistema Inmune	Común	Reacciones por hipersensibilidad (incluyendo dermatitis, prurito y erupción). ²
	Raro	Anafilaxia y/o angioedema.
Trastornos del sistema Nervioso	Muy Común	Cefalea. ³
Trastornos Cardíacos	Común	Síncope. ⁴
	Común	Palpitaciones. ⁴
Trastornos Vasculares	Común	Rubor. Hipotensión. ⁴
Trastornos Respiratorios, torácicos y	Común	Congestión nasal.

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
 Av. Insurgentes Sur No. 600,
 Interior Mezzanine,
 Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
 C.P. 03100, CDMX, México.
 Tel.: +52 55 5863 2577



mediastinales		
Trastornos Gastrointestinales	Común	Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, Diarrea.
	Muy Común	Alteración en las pruebas de función hepática.
Trastornos Hepatobiliares	Poco Común	Elevación de las aminotransferasas asociadas con hepatitis y/o ictericia.
	Raro	Cirrosis hepática, insuficiencia hepática.
Trastornos de la Piel y Tejido subcutáneo	Común	Eritema.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Muy Común	Edema, retención de líquidos. ⁶

- ¹ La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.
² Las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 9,9% de los pacientes con bosentan y el 9,1% de los pacientes con placebo.
³ Dolor de cabeza fue reportado en el 11.5% de los pacientes con bosentan y el 9.8% de los pacientes tratados con placebo.
⁴ Este tipo de reacciones también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente.
⁵ El edema o retención de líquidos se reportó en el 13.2% de los pacientes con bosentan y el 10.9% de los pacientes tratados con placebo.
 En el periodo post-comercialización casos raros de cirrosis hepática inexplicable se registraron después de la terapia prolongada con bosentan en pacientes con múltiples comorbilidades y las terapias con medicamentos. También ha habido informes poco frecuentes de insuficiencia hepática.

Estudio no controlado en pacientes pediátricos: El perfil de seguridad en un estudio pediátrico realizado con la tableta (n = 19, edad promedio 10 años [rango 3-15 años], de etiqueta abierta bosentan 2 mg/kg dos veces al día; duración del tratamiento 12 semanas) fue similar al observado en los estudios pivótales en pacientes adultos con HAP. En este estudio, el evento adverso más frecuente fue rubor (21%), cefalea y alteración en las pruebas de función hepática (16% cada uno).

El perfil de seguridad en la población pediátrica basado en el análisis tabulado (100 pacientes tratados con bosentan tableta dispersable) fue similar a la observada en los estudios pivótales en pacientes adultos con HAP. El evento adverso más frecuente fue infección del tracto respiratorio superior (25%), hipertensión arterial pulmonar (20%), nasofaringitis (17%), pirexia (15%), vómito (13%), bronquitis (10%), dolor abdominal (10%) y diarrea (10%). No hubo diferencia significativa en las frecuencias de eventos adversos entre los pacientes por arriba y menores a 2 años. Los eventos adversos, alteraciones hepáticas y anemia/disminución en la hemoglobina ocurrieron en 9% y 5% de los pacientes respectivamente.

En un estudio aleatorio, placebo-controlado realizado en pacientes con Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido, un total de 13 neonatos fueron tratados con bosentan tabletas dispersables en una dosis de 2 mg/kg dos veces al día (8 pacientes recibieron placebo). Los eventos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con bosentan y con placebo fueron respectivamente: anemia o disminución en la hemoglobina (7 de 13 pacientes o 54%, y 2 de 8 pacientes o 25%), edema generalizado (3 de 13 pacientes o 23% y, 0 de 8 pacientes o 0%) y vómito (2 de 13 pacientes o 15% y, 0 de 8 pacientes o 0%).

11. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

ANEXOS
 DIVISIÓN DE CONTRATOS

"Bosar" es metabolizado por las isoenzimas CYP, CYP2C9 y CYP3A4. La inhibición de la CYP3A4 aumenta la concentración plasmática de bosentan (ver ketoconazol más adelante). La influencia de los inhibidores del CYP2C9 sobre la concentración de bosentan no se ha estudiado. La combinación debe usarse con precaución. La administración concomitante con fluconazol, que inhibe principalmente el CYP2C9, pero en cierta medida también el CYP3A4, podría dar lugar a grandes incrementos en las concentraciones plasmáticas de bosentan. La combinación no está recomendada. Por la misma razón, la administración concomitante de inhibidores potentes de

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 800,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 09100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5663 2577



CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol o ritonavir) y un inhibidor de CYP2C9 (tal como el voriconazol) con BOSAR no se recomienda.

BOSAR es un inductor de CYP2C9 y CYP3A4. Los datos *in vitro* también sugieren una inducción del CYP2C19. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por estas isoenzimas puede disminuir cuando bosentan se administra conjuntamente. La posibilidad de que se altere la eficacia de los fármacos metabolizados por estas vías debe ser considerada. Puede ser necesario ajustar la dosis de estos productos ajustados después de la iniciación, o la interrupción del tratamiento concomitante con bosentan.

Ciclosporina A: La administración conjunta de BOSAR y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) está contraindicada. Cuando bosentan 500 mg dos veces al día se co-administra con ciclosporina A, las concentraciones mínimas iniciales de bosentan fueron aproximadamente 30 veces más altas que las medidas después de bosentan solo. En el estado estacionario, las concentraciones de bosentan en plasma fueron de 3 a 4 veces mayor que con bosentan solo. El mecanismo de esta interacción es la inhibición más probable de transporte de proteínas mediada por la captación de bosentan en los hepatocitos de la ciclosporina. Las concentraciones sanguíneas de ciclosporina A redujo (un sustrato de CYP3A4) en aproximadamente un 50%.

Tacrolimus, sirolimus: La administración de tacrolimus o sirolimus y BOSAR no se ha estudiado en el hombre, pero puede dar lugar a concentraciones plasmáticas de bosentan en analogía con la administración concomitante con ciclosporina A. Simultáneamente BOSAR puede reducir las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y sirolimus. Por lo tanto, el uso concomitante de BOSAR y el tacrolimus o sirolimus, no es aconsejable. Los pacientes que necesitan de la combinación deben ser estrechamente monitorizados para detectar eventos adversos relacionados con bosentan y para las concentraciones de tacrolimus y sirolimus en sangre.

Glibenclámda: La administración simultánea de BOSAR 125 mg dos veces al día durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de glibenclámda (un sustrato del CYP3A4) en un 40%, con una posible disminución significativa de su efecto hipoglucémico. Las concentraciones plasmáticas de bosentan también disminuyeron en un 29%. Además, una mayor incidencia de elevación de las aminotransferasas se observó en pacientes que reciben terapia concomitante. Tanto la glibenclámda como el bosentan inhiben la bomba exportadora de sales biliares, lo que podría explicar las aminotransferasas. Esta combinación no debe ser utilizada (ver Precauciones generales). No hay datos de interacción fármaco-fármaco disponibles con otras sulfonilureas.

Anticonceptivos hormonales: La administración conjunta de BOSAR 125 mg dos veces al día durante 7 días con una sola dosis de un anticonceptivo oral que contiene 1 mg de noretisterona + etinilestradiol 35 mcg disminuyó el AUC de noretisterona y etinilestradiol en un 14% y 31%, respectivamente. La disminución en la exposición hasta el 56% y 66%, respectivamente, en los sujetos individuales. Por lo tanto, a base de hormonas, incluyendo los anticonceptivos sólo orales, formas inyectables o implantables, transdérmica, no se consideran como métodos anticonceptivos confiables.

Warfarina: La administración simultánea de BOSAR 500 mg dos veces al día durante 6 días a sujetos sanos, disminuye las concentraciones plasmáticas de S-warfarina (un sustrato de CYP2C9) y R-warfarina (un sustrato de CYP3A4) en un 29% y 38%, respectivamente. La experiencia clínica con la administración concomitante de bosentan con warfarina en pacientes con HAP no dio lugar a cambios clínicamente relevantes en el Ratio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) o la dosis de warfarina (valores basales *versus* finales de los estudios clínicos). Además, la frecuencia de los cambios en la dosis de warfarina durante los estudios debido a los cambios en el INR, o debido a eventos adversos fue similar entre los tratados con bosentan y placebo. No se requiere ajuste de dosis necesaria para la warfarina y los agentes anticoagulantes orales similares cuando bosentan se inicia, pero una intensificación del control del INR se recomienda, sobre todo durante el inicio con bosentan y el periodo de la titulación.

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5663 2577



Simvastatina: La administración de " BosaiR " 125 mg dos veces al día durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de simvastatina (un sustrato de CYP3A4) y su forma activa de ácido β -hidroxi en un 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de bosentan no se vieron afectadas por la administración concomitante de simvastatina. Debe ser considerado el seguimiento de los niveles de colesterol y el ajuste posterior de dosis.

Ketoconazol: La administración durante 6 días de " BosaiR " 62.5 mg dos veces al día con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, incrementa las concentraciones plasmáticas de bosentan aproximadamente 2 veces. No es necesario ajustar la dosis de bosentan. Aunque no se ha demostrado en estudios *in vivo*, son esperados aumentos similares en las concentraciones plasmáticas de bosentan con otros inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol). En presencia de un inhibidor de CYP3A4, los pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2C9 corren el riesgo de aumentos de las concentraciones de bosentan en plasma que puede ser de mayor magnitud.

Rifampicina: La administración en sujetos sanos durante 7 días de " BosaiR " 125 mg dos veces al día con rifampicina, un potente inductor de CYP2C9 y CYP3A4, redujo las concentraciones plasmáticas de bosentan en un 58%, y esta disminución alcanzó casi el 90% en un caso individual. Como resultado, se espera un efecto significativamente reducido de bosentan si se administra conjuntamente con rifampicina. Los datos sobre otros inductores del CYP3A4, por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan no existen, pero su administración concomitante se espera que conduzca a la reducción de la exposición sistémica a bosentan. No puede excluirse una reducción clínicamente significativa en la eficacia.

Epoprostenol: Datos limitados obtenidos de un estudio (AC-052-356 [BREATHE-3]) en el que 10 pacientes pediátricos recibieron la combinación de " BosaiR " y epoprostenol muestran que después de tanto la administración única y múltiple de la dosis, la C_{max} y el AUC de los valores de bosentan fueron similares en pacientes con o sin infusión continua de epoprostenol.

Sildenafil: La administración de " BosaiR " 125 mg dos veces al día (en estado estacionario), con sildenafil 80 mg tres veces al día (en estado de equilibrio) administrados de forma concomitante durante 6 días en sujetos sanos produjo una reducción del 63% en el ABC de sildenafil y 50% de incremento en el ABC de bosentan. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no se consideran clínicamente relevantes y ajustes de dosis no son necesarios.

La digoxina, nimodipina, y losartán: La co-administración por 7 días de " BosaiR " 500 mg dos veces al día con la digoxina disminuyó el ABC, C_{max} y C_{min} de digoxina en un 12%, 9% y 23%, respectivamente. El mecanismo de esta interacción puede ser la inducción de la P-glicoproteína. Esta interacción es poco probable que sea de relevancia clínica.

La administración concomitante de nimodipino o losartán no tiene efectos significativos en las concentraciones plasmáticas de bosentan.

Lopinavir + Ritonavir (y otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir): La administración concomitante de bosentan 125 mg dos veces al día y lopinavir + ritonavir 400 mg dos veces al día 100 durante 9.5 días en sujetos sanos dio lugar a primeras concentraciones plasmáticas de bosentan que fueron aproximadamente 4-8 veces mayores que los medidos después de la administración sola de bosentan. El día 9, las concentraciones plasmáticas de bosentan fueron aproximadamente 5 veces mayores que con bosentan administrado solo. La inhibición de la proteína mediadora de transporte interior de los hepatocitos por ritonavir y de la CYP3A4, reduciendo así el aclaramiento de bosentan, muy probablemente sea la causa de esta interacción. Cuando se administran de forma concomitante con lopinavir + ritonavir u otros inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir, la tolerabilidad del paciente para bosentan debe ser monitoreada.

Después de la co-administración de bosentan de 9.5 días, la exposición plasmática a lopinavir y ritonavir disminuyó de

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanina,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5663 2577



manera no significativa clínicamente (aproximadamente un 14% y 17%, respectivamente). Se recomienda el seguimiento adecuado de la terapia contra el VIH. Se esperan efectos similares que con otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir.

Otros antirretrovirales: No hay recomendaciones concretas que puedan ser hechas en relación con otros agentes antirretrovirales disponibles, debido a la falta de datos. Debido a la marcada hepatotoxicidad de la nevirapina, lo que podría aumentar la toxicidad hepática de bosentan, esta combinación no es recomendable.

