

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024030766 DE 2 de Julio de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ANTECEDENTES

Que mediante radicado No. 20211275410 de fecha 09/12/2021, el señor Miguel Garay Gómez, actuando en calidad de Apoderado de la sociedad importadora TECNOFARMA COLOMBIA S.A.S con domicilio en Bogotá D.C., presentó solicitud de registro sanitario para el producto MACINTA® 10 mg tabletas recubiertas, en la modalidad IMPORTAR y VENDER, a favor de MONTE VERDE S.A. con domicilio en ARGENTINA.

Que mediante Auto No. 2024000107 del 12/01/2024 la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del INVIMA solicitó el cumplimiento de los siguientes requerimientos:

1. Presentaciones
2. Proceso De Fabricación
3. Especificaciones de calidad
4. Estudios de Estabilidad
5. Artes

Que mediante radicado No. 20241053780 de fecha 06/03/2024, el señor Miguel Garay Gómez, actuando en calidad de Apoderado de la sociedad ADIUM S.A.S con domicilio en Bogotá D.C., allegó respuesta al auto previamente mencionado dentro de los términos legalmente establecidos. Así mismo, mediante respuesta de auto el usuario informa lo siguiente: “...Adicionalmente, me permito aclarar que la razón social del importador ha cambiado de TECNOFARMA COLOMBIA SAS a ADIUM S.A.S razón por la cual solicitamos se modifique la razón social del IMPORTADOR Y DISTRIBUIDOR del producto de TECNOFARMA COLOMBIA SAS a ADIUM S.A.S.”

CONSIDERACIONES DEL DESPACHO

Frente a los documentos técnico/legales allegados por el interesado con radicado inicial No. 20211275410 de fecha 09/12/2021, radicado de respuesta auto No. 20241053780 de fecha 06/03/2024, este Despacho se permite hacer las siguientes consideraciones:

Que mediante certificado de Buenas Prácticas de Manufactura Resolución Nro. 2022600643 de fecha 08/11/2022 expedido por la autoridad INVIMA, se establece la capacidad y el alcance al establecimiento MONTE VERDE S.A., ubicado en RUTA NACIONAL N° 40 S/N ESQUINA CALLE 8, DEPARTAMENTO DE POCITO, PROVINCIA DE SAN JUAN-ARGENTINA, para la fabricación del producto terminado. Documento vigente hasta 12/12/2025.

Que mediante certificado de Buenas Prácticas de Manufactura Resolución Nro. 2022025747 de fecha 02/08/2022 expedido por la autoridad INVIMA, se establece la capacidad y el alcance al establecimiento ADIUM PHARMA S.A.- INDUSTRIA FARMACEÚTICA UNIÓN DE VERTICES DE TECNOFARMA S.A. Ubicado en RUTA NACIONAL No. 8 km 17,500 Locales 320, 325B, 325D, 332 y 801, Zona Franca Zona América Montevideo, Uruguay, para el acondicionamiento del producto terminado. Documento vigente hasta 23/09/2025

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024030766 DE 2 de Julio de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

Que los estudios de estabilidad del producto terminado allegados mediante radicado No. 20211275410 de fecha 09/12/2021 (folios 584 a 592), cumplen los requerimientos del Decreto 677 de 1995, además de las guías ICH. Los estudios de estabilidad a largo plazo fueron realizados en 03 lotes a escala piloto con el fabricante MONTE VERDE S.A., DE LA PROVINCIA DE SAN JUAN-ARGENTINA