12. ALTERACIONES EN LOS RESULTADOS DE PRUEBAS DE LABORATORIO:

Alteración en las Pruebas Hepáticas: En el programa clínico, las elevaciones en las aminotransferasas hepáticas dosis-dependientes generalmente ocurrieron con las primeras 26 semanas de tratamiento, usualmente desarrolladas de manera gradual, y eran en su mayoría asintomáticas. No está claro el mecanismo de estos efectos adversos. Esta elevación de las aminotransferasas pueden revertir espontáneamente mientras continúa el tratamiento con la dosis de mantenimiento de " " o después de la reducción de la dosis, pero la interrupción o el cese puede ser necesario.

En los 20 estudios integrados con placebo-controlado, las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas ≥ 3 veces el LSN (límite superior normal), fueron observadas en el 11.2% de los pacientes tratados con bosentan en comparación con el 2.4% de los pacientes tratados con placebo. Las elevaciones a $\geq 8 \times$ LSN fueron observadas en el 3.6% de los pacientes tratados con bosentan y el 0.4% de los pacientes tratados con placebo. El aumento de las transaminasas se asociaron con niveles elevados de bilirrubina ($\geq 2 \times$ LSN) sin evidencia de obstrucción biliar en un 0.2% (5 pacientes) en el bosentan y el 0.3% (6 pacientes) con placebo.

En el análisis conjunto de los cuatro estudios pediátricos en HAP, las elevaciones de aminotransferasas ≥ 3 veces el LSN se observó en el 2% de los pacientes.

En un estudio pequeño, aleatorio, placebo-controlado conducido en Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido, no se presentaron casos de elevación de aminotransferasas ≥ 3 veces el LSN durante el tratamiento, pero un caso de hepatitis se presentó 3 días posteriores a la terminación del tratamiento con bosentan.

Hemoglobina: En 20 estudios integrados placebo controlado en pacientes adultos, una disminución en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dL desde la basal fue reportado en 8% de los pacientes tratados con bosentan y 3.9% de los pacientes tratados con placebo.

En el análisis integrado de pacientes pediátricos con HAP, una disminución en la concentración de hemoglobina por debajo de 10 g/dL desde la basal fue reportado en 10% de los pacientes. No se presentaron disminuciones por debajo de los 8 g/dL.

En un estudio pequeño, aleatorio, placebo controlado conducido en pacientes con Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido, 6 de los 13 neonatos tratados con bosentan presentaron una disminución en la hemoglobina desde el rango de referencia en la basal hasta por debajo del límite inferior normal durante el tratamiento.

Trombocitopenia, neutropenia y leucopenia.

13. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones mostró un incremento en la incidencia combinada de adenomas y carcinomas hepatocelulares en los machos, pero no en las hembras, a exposiciones plasmáticas de 2 a 4 veces la alcanzada a la dosis terapéutica en seres humanos. En ratas, la administración oral de bosentan durante 2 años produjo

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5663 2577



un pequeño incremento, significativo en la incidencia combinada de adenomas de las células foliculares de tiroides y carcinomas en el sexo masculino, pero no en las mujeres, a exposiciones plasmáticas aproximadamente 9 a 14 veces la alcanzada en la dosis terapéutica en los seres humanos. Bosentan fue negativo en las pruebas de genotoxicidad. No hubo evidencia de un desequilibrio hormonal tiroideo leve inducido por bosentan en ratas. Sin embargo, no había evidencia de la función tiroidea que afecta bosentan (tiroxina, TSH) en seres humanos.

Es desconocido el efecto de bosentan sobre la función mitocondrial.

Bosentan ha demostrado ser teratogénico en ratas a exposiciones plasmáticas superiores a 1.5 veces la alcanzada a la dosis terapéutica en seres humanos. Los efectos teratogénicos, incluyendo malformaciones de la cabeza y la cara y de los grandes vasos, fueron dosis-dependientes. Las similitudes del patrón de malformaciones observadas con otros antagonistas de los receptores ET y en los ratones knock-out, indican un efecto de clase. Se deben tomar las precauciones apropiadas para las mujeres en edad fértil.

En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra, con exposiciones plasmáticas 21 y 43 veces, respectivamente, fueron observados el nivel esperado en la terapéutica en seres humanos, sin efectos sobre el recuento de espermatozoides, la motilidad y la viabilidad, o en la conducta de apareamiento o la fertilidad, ni hubo ningún efecto adverso sobre el desarrollo del embrión de preimplantación o en la implantación.

Un incremento discreto en la incidencia de atrofia tubular testicular se observó en ratas que recibieron bosentan oral a dosis tan bajas como 125 mg/kg/día (cerca de 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] y la dosis más baja probada) durante dos años y no a dosis tan altas como 1500 mg/kg/día (cerca de 50 veces la DMRH) durante 6 meses. En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, donde las ratas fueron tratadas desde el día 4 post parto y hasta la vida adulta, una disminución absoluta en el peso de los testículos y epidídimo, así como una reducción en el número de espermatozoides en el epidídimo fue observada posterior a la ablactación. El NOAEL fue de 23 veces (al día 21 post parto) y 2.3 veces (día 69 post parto) ante la exposición terapéutica humana respectivamente.

No se detectaron efectos en el desarrollo general, crecimiento, función sensitiva, cognitiva y reproductiva con 7 veces la exposición terapéutica en niños con HAP.

14. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: Oral.

Las tabletas se toman por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos. Las tabletas deben tragarse con agua.

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática y hereditaria), secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa e hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos.

Adultos: se recomiendan dosis de 62.5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día (dosis de mantenimiento).

Algunos pacientes que no responden adecuadamente a 125 mg dos veces al día de

"**BOSENTAN**" pueden mejorar ligeramente su capacidad de ejercicio cuando la dosis se incrementa a 250 mg dos veces al día y deberá realizarse una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio, tomando en consideración que la toxicidad hepática es dosis dependiente.

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

ANEXOS

DIVISIÓN DE CONTRATOS

Llegando a la gente. Transformando Vidas

Sun Pharma de México S.A. de C.V.

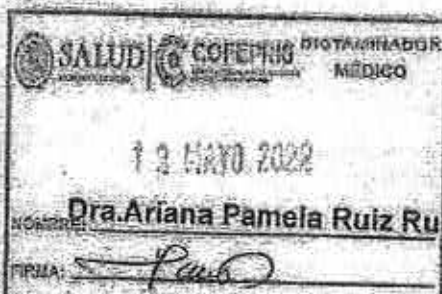
AV. Insurgentes Sur No. 600,

Interior Mezzanine,

Col. del Valle, Afo. Benito Juárez,

C.P. 03100, CDMX, México.

Tel.: +52 55 5663 2577



Interrupción del tratamiento: Existe una experiencia limitada con la interrupción brusca de "BOSAR". No se ha observado evidencia de síntomas de rebote agudo. Sin embargo, para evitar la posible aparición de deterioro clínico perjudicial debido a los efectos potenciales de un rebote, la reducción gradual de la dosis (reducir a la mitad la dosis de 3 a 7 días) debe ser considerada al mismo tiempo que se introduce una terapia alternativa.

Esclerosis sistémica con enfermedad de úlcera digital activa: El tratamiento con "BOSAR" debe iniciarse con una dosis de 62.5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces a la dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día. Debe reevaluarse la respuesta del paciente al tratamiento y la necesidad de continuar el tratamiento en forma regular. Debe realizarse una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio, tomando en consideración la toxicidad hepática de "BOSAR".

El valor de las aminotransferasas debe medirse 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis para evaluar el riesgo de daño hepático.

Valores ALAT/ASAT	Recomendaciones para el tratamiento y la monitorización
$> 3 \text{ y } \leq 5 \times \text{LNS}^*$	Confirmar mediante otro nuevo examen. De confirmarse estos valores, reducir la dosis diaria a 62.5 mg dos veces al día o suspender el tratamiento, monitorear los valores de las aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los niveles regresan a los valores previos al tratamiento, continuar o reiniciar el tratamiento con bosentan, según las condiciones descritas debajo de esta tabla.
$> 5 \text{ y } \leq 8 \times \text{LNS}^*$	Confirmar valores de ALAT/ASAT mediante nuevos exámenes. Si se confirma, interrumpir el tratamiento y monitorear los valores por lo menos cada 2 semanas. Una vez que los valores de ALAT/ASAT regresen a los niveles previos al tratamiento, valorar el riesgo-beneficio de reiniciar del tratamiento con bosentan, según las condiciones descritas debajo de esta tabla.
$> 8 \times \text{LNS}^*$	Deberá suspenderse el tratamiento y no se aconseja reiniciarlo nuevamente.

* Límite Normal Superior (LNS).

Si se decide reiniciar el tratamiento con "BOSAR", la dosis será de 62.5 mg BID, los valores de aminotransferasas se medirán cada tercer día y luego como se indica en la tabla anterior.

Recomendaciones en caso de elevaciones de la ALAT/ASAT: En caso de aparición de síntomas clínicos asociados de lesión hepática, es decir, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia, fatiga o aletargamiento inusual, síndrome gripal (artralgia, mialgia, fiebre), deberá suspenderse el tratamiento y no se considerará un nuevo reinicio de bosentan.

Reinicio del tratamiento: El reinicio del tratamiento con "BOSAR" sólo deberá considerarse si los posibles beneficios del tratamiento superan los riesgos potenciales y si los niveles de las aminotransferasas hepáticas están dentro de los valores previos al tratamiento. Se recomienda consultar a un hepatólogo.

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la esclerosis sistémica.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos: No hay datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

Pacientes con bajo peso corporal (<40 kg) y >12 años de edad: la dosis inicial y de mantenimiento es de 62.5 mg dos veces al día. Su empleo en niños menores de 18 años no ha sido investigado completamente.

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanina,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5663 2577



Dosificación en insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (es decir, de Child-Pugh clase A).

En general, "BOSAR" debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (es decir, Child-Pugh clase B y C).

Dosificación en insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes sometidos a diálisis.

Dosificación en pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

15. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

Se ha administrado "BOSAR" en una sola dosis de hasta 2400 mg en sujetos sanos y de hasta 2000 mg/día durante 2 meses en pacientes con una enfermedad diferente de la hipertensión pulmonar. El efecto adverso más frecuente fue la cefalea de leve a moderada intensidad.

La sobredosis masiva puede provocar una hipotensión marcada que requerirá soporte cardiovascular activo. En el periodo post-comercialización, se notificó una sobredosis de 10 000 mg de bosentan tomada por un paciente de sexo masculino adolescente. El tenía síntomas de náuseas, vómitos, hipotensión, mareos, sudoración y visión borrosa. Se recuperó completamente en un lapso de 24 horas con apoyo a la presión arterial.

Nota: Bosentan no se elimina por diálisis.

16. PRESENTACIONES:

Caja de cartón con frasco con 60 tabletas de 62.5 mg o 125 mg.
Caja con 60 tabletas de 62.5 mg o 125 mg.

17. RECOMENDACIONES SOBRE ALMACENAMIENTO:

Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco. Protéjase de la luz.

18. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.

Este medicamento debe ser utilizado bajo estricto control y vigilancia de médicos especialistas.

Su venta requiere receta médica.

Léase instructivo anexo

No se use en el embarazo y la lactancia.

No se deje al alcance de los niños.

No se administre en menores de 18 años.

No administrar a pacientes con enfermedad hepática.

El frasco contiene un desecante NO INGERIBLE, consérvese dentro del envase.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.



Sun Pharma de México S.A. de C.V.

Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Ato. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5663 2577



Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx;
FarmacovigilanciaMexico@sunpharma.com

Prohibida la venta fraccionada del producto.

19. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL LABORATORIO:

HECHO EN INDIA POR:

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED.

Industrial Area No.3, A.B. Road, Dewas, Madhya Pradesh 455001, India.

PARA:

SUN PHARMACÉUTICA DO BRASIL LTDA.

Rodovia GO 080 Km 02, Jardim Pompela, CEP 74690-170 Goiânia/GO, Brasil.

REPRESENTANTE LEGAL EN MEXICO:

SUN PHARMA DE MÉXICO S.A. DE C.V.

Av. Río Churubusco No. 658, Col. Sifón, Iztapalapa, C.P. 09400, Ciudad de México, México.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR

SUN PHARMA DE MEXICO, S.A. DE C.V.

Rancho 4 milpas KM. 1 Mod. 10 Carret. Tepotzotlán - La aurora

DMC Fase II, Secc. L, Ex Hacienda San Miguel,

C.P. 54716, Cuautitlán Izcalli, México, México.

20. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA:

Reg. No. _____ SSA IV.

*Marca Registrada



Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52-55 5633 2577



INFORMACIÓN PARA PRESCRIBIR REDUCIDA
TABLETAS DE BOSENTAN

1. DENOMINACIÓN DISTINTIVA

BO SAR

2. DENOMINACIÓN GENÉRICA

BOSENTAN

3. FORMA FARMACÉUTICA: TABLETA

4. FORMULACIÓN

Cada Tableta recubierta contiene:

Monohidrato de Bosentan equivale a 62.5 o 125 mg
Bosentan

Excipiente cbp 1 tableta

5. INDICACIONES TERAPÉUTICAS

" BO SAR " está indicado para el tratamiento de la Hipertensión Arterial Pulmonar (HAP) OMS Grupo I, en pacientes con síntomas de clase funcional II a IV de la OMS para mejorar la capacidad de ejercicio y reducir el empeoramiento clínico. Su eficacia ha sido demostrada en:

- HAP primaria (idiopática y familiar).
- HAP secundaria a esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa.
- HAP asociada a cortos circuitos sistémico-pulmonares congénitos y fisiología de Eisenmenger.

" BO SAR " también está indicado para reducir el número de nuevas úlceras digitales (UD) en pacientes con esclerosis sistémica y alteración digital ulcerosa activa.

6. CONTRAINDICACIONES:

(Child-Rugh clase B o C)

- Uso con glibenclamida. Insuficiencia hepática de moderada a severa. Valores basales de aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT), superiores a 3 veces el límite superior normal (LSN). • Lactancia.
- Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.
- Uso concomitante de ciclosporina A.
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos confiables.

7. PRECAUCIONES GENERALES:

No ha sido demostrado que " BO SAR " tenga un efecto benéfico sobre la curación de las úlceras digitales existentes.

ANEXOS
DIVISION DE CONTRATOS

Sun Pharma de México S.A. de C.V.

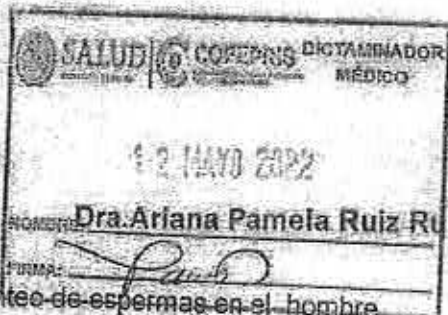
Av. Insurgentes Sur No. 600,

Interior Mezzanina,

Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,

C.P. 03100, CDMX, México.

Tel.: +52 55 5863 2577



Pacientes con deterioro hepático previo. Disminución del conteo de espermatozoides en el hombre.

Función hepática: El aumento de las transaminasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa y alanina aminotransferasa (AST y/o ALT), asociada con "BOSAR", son dosis dependientes. Por lo general ocurren cambios en las enzimas hepáticas en las primeras 26 semanas de tratamiento, pero también puede ocurrir al final de tratamiento (ver Reacciones secundarias y adversas). Puede aumentar el riesgo de disfunción hepática cuando los medicamentos que son inhibidores de la bomba de exportación de sales biliares, por ejemplo, rifampicina, glibenclámina y ciclosporina A (ver Contraindicaciones e Interacciones medicamentosas y de otro género), se co-administran con bosentan, pero los datos disponibles son limitados.

Recomendaciones en caso de elevaciones de ALT/AST

Los valores de las aminotransferasas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y a intervalos mensuales durante el tratamiento con Bosentan. Además, los valores de las aminotransferasas deben determinarse 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis.

Tratamiento y Recomendaciones de Monitoreo

Valores de AST /ALT	
$> 3 \text{ y } \leq 5 \times \text{LSN}$	Confirmar mediante otra prueba de función hepática; en caso de confirmarse, debe ser tomada una decisión de forma individual para continuar con bosentan, posiblemente, a una dosis reducida, o detener la administración de bosentan (ver Dosis y vía de administración). Continuar monitoreando los niveles de aminotransferasas al menos cada 2 semanas. Si los niveles de aminotransferasas vuelven a los valores previos al tratamiento considerar continuar o reintroducir bosentan de acuerdo con las condiciones que se describen a continuación.
$> 5 \text{ y } \leq 8 \times \text{LSN}$	Confirmar mediante otra prueba de función hepática, si se confirma, interrumpir el tratamiento y seguimiento de los niveles de aminotransferasas al menos cada 2 semanas. Si los niveles de aminotransferasas vuelven a los valores previos al tratamiento considerar la re-introducción de bosentan de acuerdo con las condiciones que se describen a continuación.
$> 8 \times \text{LSN}$	El tratamiento debe ser suspendido y la reintroducción de " " no debe considerarse.

En el caso de los síntomas clínicos asociados a lesión hepática, es decir, náuseas, vómito, fiebre, dolor abdominal, ictericia, fatiga o letargamiento inusual, síndrome gripal (artralgia, mialgia, fiebre), el tratamiento debe interrumpirse y la reintroducción de " " no debe ser considerada.

Reintroducción del tratamiento

La reintroducción del tratamiento con bosentan sólo debe ser considerada si los beneficios potenciales del tratamiento con bosentan sobrepasan los riesgos potenciales y cuando los niveles hepáticos de aminotransferasa se encuentran dentro de los valores pretratamiento. Se recomienda el consejo de un hepatólogo. La reintroducción debe seguir los lineamientos detallados en Dosis y vía de administración. Los niveles de aminotransferasa tienen que comprobarse dentro de 3 días después de la reintroducción, y con frecuencia a partir de entonces de acuerdo a criterio médico, antes de regresar a una monitorización regular.

LSN = Límite superior al normal.

Concentración de Hemoglobina: El tratamiento con "BOSAR" se ha asociado con la disminución de la concentración de hemoglobina dosis dependiente. En los estudios placebo-controlados, la relación de bosentan en la disminución de la concentración de hemoglobina no fue progresiva, y se estabilizó después de las primeras 4-12 semanas de tratamiento. Es recomendable que la concentración de hemoglobina sea revisada 1 y 3 meses después y trimestral a partir de entonces. Si ocurre un descenso clínicamente significativo en la concentración de hemoglobina, debe llevarse a cabo la evaluación e investigación para determinar la causa y la necesidad de un tratamiento específico.

Uso en mujeres en edad fértil: El tratamiento con "BOSAR" no debe ser iniciado en

Llegando a la gente. Transformando Vidas

Sun Pharma de México S.A. de C.V.

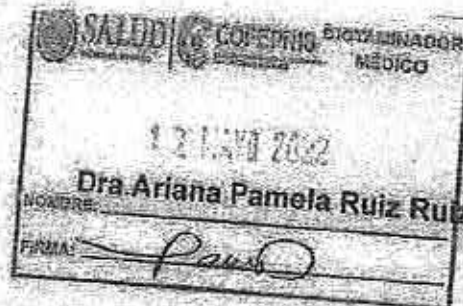
Av. Insurgentes Sur No. 600,

Interior Mezzanine,

Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,

C.P. 03100, CDMX, México.

Tel.: +52 55 5663 2577



mujeres en edad fértil a menos que practiquen un método anticonceptivo eficaz y el resultado de la prueba de embarazo previa a iniciar el tratamiento sea negativo.

Antes de iniciar el tratamiento con "BOSAR" en mujeres en edad fértil, debe revisarse la ausencia de embarazo, proporcionar asesoría adecuada sobre los métodos anticonceptivos confiables e iniciar el empleo de un método anticonceptivo fiable. Los pacientes y los médicos prescriptores deben ser conscientes de que, debido a las interacciones farmacocinéticas, bosentan puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (orales, incluyendo las formas inyectables, transdérmicas e implantables) como único método anticonceptivo, sino que debe utilizar un método adicional o un método alternativo fiable de anticoncepción. Si hay alguna duda sobre qué consejo se le debe dar a cada paciente, se recomienda la consulta con un ginecólogo.

Debido al posible fallo por anticoncepción hormonal durante el tratamiento con bosentan y también teniendo en cuenta el riesgo de que la hipertensión pulmonar puede deteriorarse severamente con el embarazo, se recomiendan pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con bosentan para permitir la detección temprana del embarazo.

Enfermedad pulmonar veno-oclusiva: Si se producen signos de edema pulmonar cuando es administrado "BOSAR" en pacientes con HAP, debe ser considerada la posibilidad de enfermedad veno-oclusiva.

Retención de líquidos: El edema periférico es una consecuencia clínica conocida de la hipertensión arterial pulmonar y del empeoramiento de la HAP y también es un efecto conocido de otros antagonistas de los receptores de la endotelina. En los 20 estudios clínicos placebo-controlados en las indicaciones incluidas de HAP y úlceras digitales, fueron reportados edema o retención de líquidos en el 13.2% de los pacientes con bosentan y el 10.9% de los pacientes tratados con placebo.

Además, ha habido numerosos informes post-comercialización de retención de líquidos en pacientes con hipertensión pulmonar que ocurre en cuestión de semanas después de comenzar bosentan. Los pacientes requirieron la intervención con un diurético, manejo de líquidos, u hospitalización por descompensación de la insuficiencia cardíaca.

Si se desarrolla retención de fluido clínicamente relevante, con o sin aumento de peso asociado, debe llevarse a cabo una mayor evaluación para determinar la causa, como bosentan o bajo insuficiencia cardíaca subyacente, y la posible necesidad de tratamiento o interrupción del tratamiento con bosentan.

Hipertensión arterial pulmonar asociada con la infección por el VIH: Existe una experiencia clínica limitada con el uso de "BOSAR" en pacientes con HAP asociados con infección por VIH, tratados con medicamentos antirretrovirales. Un estudio de interacción entre bosentan y lopinavir-ritonavir en sujetos sanos, mostró un incremento en las concentraciones plasmáticas de bosentan, con un nivel máximo durante los primeros 4 días de tratamiento. Cuando el tratamiento con "BOSAR" es iniciado en pacientes que requieren dosificación con inhibidores de la proteasa de ritonavir-reforzado, la tolerabilidad de los pacientes para "BOSAR" debería ser monitoreada de cerca, con especial atención en el principio de la fase inicial para el riesgo de hipotensión y pruebas de función hepática. No pueden ser excluidos el incremento en el riesgo a largo plazo de la toxicidad hepática y eventos adversos hematológicos cuando bosentan es usado en combinación con productos médicos antirretrovirales. Debido a la posibilidad de interacciones relacionadas con el efecto inductor de bosentan sobre el citocromo P450 (CYP) (ver interacciones medicamentosas y de otro género), que podrían afectar la eficacia de la terapia antirretroviral, estos pacientes también deben ser monitorizados cuidadosamente en relación con la infección del VIH.

Uso concomitante con otros medicamentos:

Glibenclamida: "BOSAR" no debe ser usado de manera concomitante con glibenclamida,

Sun Pharma de México S.A. de C.V.

Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5663 2577



debido al incremento en el riesgo de elevación de las aminotransferasas. Un medicamento hipoglucemiante alternativo deberá ser usado en pacientes en quienes este tipo de tratamiento esté indicado.

Fluconazol: No es recomendable el uso concomitante de "BOSAR" con fluconazol. Aunque no se ha estudiado, esta combinación puede dar lugar a grandes incrementos en las concentraciones plasmáticas de bosentan.

Rifampicina: No es recomendada la co-administración de "BOSAR" con rifampicina.

La administración concomitante de un inhibidor de CYP3A4 y un inhibidor de CYP2C9 con bosentan debe evitarse.

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

Embarazo: Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (teratogenicidad, embriotoxicidad).

No existen datos confiables sobre el uso de "BOSAR" en mujeres embarazadas. El riesgo potencial en humanos es aún desconocido. Bosentan está contraindicado en el embarazo.

Uso durante la lactancia: Se desconoce si "BOSAR" se excreta en la leche materna humana. La lactancia materna no se recomienda durante el tratamiento con bosentan.

Uso en mujeres en edad fértil: Antes de iniciar el tratamiento con "BOSAR" en mujeres en edad fértil, debe revisarse la ausencia de embarazo, proporcionar asesoría adecuada sobre los métodos anticonceptivos confiables e iniciar el empleo de un método anticonceptivo fiable. Los pacientes y los médicos prescriptores deben ser conscientes de que, debido a las interacciones farmacocinéticas, bosentan puede hacer que los anticonceptivos hormonales sean ineficaces. Por lo tanto, las mujeres en edad fértil no deben usar métodos anticonceptivos hormonales (orales, incluyendo las formas inyectables, transdérmicas e implantables) como único método anticonceptivo, sino que debe utilizar un método adicional o un método alternativo fiable de anticoncepción. Si hay alguna duda sobre qué consejo se le debe dar a cada paciente, se recomienda la consulta con un ginecólogo.

Debido al posible fallo por anticoncepción hormonal durante el tratamiento con bosentan y también teniendo en cuenta el riesgo de que la hipertensión pulmonar puede deteriorarse severamente con el embarazo, se recomiendan pruebas de embarazo mensuales durante el tratamiento con bosentan para permitir la detección temprana del embarazo.

Fertilidad: No es posible excluir el que bosentan puede tener un efecto negativo en la espermatogénesis. En niños varones, un impacto a largo plazo en la fertilidad posterior al tratamiento con bosentan no puede ser excluido.

9. REACCIONES SECUNDARIAS Y ADVERSAS:

En 20 estudios placebo-controlados, llevados a cabo en una variedad de indicaciones terapéuticas, un total de 2485 pacientes fueron tratados con "BOSAR" a dosis diaria que van desde 100 mg a 2000 mg y 1838 pacientes fueron tratados con placebo. La duración media del tratamiento fue de 45 semanas. Las reacciones adversas del fármaco más comúnmente reportadas (ocurrieron en al menos el 1% de los pacientes con bosentan y con una frecuencia de al menos un 0.5% más que en el grupo placebo) fueron dolor de cabeza (11.5% vs 9.8%), edema/retención de líquidos (13.2% vs 10.9%), alteración en las pruebas de función hepática (10.9% vs 4.6%) y anemia/descenso de la hemoglobina (9.9% vs 4.9%).

El tratamiento con "BOSAR" se ha asociado a elevaciones dosis-dependientes de las aminotransferasas hepáticas y disminución en la concentración de hemoglobina.

Sun Pharma de México S.A. de C.V.

Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanina,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03190, CDMX, México.
Tel: +52 55 5663 2577



Las reacciones adversas o efectos indeseables en los 20 estudios placebo-controlados con **Bos Ar**[®] se clasifican de acuerdo a las frecuencias utilizando la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ y $< 1/1,000$) y muy raras ($< 1/10,000$). Los informes de la experiencia post-comercialización se incluyen en cursiva, con las categorías de frecuencia basados en las tasas de eventos adversos de informes sobre bosentan en los 20 estudios con placebo-controlados.

Las categorías de frecuencia no tienen en cuenta otros factores, incluyendo la variación en la duración del estudio, las condiciones pre-existentes y características basales del paciente. Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad. No se observaron diferencias clínicamente relevantes en las reacciones adversas entre el conjunto de datos en general y de las indicaciones aprobadas.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Reacción adversa
Trastornos de la Sangre y sistema linfático	Común	Anemia, disminución de la hemoglobina.
	Desconocido ¹	Anemia o disminución de la hemoglobina con necesidad de transfusión de glóbulos rojos.
	Poco Común	Trombocitopenia. Neutropenia, leucopenia.
Trastornos del Sistema Inmune	Común	Reacciones por hipersensibilidad (incluyendo dermatitis, prurito y erupción). ²
	Raro	Anafilaxia y/o angioedema.
Trastornos del sistema Nervioso	Muy Común	Cefalea. ³
Trastornos Cardíacos	Común	Síncope. ⁴
Trastornos Vasculares	Común	Palpitaciones. ⁴
Trastornos Respiratorios, torácicos y mediastinales	Común	Rubor. Hipotensión. ⁴
Trastornos Gastrointestinales	Común	Congestión nasal.
Trastornos Hepatobiliares	Común	Enfermedad por Reflujo Gastroesofágico, Diarrea.
	Muy Común	Alteración en las pruebas de función hepática.
	Poco Común	Elevación de las aminotransferasas asociadas con hepatitis y/o ictericia.
Trastornos de la Piel y Tejido subcutáneo	Raro	Cirrosis hepática, Insuficiencia hepática.
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración	Común	Eritema.
	Muy Común	Edema, retención de líquidos. ⁵

- ¹ La frecuencia no puede estimarse a partir de los datos disponibles.
- ² Las reacciones de hipersensibilidad se reportaron en el 9.9% de los pacientes con bosentan y el 9.1% de los pacientes con placebo.
- ³ Dolor de cabeza fue reportado en el 11.5% de los pacientes con bosentan y el 9.8% de los pacientes tratados con placebo.
- ⁴ Este tipo de reacciones también pueden estar relacionadas con la enfermedad subyacente.
- ⁵ El edema o retención de líquidos se reportó en el 13.2% de los pacientes con bosentan y el 10.9% de los pacientes tratados con placebo.
- En el periodo post-comercialización casos raros de cirrosis hepática inexplicable se registraron después de la terapia prolongada con bosentan en pacientes con múltiples comorbilidades y las terapias con medicamentos. También ha habido informes poco frecuentes de insuficiencia hepática.

Estudio no controlado en pacientes pediátricos: El perfil de seguridad en un estudio pediátrico realizado con la tableta (n = 19, edad promedio 10 años [rango 3-15 años], de etiqueta abierta bosentan 2 mg/kg dos veces al día;

Llegando a la gente. Transformando Vidas

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
 Av. Insurgentes Sur No. 600,
 Interior Mezzanine,
 Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
 C.P. 03100, CDMX, México.
 Tel.: +52-55 5563 2577



duración del tratamiento 12 semanas) fue similar al observado en los estudios pivotaes en pacientes adultos con HAP. En este estudio, el evento adverso más frecuente fue rubor (21%), cefalea y alteración en las pruebas de función hepática (16% cada uno).

El perfil de seguridad en la población pediátrica basado en el análisis tabulado (100 pacientes tratados con bosentan tableta dispersable) fue similar a la observada en los estudios pivotaes en pacientes adultos con HAP. El evento adverso más frecuente fue infección del tracto respiratorio superior (25%), hipertensión arterial pulmonar (20%), nasofaringitis (17%), pirexia (15%), vómito (13%), bronquitis (10%), dolor abdominal (10%) y diarrea (10%). No hubo diferencia significativa en las frecuencias de eventos adversos entre los pacientes por arriba y menores a 2 años. Los eventos adversos, alteraciones hepáticas y anemia/disminución en la hemoglobina ocurrieron en 9% y 5% de los pacientes respectivamente.

En un estudio aleatorio, placebo-controlado realizado en pacientes con Hipertensión Pulmonar Persistente del Recién Nacido, un total de 13 neonatos fueron tratados con bosentan tabletas dispersables en una dosis de 2 mg/kg dos veces al día (8 pacientes recibieron placebo). Los eventos adversos más frecuentes en los pacientes tratados con bosentan y con placebo fueron respectivamente: anemia o disminución en la hemoglobina (7 de 13 pacientes o 54%, y 2 de 8 pacientes o 25%), edema generalizado (3 de 13 pacientes o 23% y, 0 de 8 pacientes o 0%) y vómito (2 de 13 pacientes o 15% y, 0 de 8 pacientes o 0%).

10. INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y DE OTRO GÉNERO:

BOSAR es metabolizado por las isoenzimas CYP, CYP2C9 y CYP3A4. La inhibición de la CYP3A4 aumenta la concentración plasmática de bosentan (ver ketoconazol más adelante). La influencia de los inhibidores del CYP2C9 sobre la concentración de bosentan no se ha estudiado. La combinación debe usarse con precaución. La administración concomitante con fluconazol, que inhibe principalmente el CYP2C9, pero en cierta medida también el CYP3A4, podría dar lugar a grandes incrementos en las concentraciones plasmáticas de bosentan. La combinación no está recomendada. Por la misma razón, la administración concomitante de inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, ketoconazol, itraconazol o ritonavir) y un inhibidor de CYP2C9 (tal como el voriconazol) con BOSAR no se recomienda.

BOSAR es un inductor de CYP2C9 y CYP3A4. Los datos *in vitro* también sugieren una inducción del CYP2C19. En consecuencia, las concentraciones plasmáticas de sustancias metabolizadas por estas isoenzimas puede disminuir cuando bosentan se administra conjuntamente. La posibilidad de que se altere la eficacia de los fármacos metabolizados por estas vías debe ser considerada. Puede ser necesario ajustar la dosis de estos productos ajustados después de la iniciación, o la interrupción del tratamiento concomitante con bosentan.

Ciclosporina A: La administración conjunta de BOSAR y ciclosporina A (un inhibidor de la calcineurina) está contraindicada. Cuando bosentan 500 mg dos veces al día se co-administra con ciclosporina A, las concentraciones mínimas iniciales de bosentan fueron aproximadamente 30 veces más altas que las medidas después de bosentan solo. En el estado estacionario, las concentraciones de bosentan en plasma fueron de 3 a 4 veces mayor que con bosentan solo. El mecanismo de esta interacción es la inhibición más probable de transporte de proteínas mediada por la captación de bosentan en los hepatocitos de la ciclosporina. Las concentraciones sanguíneas de ciclosporina A redujo (un sustrato de CYP3A4) en aproximadamente un 50%.

Tacrolimus, sirolimus: La administración de tacrolimus o sirolimus y BOSAR no se ha estudiado en el hombre, pero puede dar lugar a concentraciones plasmáticas de bosentan en analogía con la administración concomitante con ciclosporina A. Simultáneamente BOSAR puede reducir las concentraciones plasmáticas de tacrolimus y sirolimus. Por lo tanto, el uso concomitante de BOSAR y el tacrolimus o sirolimus, no es aconsejable. Los pacientes que necesitan de

Sun Pharma de México S.A. de C.V.

Av. Insurgentes Sur No. 600,

Interior Mezzanine,

Col. del Valle, Ato. Benito Juárez,

C.P. 03100, CDMX, México.

Tel.: +52 56 5663 2577



la combinación deben ser estrechamente monitorizados para detectar eventos adversos relacionados con bosentan y para las concentraciones de tacrolimus y sirolimus en sangre.

Glibenclámda: La administración simultánea de " BOSAR " 125 mg dos veces al día durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de glibenclámda (un sustrato del CYP3A4) en un 40%, con una posible disminución significativa de su efecto hipoglucemiante. Las concentraciones plasmáticas de bosentan también disminuyeron en un 29%. Además, una mayor incidencia de elevación de las aminotransferasas se observó en pacientes que reciben terapia concomitante. Tanto la glibenclámda como el bosentan inhiben la bomba exportadora de sales biliares, lo que podría explicar las aminotransferasas. Esta combinación no debe ser utilizada (ver Precauciones generales). No hay datos de interacción fármaco-fármaco disponibles con otras sulfonilureas.

Anticonceptivos hormonales: La administración conjunta de " BOSAR " 125 mg dos veces al día durante 7 días con una sola dosis de un anticonceptivo oral que contiene 1 mg de noretisterona + etinilestradiol 35 mcg disminuyó el AUC de noretisterona y etinilestradiol en un 14% y 31%, respectivamente. La disminución en la exposición hasta el 56% y 66%, respectivamente, en los sujetos individuales. Por lo tanto, a base de hormonas, incluyendo los anticonceptivos sólo orales, formas inyectables o implantables, transdérmica, no se consideran como métodos anticonceptivos confiables.

Warfarina: La administración simultánea de " BOSAR " 500 mg dos veces al día durante 6 días a sujetos sanos, disminuye las concentraciones plasmáticas de S-warfarina (un sustrato de CYP2C9) y R-warfarina (un sustrato de CYP3A4) en un 29% y 38%, respectivamente. La experiencia clínica con la administración concomitante de bosentan con warfarina en pacientes con HAP no dio lugar a cambios clínicamente relevantes en el Ratio Normalizado Internacional (INR, por sus siglas en inglés) o la dosis de warfarina (valores basales versus finales de los estudios clínicos). Además, la frecuencia de los cambios en la dosis de warfarina durante los estudios debido a los cambios en el INR, o debido a eventos adversos fue similar entre los tratados con bosentan y placebo. No se requiere ajuste de dosis necesaria para la warfarina y los agentes anticoagulantes orales similares cuando bosentan se inicia, pero una intensificación del control del INR se recomienda, sobre todo durante el inicio con bosentan y el período de la titulación.

Simvastatina: La administración de " BOSAR " 125 mg dos veces al día durante 5 días redujo las concentraciones plasmáticas de simvastatina (un sustrato de CYP3A4) y su forma activa de ácido β -hidroxi en un 34% y 46%, respectivamente. Las concentraciones plasmáticas de bosentan no se vieron afectadas por la administración concomitante de simvastatina. Debe ser considerado el seguimiento de los niveles de colesterol y el ajuste posterior de dosis.

Ketoconazol: La administración durante 6 días de " BOSAR " 62.5 mg dos veces al día con ketoconazol, un potente inhibidor de CYP3A4, incrementa las concentraciones plasmáticas de bosentan aproximadamente 2 veces. No es necesario ajustar la dosis de bosentan. Aunque no se ha demostrado en estudios *in vivo*, son esperados aumentos similares en las concentraciones plasmáticas de bosentan con otros inhibidores potentes de CYP3A4 (por ejemplo, itraconazol). En presencia de un inhibidor de CYP3A4, los pacientes que son metabolizadores lentos de CYP2C9 corren el riesgo de aumentos de las concentraciones de bosentan en plasma que puede ser de mayor magnitud.

Rifampicina: La administración en sujetos sanos durante 7 días de " BOSAR " 125 mg dos veces al día con rifampicina, un potente inductor de CYP2C9 y CYP3A4, redujo las concentraciones plasmáticas de bosentan en un 58%, y esta disminución alcanzó casi el 90% en un caso individual. Como resultado, se espera un efecto significativamente reducido de bosentan si se administra conjuntamente con rifampicina. Los datos sobre otros inductores del CYP3A4, por ejemplo, carbamazepina, fenobarbital, fenitoína y hierba de San Juan no existen, pero su administración concomitante se espera que conduzca a la reducción de la exposición sistémica a bosentan. No puede excluirse una reducción clínicamente significativa en la eficacia.

Epoprostenol: Datos limitados obtenidos de un estudio (AC-052-356 [BREATHE-3]) en el que 10 pacientes pediátricos recibieron la combinación de " BOSAR " y epoprostenol muestran que después de tanto la

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5663 2577



administración única y múltiple de la dosis, la C_{max} y el AUC de los valores de bosentan fueron similares en pacientes con o sin infusión continua de epoprostenol.

Sildenafil: La administración de " BOSAR " 125 mg dos veces al día (en estado estacionario), con sildenafil 80 mg tres veces al día (en estado de equilibrio) administrados de forma concomitante durante 6 días en sujetos sanos produjo una reducción del 63% en el ABC de sildenafil y 50% de incremento en el ABC de bosentan. Los cambios en las concentraciones plasmáticas no se consideran clínicamente relevantes y ajustes de dosis no son necesarios.

La digoxina, nimodipina, y losartán: La co-administración por 7 días de " BOSAR " 500 mg dos veces al día con la digoxina disminuyó el ABC, C_{max} y C_{min} de digoxina en un 12%, 9% y 23%, respectivamente. El mecanismo de esta interacción puede ser la inducción de la P-glicoproteína. Esta interacción es poco probable que sea de relevancia clínica.

La administración concomitante de nimodipino o losartán no tiene efectos significativos en las concentraciones plasmáticas de bosentan.

Lopinavir + Ritonavir (y otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir): La administración concomitante de bosentan 125 mg dos veces al día y lopinavir + ritonavir 400 mg dos veces al día 100 durante 9,5 días en sujetos sanos dio lugar a primeras concentraciones plasmáticas de bosentan que fueron aproximadamente 4-6 veces mayores que los medidos después de la administración sola de bosentan. El día 9, las concentraciones plasmáticas de bosentan fueron aproximadamente 5 veces mayores que con bosentan administrado solo. La inhibición de la proteína mediadora de transporte interior de los hepatocitos por ritonavir y de la CYP3A4, reduciendo así el aclaramiento de bosentan, muy probablemente sea la causa de esta interacción. Cuando se administran de forma concomitante con lopinavir + ritonavir u otros inhibidores de la proteasa potenciados por ritonavir, la tolerabilidad del paciente para bosentan debe ser monitoreada.

Después de la co-administración de bosentan de 9,5 días, la exposición plasmática a lopinavir y ritonavir disminuyó de manera no significativa clínicamente (aproximadamente un 14% y 17%, respectivamente). Se recomienda el seguimiento adecuado de la terapia contra el VIH. Se esperan efectos similares que con otros inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir.

Otros antirretrovirales: No hay recomendaciones concretas que puedan ser hechas en relación con otros agentes antirretrovirales disponibles, debido a la falta de datos. Debido a la marcada hepatotoxicidad de la nevirapina, lo que podría aumentar la toxicidad hepática de bosentan, esta combinación no es recomendable.

11. PRECAUCIONES EN RELACIÓN CON EFECTOS DE CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, TERATOGENESIS Y SOBRE LA FERTILIDAD:

Un estudio de carcinogenicidad de 2 años en ratones mostró un incremento en la incidencia combinada de adenomas y carcinomas hepatocelulares en los machos, pero no en las hembras, a exposiciones plasmáticas de 2 a 4 veces la alcanzada a la dosis terapéutica en seres humanos. En ratas, la administración oral de bosentan durante 2 años produjo un pequeño incremento, significativo en la incidencia combinada de adenomas de las células foliculares de tiro y carcinomas en el sexo masculino, pero no en las mujeres, a exposiciones plasmáticas aproximadamente 9 a 14 veces la alcanzada en la dosis terapéutica en los seres humanos. Bosentan fue negativo en las pruebas de genotoxicidad. No hubo evidencia de un desequilibrio hormonal tiroideo leve inducido por bosentan en ratas. Sin embargo, no había evidencia de la función tiroidea que afecta bosentan (tiroxina, TSH) en seres humanos.

Es desconocido el efecto de bosentan sobre la función mitocondrial. Bosentan ha demostrado ser teratogénico en ratas a exposiciones plasmáticas superiores a 1.5 veces la alcanzada a la dosis terapéutica en seres humanos. Los efectos teratogénicos, incluyendo malformaciones de la cabeza y la cara y de

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Ato. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5863 2577



los grandes vasos, fueron dosis-dependientes. Las similitudes del patrón de malformaciones observadas con otros antagonistas de los receptores ET y en los ratones *knock-out*, indican un efecto de clase. Se deben tomar las precauciones apropiadas para las mujeres en edad fértil.

En estudios de fertilidad en ratas macho y hembra, con exposiciones plasmáticas 21 y 43 veces, respectivamente, fueron observados el nivel esperado en la terapéutica en seres humanos, sin efectos sobre el recuento de espermatozoides, la motilidad y la viabilidad, o en la conducta de apareamiento o la fertilidad, ni hubo ningún efecto adverso sobre el desarrollo del embrión de preimplantación o en la implantación.

Un incremento discreto en la incidencia de atrofia tubular testicular se observó en ratas que recibieron bosentan oral a dosis tan bajas como 125 mg/kg/día (cerca de 4 veces la dosis máxima recomendada en humanos [DMRH] y la dosis más baja probada) durante dos años y no a dosis tan altas como 1500 mg/kg/día (cerca de 50 veces la DMRH) durante 6 meses. En un estudio de toxicidad en ratas jóvenes, donde las ratas fueron tratadas desde el día 4 post parto y hasta la vida adulta, una disminución absoluta en el peso de los testículos y epidídimo, así como una reducción en el número de espermatozoides en el epidídimo fue observada posterior a la ablactación. El NOAEL fue de 23 veces (al día 21 post parto) y 2.3 veces (día 69 post parto) ante la exposición terapéutica humana respectivamente.

No se detectaron efectos en el desarrollo general, crecimiento, función sensitiva, cognitiva y reproductiva con 7 veces la exposición terapéutica en niños con HAP.

12. DOSIS Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN:

Vía de administración: Oral.

Las tabletas se toman por vía oral por la mañana y por la noche, con o sin alimentos. Las tabletas deben tragarse con agua.

Tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar primaria (idiopática y hereditaria), secundaria a la esclerodermia sin enfermedad pulmonar intersticial significativa e hipertensión arterial pulmonar asociada a cortocircuitos sistémico-pulmonares congénitos.

Adultos: se recomiendan dosis de 62.5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces la dosis a 125 mg, dos veces al día (dosis de mantenimiento).

Algunos pacientes que no responden adecuadamente a 125 mg dos veces al día de BOSAR pueden mejorar ligeramente su capacidad de ejercicio cuando la dosis se incrementa a 250 mg dos veces al día y deberá realizarse una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio, tomando en consideración que la toxicidad hepática es dosis dependiente.

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar.

Interrupción del tratamiento: Existe una experiencia limitada con la interrupción brusca de BOSAR. No se ha observado evidencia de síntomas de rebote agudo. Sin embargo, para evitar la posible aparición de deterioro clínico perjudicial debido a los efectos potenciales de un rebote, la reducción gradual de la dosis (reducir a la mitad la dosis de 3 a 7 días) debe ser considerada al mismo tiempo que se introduce una terapia alternativa.

Esclerosis sistémica con enfermedad de úlcera digital activa: El tratamiento con BOSAR debe iniciarse con una dosis de 62.5 mg dos veces al día durante 4 semanas, aumentando entonces a la dosis de mantenimiento de 125 mg dos veces al día. Debe reevaluarse la respuesta del paciente al tratamiento y la necesidad de continuar el tratamiento en forma regular. Debe realizarse una evaluación cuidadosa del riesgo-beneficio, tomando en

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
 Av. Insurgentes Sur No. 600,
 Interior Mezzanina,
 Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
 C.P. 06100, CDMX, México.
 Tel: +52 55 5863 2577



consideración la toxicidad hepática de BOSAR.

El valor de las aminotransferasas debe medirse 2 semanas después de cualquier aumento en la dosis para evaluar el riesgo de daño hepático.

Valores ALAT/ASAT	Recomendaciones para el tratamiento y la monitorización
> 3 y ≤ 5 × LNS*	Confirmar mediante otro nuevo examen. De confirmarse estos valores, reducir la dosis diaria a 62.5 mg dos veces al día o suspender el tratamiento, monitorear los valores de las aminotransferasas por lo menos cada 2 semanas. Si los niveles regresan a los valores previos al tratamiento, continuar o reiniciar el tratamiento con bosentán, según las condiciones descritas debajo de esta tabla.
> 5 y ≤ 8 × LNS*	Confirmar valores de ALAT/ASAT mediante nuevos exámenes. Si se confirma, interrumpir el tratamiento, y monitorear los valores por lo menos cada 2 semanas. Una vez que los valores de ALAT/ASAT regresen a los niveles previos al tratamiento, valorar el riesgo-beneficio de reiniciar del tratamiento con bosentán, según las condiciones descritas debajo de esta tabla.
> 8 × LNS*	Deberá suspenderse el tratamiento y no se aconseja reiniciarlo nuevamente.

* Límite Normal Superior (LNS).

Si se decide reiniciar el tratamiento con BOSAR, la dosis será de 62.5 mg BID, los valores de aminotransferasas se medirán cada tercer día y luego como se indica en la tabla anterior.

Recomendaciones en caso de elevaciones de la ALAT/ASAT: En caso de aparición de síntomas clínicos asociados de lesión hepática, es decir, náuseas, vómitos, fiebre, dolor abdominal, ictericia, fatiga o aletargamiento inusual, síndrome gripal (artralgia, mialgia, fiebre), deberá suspenderse el tratamiento y no se considerará un nuevo reinicio de bosentán.

Reinicio del tratamiento: El reinicio del tratamiento con BOSAR sólo deberá considerarse si los posibles beneficios del tratamiento superan los riesgos potenciales y si los niveles de las aminotransferasas hepáticas están dentro de los valores previos al tratamiento. Se recomienda consultar a un hepatólogo.

El tratamiento sólo debe ser iniciado y controlado por un médico experimentado en el tratamiento de la esclerosis sistémica.

Poblaciones especiales:

Pacientes pediátricos: No hay datos sobre la seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años.

Pacientes con bajo peso corporal (<40 kg) y >12 años de edad: la dosis inicial y de mantenimiento es de 62.5 mg dos veces al día. Su empleo en niños menores de 18 años no ha sido investigado completamente.

Dosificación en insuficiencia hepática: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve (es decir, de Child-Pugh clase A).

En general, BOSAR debe evitarse en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (es decir, Child-Pugh clase B y C).

Dosificación en insuficiencia renal: No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal. No se requiere ajuste de dosis en pacientes sometidos a diálisis.

Dosificación en pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años.

Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interfor Mezzanine,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5863 2577



13. MANIFESTACIONES Y MANEJO DE LA SOBREDOSIFICACIÓN O INGESTA ACCIDENTAL:

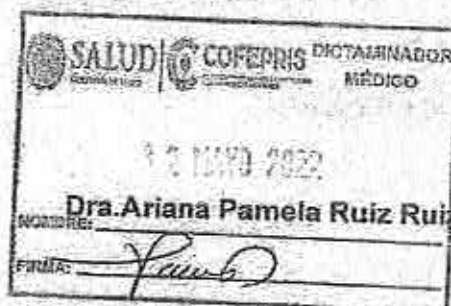
Se ha administrado "BOSAR" en una sola dosis de hasta 2400 mg en sujetos sanos y de hasta 2000 mg/día durante 2 meses en pacientes con una enfermedad diferente de la hipertensión pulmonar. El efecto adverso más frecuente fue la cefalea de leve a moderada intensidad.

La sobredosis masiva puede provocar una hipotensión marcada que requerirá soporte cardiovascular activo. En el período post-comercialización, se notificó una sobredosis de 10 000 mg de bosentan tomada por un paciente de sexo masculino adolescente. El tenía síntomas de náuseas, vómitos, hipotensión, mareos, sudoración y visión borrosa. Se recuperó completamente en un lapso de 24 horas con apoyo a la presión arterial.

Nota: Bosentan no se elimina por diálisis.

14. PRESENTACIONES:

Caja de cartón con frasco con 60 tabletas de 62.5 mg o 125 mg.
Caja con 60 tabletas de 62.5 mg o 125 mg.



15. LEYENDAS DE PROTECCIÓN:

Literatura exclusiva para médicos.
Este medicamento debe ser utilizado bajo estricto control y vigilancia de médicos especialistas.
Su venta requiere receta médica.
Léase instructivo anexo
No se use en el embarazo y la lactancia.
No se deje al alcance de los niños.
No se administre en menores de 18 años.
No administrar a pacientes con enfermedad hepática.
El frasco contiene un desecante **NO INGERIBLE**, consérvese dentro del envase.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

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

Prohibida la venta fraccionada del producto.

16. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL LABORATORIO:

HECHO EN INDIA POR:
SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED.
Industrial Area No.3, A.B. Road, Dewas, Madhya Pradesh 455001, India.

PARA:
SUN PHARMACÉUTICA DO BRASIL LTDA.
Rodovia GO 080 Km 02, Jardim Pompeia, CEP 74690-170 Goiânia/GO, Brasil.

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Sun Pharma de México S.A. de C.V.

Av. Insurgentes Sur No. 600,

Interior Mezzanina,

Col. del Valle, Ato. Benito Juárez,

C.P. 03100, CDMX, México.

Tel.: +52 55 5663 2577



REPRESENTANTE LEGAL EN MEXICO:

SUN PHARMA DE MÉXICO S.A. DE C.V.

Av. Río Churubusco No. 658, Col. Sifón, Iztapalapa, C.P. 09400, Ciudad de México, México.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

SUN PHARMA DE MÉXICO S.A. DE C.V.

Rancho 4 milpas KM. 1 Mod. 10 Carret. Tepotzotlán - La aurora

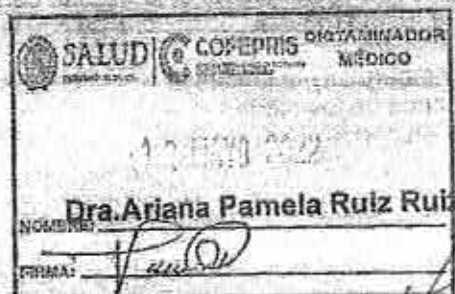
DMC Fase II, Secc. L, Ex Hacienda San Miguel,

C.P. 54716, Cuautitlán Izcalli, México, México.

17. NÚMERO DE REGISTRO DEL MEDICAMENTO ANTE LA SECRETARÍA:

Reg. No. _____ SSA IV.

*Marca Registrada



Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03190, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5663 2577



PROYECTO DE MARBETE PARA CAJA C/BLÍSTER

BOSAR

Bosentan
Tableta
62.5 mg

Caja con 60 Tabletas



FÓRMULA:

Cada Tableta contiene:

Monohidrato de Bosentan equivalente a 62.5 mg
de Bosentan

Excipiente cbp 1 tableta

Dosis: La que el médico señale.
Léase instructivo anexo.
Vía de administración oral.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se use durante el embarazo y lactancia.
No se administre en menores de 18 años.
Consérvese a no más de 30°C y en lugar seco.
Protéjase de la luz.
No administrar a pacientes con enfermedad hepática.
Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no
deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.
Prohibida la venta fraccionada del producto.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx;
FarmacovigilanciaMexico@sunpharma.com

Cofepris **DISTRIBUIDOR QUÍMICO**
12 MAY 2022
NOMBRE Laura Bermejo
Firma [Firma]

Reg. No. _____ SSA IV.

Lote:

Cad.:

Fab.:

Precio Máximo al Público:

LOGOS

® Marca Registrada

SALUD **COFEPRIS** **DISTRIBUIDOR MÉDICO**
12 MAY 2022
Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz
NOMBRE
Firma [Firma]

Leyendas en el caso para Venta Gobierno o Sector Salud

Clave: 010.000.5600.00

PROHIBIDA SU VENTA

PROPIEDAD DEL SECTOR SALUD

Sun Pharma de México S.A. de C.V.

Av. Insurgentes Sur No. 600,

Interior Mezzanine,

Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,

C.P. 03100, CDMX, México.

Tel.: +52 55 5663 2577



HECHO EN INDIA POR:

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED.

Industrial Area No.3, A.B. Road, Dewas, Madhya Pradesh, 455001, India.

PARA:

SUN PHARMACÉUTICA DO BRASIL LTDA.

Rodovia GO 080 Km 02, Jardim Pompeia, CEP 74690-170 Goiânia/GO, Brasil.

REPRESENTANTE LEGAL EN MEXICO:

SUN PHARMA DE MÉXICO S.A. DE C.V.

Av. Río Churubusco No. 658, Col. Sifón, Iztapalapa, C.P. 09400, Ciudad de México, México.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

SUN PHARMA DE MEXICO, S.A. DE C.V.

Rancho 4 milpas KM. 1 Mod. 10 Carret. Tepotzotlán - La aurora
DMC Fase II, Secc. L, Ex Hacienda San Miguel,
C.P. 54716, Cuautitlán Izcalli, México, México.

El marbete lleva impreso el código de barras.



Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5663 2577



PROYECTO DE MARBETE PARA BLÍSTER

BOSAR ®
Bosentan
Tableta
62.5 mg
Oral
Reg. No. _____ SSA IV.

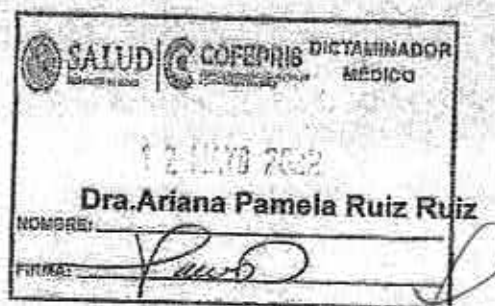


Lote:
Cad.:
® Marca Registrada

HECHO EN INDIA POR
SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LTD.

REPRESENTANTE LEGAL EN MEXICO
SUN PHARMA DE MEXICO, S.A. DE C.V.

LOGOS



Sun Pharma de México S.A. de C.V.
Av. Insurgentes Sur No. 600,
Interior Mezzanine,
Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,
C.P. 03100, CDMX, México.
Tel.: +52 55 5663 2577



**PROYECTO DE MARBETE
PARA CAJA CON FRASCO**

BOSAR ®

Bosentán
Tableta
62.5 mg
Oral



Caja con frasco con 60 Tabletas

FÓRMULA:

Cada Tableta recubierta contiene:

Monohidrato de Bosentan equivalente a 62.5 mg
de Bosentan

Excipiente cbp 1 tableta

Dosis: La que el médico señale.
Léase instructivo anexo.
Vía de administración oral.
Su venta requiere receta médica.
No se deje al alcance de los niños.
No se use durante el embarazo y lactancia.
No se administre en menores de 18 años.
Consérvese a no más de 30°C. Consérvese el frasco bien cerrado.
No administrar a pacientes con enfermedad hepática.
Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.
Prohibida la venta fraccionada del producto.
Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx;
FarmacovigilanciaMexico@sunpharma.com

Cofepris	DICTAMINADOR QUÍMICO
NOMBRE <u>Laura Berna de</u>	
<u>[Firma]</u>	

Reg. No. _____ SSA IV.

Lote:

Cad.:

Fab.:

Precio Máximo al Público:

LOGOS

® Marca Registrada

Leyendas en el caso para Venta Gobierno o Sector Salud

Clave: 010.000.5600.00

PROHIBIDA SU VENTA

PROPIEDAD DEL SECTOR SALUD

SALUD	COFEPRIS	DICTAMINADOR MÉDICO
12 JUL 2012		
NOMBRE <u>Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz</u>		
FIRMA <u>[Firma]</u>		

Sun Pharma de México S.A. de C.V.

Av. Insurgentes Sur No. 600,

Interior Mezzanine,

Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,

C.P. 03100, CDMX, México.

Tel.: +52 55 5663 2577



HECHO EN INDIA POR:

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED.

Industrial Area No.3, A.B. Road, Dewas, Madhya Pradesh, 455001, India.

PARA:

SUN PHARMACÉUTICA DO BRASIL LTDA.

Rodovia GO 080 Km 02, Jardim Pompeia, CEP 74690-170 Goiânia/GO, Brasil.

REPRESENTANTE LEGAL EN MEXICO:

SUN PHARMA DE MÉXICO S.A. DE C.V.

Av. Río Churubusco No. 658, Col. Sifón, Iztapalapa, C.P. 09400, Ciudad de México, México.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

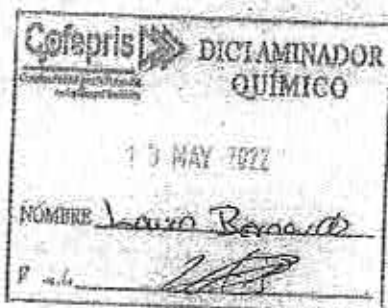
SUN PHARMA DE MEXICO, S.A. DE C.V.

Rancho 4 milpas KM. 1 Mod. 10 Carret. Tepetzotlán - La aurora

DMC Fase II, Secc. L, Ex Hacienda San Miguel,

C.P. 54716, Cuautitlán Izcalli, México, México.

El marbete lleva impreso el código de barras.



Sun Pharma de México S.A. de C.V.

Av. Insurgentes Sur No. 600,

Interior Mezzanine,

Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,

D.F. 03100, CDMX, México,

Tel.: +52 55 5663 2577



PROYECTO DE MARBETE ETIQUETA PARA FRASCO

BOSAR

Bosentan

Tableta

62.5 mg

Oral

Frasco con 60 Tabletas



FÓRMULA:

Cada Tableta contiene:

Monohidrato de Bosentan equivalente a 62.5 mg
de Bosentan

Excipiente cbp 1 tableta

Dosis: La que el médico señale.

Léase instructivo anexo.

Vía de administración oral.

Su venta requiere receta médica.

No se deje al alcance de los niños.

No se use durante el embarazo y lactancia.

No se administre en menores de 18 años.

Consérvese a no más de 30°C. Consérvese el frasco bien cerrado.

No administrar a pacientes con enfermedad hepática.

Protéjase de la luz.

Contiene un desecante **NO INGERIBLE**, consérvese dentro del envase.

Este medicamento puede producir somnolencia y afectar el estado de alerta, por lo que no deberá conducir vehículos automotores ni maquinaria pesada durante su uso.

Prohibida la venta fraccionada del producto.

Reporte las sospechas de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@cofepris.gob.mx;
FarmacovigilanciaMexico@sunpharma.com

	DICTAMINADOR QUÍMICO
NOMBRE: <u>Laura Barrios</u>	
F. <u>1/2</u>	

Reg. No. _____ SSA IV.

Lote:

Cad.:

Precio Máximo al Público:

LOGOS

®Marca Registrada

Leyendas en el caso para Venta Gobierno o Sector Salud

PROHIBIDA SU VENTA

PROPIEDAD DEL SECTOR SALUD

		DICTAMINADOR MÉDICO
12 MAY 2022		
Dra. Ariana Pamela Ruiz Ruiz		
NOMBRE:		
FIRMA: <u>[Signature]</u>		

Sun Pharma de México S.A. de C.V.

Av. Insurgentes Sur No. 600,

Interior Mezzanine,

Col. del Valle, Alc. Benito Juárez,

C.P. 03100, CDMX, México,

Tel.: +52 55 5663 2577



HECHO EN INDIA POR:

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED.

Industrial Area No.3, A.B. Road, Dewas, Madhya Pradesh 465001, India

PARA:

SUN PHARMACÉUTICA DO BRASIL LTDA.

Rodovia GO 080 Km 02, Jardim Pompeia, CEP 74690-170 Goiânia/GO, Brasil.

REPRESENTANTE LEGAL EN MEXICO:

SUN PHARMA DE MÉXICO S.A. DE C.V.

Av. Río Churubusco No. 658, Col. Sifón, Iztapalapa, C.P. 09400, Ciudad de México, México.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR

SUN PHARMA DE MEXICO, S.A. DE C.V.

Rancho 4 milpas KM. 1 Mod. 10 Carret. Tepetzotlán - La aurora

DMC Fase II, Secc. L, Ex Hacienda San Miguel,

C.P. 54716, Cuautitlán Izcalli, México, México.

El marbete lleva impreso el código de barras.



ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

Llegando a la gente. Transformando Vidas



SAP CODE: 5233686
ITF CODE: 05233686

DESCRIPTION	
● Pantone 151C	BOSAR 62,5 mg Tabs. 4 x 15's CT. (60's)
● Pantone Process Black	CARTON SIZE : 75 x 25 x 45 MM
● Pantone 294C	MARKET: Mexico
● Pantone Purple C	SPIL/PKGDEV: J28/JUN/2022-V01
● Pantone 032 C	J01/JUL/2022-V02, J06/JUL/2022-V03
	J28/SEP/2022-V06

Revisó: 25 Oct 2022 QFB Daniela Cosío Químico de Asuntos Regulatorios	Revisó: 25 Oct 2022 QFI Jorge Méndez Gerente de Asuntos Regulatorios	Autorizó: 25 Oct 2022 QFB Rafael Antonio Aguilar Real Responsable Sanitario-Cédula: 6844311
--	---	--

ANEXOS
DIVISION DE CONTRATOS



52333687

SAP CODE: 5233687

PMS-294 PMS-032

BOSAR 62,5 mg Tabs, 15's FOIL
Blister size - 71 x 41 mm
Foil width - 154 mm
(L/O: PGI026130007M2)
Market: MEXICO
SPIL/PKGDEV - J28/JUN/2022-V01
J01/JUL/2022-V02, J28/SEP/2022-V03
J30/SEP/2022-V05

Lote XXXXXXXX
Cad MMYYY

Example:

Online Batch coding
shall be done
during packing

21 2022
QFB Daniela Cosío
Jefe de Asuntos Regulatorios

Revisó:
25 Oct 2022
QFB Jorge Mández
Gerente de Asuntos Regulatorios

Autorizó:
25 Oct 2022
QFB Rafael Antonio Aguilar Real
Responsable Sanitario-Cédula: 6044311

BOSAR®

Bosentan

Tabletas

62.5 mg ó 125 mg

1. FORMULACIÓN

Cada Tableta contiene:
 Milhoirón de Bosentan equivalente a 62.5 mg ó 125 mg
 Excipientes q.s.p. 1 tableta

2. PRESENTACIONES

Caja con 60 tabletas de 62.5 mg ó 125 mg e instructivo anexo.
 Caja con 60 tabletas de 62.5 mg ó 125 mg e instructivo anexo.

3. INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

Lee todo el instructivo detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted. Conserva este instructivo, ya que puede tener que volver a consultarlo. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
 Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlos. Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico.

¿ PARA QUÉ ESTÁ INDICADO ESTE MEDICAMENTO?

BOSAR® se usa para tratar:
 - Hipertensión arterial pulmonar (HAP): La HAP es una enfermedad de estrechamiento grave de los vasos sanguíneos de los pulmones donde llega el suministro de la presión arterial de los vasos sanguíneos (arterias pulmonares) que llevan sangre del corazón a los pulmones. Esta presión disminuye la cantidad de oxígeno que puede llegar a la sangre en los pulmones, haciendo que la actividad física sea más difícil. Bosentan mejora las arterias pulmonares, haciendo más fácil el flujo de la sangre por el corazón a través de ellas. Esto reduce la presión arterial y alivia los síntomas.
 - Úlcera de Bouveret: (Ocurre en las paredes de las manos y de las pies) en pacientes adultos que padecen una enfermedad llamada esclerodermia. Bosentan reduce el número de úlceras digitales (en manos y pies) que aparecen.

¿CÓMO TOMAR BOSAR®?

BOSAR® se puede tomar con o sin comida.
 Informa a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Es importante que informe a su médico si tiene:
 - Colesterol A.
 - Alcohol o bicarbonato, que son medicamentos administrados después de las tres horas.
 - Glucocorticoides.
 - Reténese o fluctuación y hipocholesterol, neoplasia.
 - Otros medicamentos para el tratamiento de la infección por VIH.
 - Anticoagulantes hormonales, que no son efectivos como único método anticonceptivo cuando se está en tratamiento con Bosentan. Su doctor y/o ginecólogo establecerá el método anticonceptivo que sea apropiado para usted.
 - Otros medicamentos para el tratamiento de la hipertensión pulmonar, alérgico y linfoático.
 - Vertigo - anisometropía.

¿QUÉ NECESITA SABER ANTES DE EMPEZAR A TOMAR BOSAR®?

No tome BOSAR® si es alérgico al Bosentan o a alguno de los demás componentes de esta medicina, si tiene problemas de hígado (pregunte a su médico), si está embarazada, o podría estarlo.
 Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.
 Dado que Bosentan puede hacer que la anticoncepción hormonal no sea efectiva (oral, anal, inyección, implante, o parche dérmico), este método por sí solo no es fiable. Por lo tanto, al usar anticonceptivos hormonales consulte a su médico.
 Lactancia Informe a su médico inmediatamente si está en periodo de lactancia. Se le aconseja interrumpir el periodo de lactancia si se le prescribe Bosentan ya que no se conoce si este medicamento pasa a la leche materna.

SAP CODE: 5253690
 ITF CODE: 0523690

Niños y Adolescentes

Bosentan no está recomendado en pacientes pediátricos con esclerosis sistémica con altitudinal digital ulcers o síndromes. Bosentan no se debe usar en niños con un peso corporal por debajo de 31 kg e hipertensión arterial pulmonar.

FERTILIDAD

Si usted es un hombre y está tomando Bosentan, es posible que este medicamento le disminuya el número de espermatozoides. No se puede descartar que pueda afectar a su capacidad para una posible paternidad. Hable con su médico si tiene alguna duda o preocupación al respecto.

CONDUCCIÓN Y USO DE MÁQUINAS

Bosentan puede inducir hipotensión (disminución de la presión sanguínea) que puede causar mareos, afectar a su visión y afectar la capacidad de conducción y uso de máquinas. Por consiguiente, si se siente mareado o ve borroso mientras está en tratamiento con Bosentan, no conduzca o maneje herramientas o maquinaria.

SOLVEDO TOMAR BOSAR®

Si olvidó tomar BOSAR®, tome la dosis en cuanto se acuerde y después continúe tomándolo en su horario habitual. No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

Si continúa repitiéndose el tratamiento con Bosentan, sus síntomas pueden empeorar. No deje de tomar Bosentan a no ser que así se lo indique su médico. Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregúntele a su médico.

POSIBLES EFECTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos. Los efectos adversos más graves con Bosentan son: - Función hepática normal que puede afectar a más de 1 de cada 10 personas. - Anemia (valor sanguíneo disminuido) que puede afectar hasta 1 de cada 10 personas. La anemia puede requerir transfusión de sangre. Sus valores hepáticos y sanguíneos serán analizados durante el tratamiento con Bosentan. Es importante que se haga estos análisis como se lo haya prescrito su médico. Los signos de que su hígado puede no estar funcionando correctamente incluyen: náuseas (sensación de vomitar), vómitos, fiebre (temperatura elevada), dolor en el estómago (abdomen), fatiga (cansancio) o pérdida de peso o del blanco en los ojos, - orina de color oscuro, - picor de la piel, - alergia o inflamación (enrojecimiento o inflamación), - trastornos visuales graves (punto ciego y muscular con visión). Si tiene alguno de estos síntomas, consulte con su médico inmediatamente.

CONSERVACIÓN DE BOSAR®

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
 Este medicamento debe ser utilizado bajo estricto control y vigilancia de médicos especialistas.
 Su venta requiere receta médica.
 No se debe consumir en niños.

Contiene un desecante NO INGERIBLE, consérvese en su envase original.
 Reporte los aspectos de reacción adversa al correo: farmacovigilancia@colpis.gov.mx
Farmaco Vigilancia@colpis.gov.mx

HECHO EN INDIA POR:

SUN PHARMACEUTICAL INDUSTRIES LIMITED,
 Industrial Area No. 3, A-3, Road Deyan,
 Mehrauli, New Delhi 110016, India.

PARA:

SUN PHARMACEUTICAL DO BRASIL LTDA
 Rodovia GO-030 Km 02, Jardim Pampas, CEP 74800-170 Goiânia/GO, Brasil.

IMPORTADO Y DISTRIBUIDO POR:

SUN PHARMA DE MEXICO, S.A. DE C.V.
 Remicho 4 milpas km. 1 Mot. 10 Carretera Tepic-Zitácuaro - La Nueva
 DMC Fase II, Sector 1, Ex Hacienda San Miguel,
 C.P. 54716, Cuicatlan Izabal, México, México.

Reg. No. 10142022 SSA IV.

Bosar 62.5mg/125mg PIL

PIL size - 122 x 192 mm/ SPIL/PK000001 - 30/JUN/2022-4001, 08/JUL/2022-4002

102/JUL/2022-4003, 09/OCT/2022-4004

Font size - 6 pt



SIN TEXTO

P.



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

ANEXOS

RESULTADO TÉCNICO DE LA EVALUACIÓN DE INCLUSIÓN DEL REGISTRO SANITARIO No. 101M2022 SSA PARA LA CLAVE PRESENTADA POR EL PROVEEDOR

PROQUIGAMA, 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, DENOMINACIÓN DISTINTIVA (MARCA) Y DENOMINACIÓN GENÉRICA A TRAVÉS DE CONVENIO MODIFICATORIO, PARA LA CLAVE QUE AMPARA EL CONTRATO NÚMERO 012NEF00102624-040-00 Y REGISTRO EN SAI U240148, DETALLADO EN EL RECUADRO FINAL, EL CUAL DERIVÓ DEL PROCEDIMIENTO DE CONTRATACIÓN AA-12-NEF-012NEF001-1-26-2024.

ESTA DIVISIÓN DE PLANEACIÓN DE BIENES TERAPÉUTICOS, EN SU CARÁCTER DE ÁREA TÉCNICA INSTITUCIONAL 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, 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		DESCRIPCION	NÚMERO DE REGISTRO SANITARIO	MARCA O DENOMINACIÓN DISTINTIVA	DENOMINACIÓN GENÉRICA	PAÍS DE ORIGEN	CUMPLE			
010	000	5600	00	00	BOSENTAN, TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: BOSENTAN 62.5 MG ENVASE CON 60 TABLETAS.	101M2022 SSA	BOSAR	BOSENTAN	INDIA	SI

ATENTAMENTE

ETC. ANA LAURA MONTES DE OCA CHORENO

ENCARGADA DE LA DIVISIÓN DE PLANEACIÓN DE BIENES TERAPÉUTICOS

311 TEXIO

P

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.

18:42

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.

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 al proveedor adjudicado.

Sobre 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 auctor 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 11, al establecer que, al perfeccionarse los contratos estos 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.

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 le 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 mas 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.

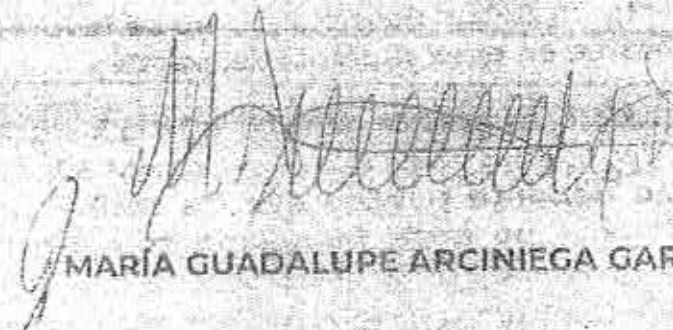
Unidad de Normatividad de Contrataciones Públicas

OFICIO No. UNCP/700/TU/AD/ 220 /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.

GCAM/EGG/MMF
Turno: 7-320/20

ASUNTO: Consulta sobre la procedencia de suscribir convenios modificatorios para la inclusión de marcas y/o registros sanitarios.



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



Dirección de Administración
Unidad de Administración
Coordinación de Control de Abasto

Of. N° 095384611800/2024/ **6994**
Ciudad de México, a 04 de noviembre de 2024.

C. Luis Manuel Maruri Guarneros y/o
Representante legal de la empresa
PROQUIGAMA, S.A. DE C.V.
Presente.

El que suscribe, hago referencia a su escrito de fecha 17 de octubre del año en curso, a través del cual solicita la inclusión de registro sanitario para la clave 010.000.5600.00.00 **BOSENTAN. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: BOSENTAN 62.5 MG ENVASE CON 60 TABLETAS**, indicando como motivo que "su fabricante licitado no podrá suministrarles para atender las ordenes de reposición, ya que por el momento no cuentan con producto y están incumpliendo con las entregas"

Al respecto, se hace la devolución de su documentación indicada al rubro, dada la improcedencia por lo siguiente:

- Conforme a una revisión realizada al contrato indicado, se detectó que el mismo se encuentra ejercido al 100% e incumplido, por lo que la solicitud de inclusión que genere su representada deberá plantearse para subsanar sus incumplimientos presentados, con independencia de la aplicación de penas convencionales y deductivas, integrando para tal fin, en su caso, documentación integrada a su solicitud inicial con esa referencia.

Por lo anterior se determinó la improcedencia del trámite que solicita.

Atentamente


Mitro, Jorge de Anda García
Titular de la Coordinación de Control de Abasto

Supervisor: Lic. Ana Laura Montes de Oca Chavero - Titular de la División de Planeación de Bienes Terapéuticos.
Revisó: Oscar Pablo Herrera Vázquez, Jefe de Área
Elaboró: Luzbeth Benítez Tovar Valdez

Con copia a:

- Titular de la Unidad de Administración, Personal (*)
- Titular de la Coordinación Técnica de Planeación, Personal (*)
- Lic. José Gerardo Bustillo Medina, - Titular de la Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios, Personal (*)
- Lic. Ana Laura Montes de Oca Chavero, - Titular de la División de Planeación de Bienes Terapéuticos, Personal (*)

(*) Se envía copia a través del SICOC

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS

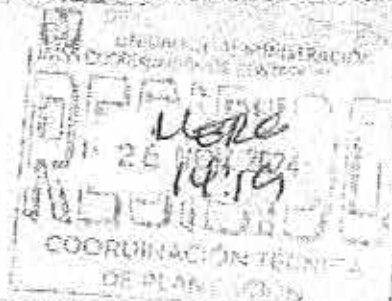


SIN TEXTO

P

Ciudad de México, a 25 de noviembre de 2024.

INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
DIRECCIÓN DE ADMINISTRACIÓN
MTRO. JORGÉ DE ANDA GARCÍA
TITULAR DE LA COORDINACIÓN DE CONTROL DE ABASTO
PRESENTE.



ASUNTO: Respuesta a oficio número
095384611800/2024/6994

Por medio de la presente le envío un cordial saludo y al mismo tiempo me permito remitir respuesta al oficio No. 095384611800/2024/6994, en el cual nos indican negativa de inclusión de clave **010.000.5600.00.00 BOSENTAN** ya que la misma se encuentra ejercida al 100% e incumplida, cabe mencionar que la solicitud es para subsanar dichos incumplimientos.

Por ello y con respecto al contrato **012NEF001102624-040-00** y registro **SAI U240148** mencionados en dicha solicitud, mi representada la empresa **PROQUIGAMA, S.A. de C.V.** solicita de su valioso apoyo para aceptar dicha petición ya que como se mencionaba anteriormente es para subsanar dichos incumplimientos y permitir suministrar a los derechohabientes del IMSS los insumos médicos que requieran.

Agradeciendo la atención a la presente, así como su comprensión quedo a sus apreciables órdenes.

ATENTAMENTE



ING. LUIS MANUEL MARURI GUARNEROS
REPRESENTANTE LEGAL
PROQUIGAMA, S.A. DE C.V.



c.c.p. Ing. José Luis Velasco Ruiz
Titular de la División de Supervisión y Control de Abasto
c.c.p. Lic. Ana Laura Montes de Oca Choreño
Titular de la División de Planeación de Bienes Terapéuticos
c.c.p. Expediente



DIVISIÓN DE CONTRATOS



P



Gobierno de
México

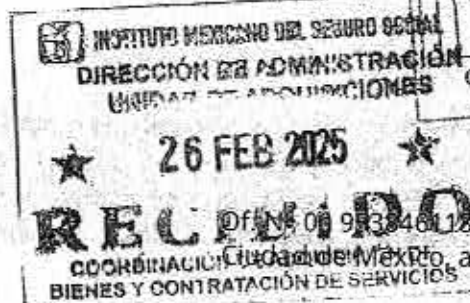


INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL

Dirección de Administración
Unidad de Administración
Coordinación de Control de Abasto

Lic. José Gonzalo Badillo Marino

Titular de la Coordinación de Adquisición de
Bienes y Contratación de Servicios
Presente



Of. 9334611200/2025/ 001280

Ciudad de México, a 24 de febrero de 2025

El que suscribe, en mi carácter de Titular de la Coordinación de Control de Abasto, área que cuenta con las facultades previstas en el numeral 7.1.1.2 del Manual de Organización de la Dirección de Administración y conforme a lo previsto en el numeral 4.17 y 5.4.13 de las Políticas, Bases y Lineamientos en Materia de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios; me dirijo a Usted, haciendo referencia al contrato número **012NEF001102624-040-00** y registro en SAI **U240148**, suscrito con el proveedor **PROQUIGAMA, S.A. DE C.V.**

Al respecto, hago de su conocimiento que el proveedor antes indicado mediante escrito solicitó inclusión de registro sanitario para la clave **010.000.5600.00.00** **BOSENTAN. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: BOSENTAN 62.5 MG ENVASE CON 60 TABLETAS**, lo anterior, ya que indica que su fabricante inicial no podrá suministrarles para atender las ordenes de reposición, indicando que con dicha inclusión subsanará los incumplimientos.

El registro sanitario que es motivo de inclusión cuya titularidad pertenece a la empresa **SUN FARMACÉUTICA DO BRASIL LTD.** tiene origen en **INDIA**, y tiene conforme al citado registro los siguientes datos:

No. de Contrato	Clave					Descripción	Marca o denominación distintiva	Denominación genérica	Registro Sanitario	Titular del Registro Sanitario	País de Origen
U240148	010	000	5600	00	00	BOSENTAN. TABLETA CADA TABLETA CONTIENE: BOSENTAN 62.5 MG ENVASE CON 60 TABLETAS.	BO SAR	BOSENTAN	101M2022 SSA	SUN FARMACÉUTICA DO BRASIL LTD.	INDIA

En este sentido considerando 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



2025
Año de
La Mujer
Indígena

Hamburgu 64 piso 5, Col. Juárez, Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06600, Ciudad de México. Tel. 5552382700, Ext. 20662

ANEXOS
DIVISION DE CONTRATOS



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 **012NEF001102624-040-00** y registro en SAI **U240148**, el registro sanitario y titularidad señalado en el recuadro de la presente solicitud, con país de origen INDIA, marca o denominación distintiva: **BOSAR** y denominación genérica **BOSENTAN**; se informan los motivos que dan origen a la presente solicitud:

- La clave antes citada, es utilizada para la Hipertensión arterial pulmonar.
- La clave motivo de inclusión representa nula atención en el contrato de referencia y no ha sido adjudicada en la compra consolidada bianual 2025-2026.
- 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 nula atención.
- Los incumplimientos a cargo del proveedor y atrasos en su entrega implican la aplicación de penas convencionales o deductivas a cargo de los administradores de contrato o sus representantes en los Órganos de Operación Administrativa Desconcentrada y Unidades Médicas de Alta Especialidad.
- La inclusión permitirá obtener mejores condiciones para el Estado, considerando la inclusión permitirá formalizar el otorgamiento de Registro Sanitario por parte de COFEPRIS el cual cumple 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, más aún considerando la nula atención de la clave en comento y la no adjudicación en la compra bianual 2025-2026.
- 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, se solicita la elaboración del convenio modificatorio en el que se incluya 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.





Gobierno de
México



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



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

Supervisó: Lic. Ana Laura Montes de Oca Choreño. - Titular de la División de Planeación de Bienes Terapéuticos
Revisó: Oscar Pablo Herrera Villalobos. - Jefe de Área
Elaboró: Lizbeth Berenice Tovar Valdez

Con copia para

Mtro. Juan Carlos Cardona Aldave. - Titular de la Unidad de Administración. Presente (*)
Lic. Rafael Ricardo Sánchez Ramos. - Titular de la Coordinación Técnica de Planeación y Contratos. Presente (*)
Mtra. María Fernanda Heraldez Ríos. - Encargada 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 (*)

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS



2025
Año de
La Mujer

Hamburgo 64 piso 5, Col. Juárez, Alcaldía Cuauhtémoc, C.P. 06600, Ciudad de México. Tel. 5552382700, Ext. 20662

SIN TEXTO

P



Gobierno de
México



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



Luz Ma. CM4

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

SOLICITUD DE ELABORACIÓN DE CONVENIOS MODIFICATORIOS		Para sello de recepción
Lugar y Fecha:		INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL COORDINACIÓN TÉCNICA DE PLANEACIÓN Y CONTRATOS ★ 27 FEB 2025 ★ RECIBIDO DIVISIÓN DE CONTRATOS
Ciudad de México, a 27 de febrero de 2025.		
Oficio:		
Of. N° 09 53 84 61 1CFD/001311/2025		
Procedimiento:		
AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024		
Número de Contrato:		
012NEF001I02624-040-00		
Firma DG:	☐ Si ☒ No	
Deberá proporcionarse copia del acuse debidamente sellado a la Coordinación de Adquisición de Bienes y Contratación de Servicios.		

Lic. Humberto Rincón Juárez
Titular de la División de Contratos
PRESENTE

Hago de su conocimiento que el Titular de la Coordinación Control de Abasto, solicitó mediante oficio 095384611800/2025/001280, (adjunto) la elaboración y formalización de un convenio modificatorio al contrato número 012NEF001I02624-040-00, con registro en SAI U240148, para realizar la inclusión de registro sanitario, para la clave 010.000.5600.00.00 adjudicada a la empresa PROQUIGAMA, S.A. DE C.V., con fundamento en el párrafo cuarto del artículo 52 de la Ley de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios del Sector Público, así como a los numerales 4.17 y 5.4.13, de las Políticas, Bases y Lineamientos en Materia de Adquisiciones, Arrendamientos y Servicios.

Lo anterior, debido a que el proveedor antes mencionado, indica que tiene problemas con el cumplimiento de las ordenes de suministro ya que sus fabricantes asignados inicialmente no cuentan con existencia del insumo.

Se anexan al presente los siguientes documentos:

- Oficio número 095384611800/2024/001280.
- 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.



2025
Año de
La Mujer
Indígena

ANEXOS
DIVISIÓN DE CONTRATOS



Gobierno de
México



INSTITUTO MEXICANO DEL SEGURO SOCIAL
SEGURIDAD Y SOLIDARIDAD SOCIAL



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

No omito mencionar que esta División a mi cargo, 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 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 otro particular, aprovecho la ocasión para enviarle un cordial saludo.

Atentamente
Titular de la División

Mtra. Araceli Sánchez Vega

Elaboró

Lic. Roberto Carlos Montelongo Pazarán
Líder de Proyectos ABO

C.c.p.

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

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

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

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

Lic. María Fernanda Heraldez Ríos - Titular de la Coordinación Técnica de Planeación. (*) - Presente.

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



2025
Año de
**La Mujer
Indígena**

Ciudad de México a 25 de febrero de 2025

Instituto Mexicano del Seguro Social
Lic. Humberto Rincón Juárez
Titular de la División de Contratos

Asunto: Modificación de Representante Legal

Mediante el presente escrito, quién suscribe Ing. Luis Manuel Maruri Guarneros, Representante Legal de la empresa Proquigama, S.A. de C.V. PERSONALIDAD QUE ACREDITO CON EL PODER NOTARIAL No. 41, 432, otorgado ante el Notario Publico No. 193, Lic. Pascual Alberto Orozco Garibay en la Ciudad de México de fecha 15 de marzo del 2017, solicito amablemente se sirva realizar el cambio de representante de todos los convenios modificatorios que deriven de los instrumentos contractuales al procedimiento **Adjudicación Directa Internacional Abierta** número **AA-12-NEF-012NEF001-I-26-2024**, para el contrato 012NEF001I02624-040-00 con registro SAI U240148.

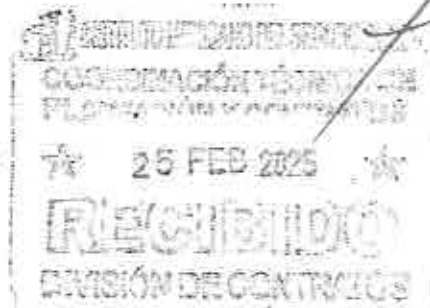
El motivo que origina mi petición obedece a que el C. Luis Arturo Monzalvo Sámano, por así convenir a sus intereses dejó de ser parte de la empresa Proquigama, S.A. de C.V., por lo que a partir de esta fecha el que suscribe el presente fungirá como Representante Legal para firmar todo tipo de instrumento contractual y sus convenios modificatorios que sean emitidos por el IMSS.

Nota: Se anexa copia de Poder Notarial y copia de Identificación Oficial del Representante Legal.

Quedo a sus apreciables ordenes para cualquier duda al respecto.

Atentamente

Ing. Luis Manuel Maruri Guarneros
Representante Legal
Proquigama, S.A. de C.V.



ANEXOS
DIVISION DE CONTRATOS

SIN TEXTO

P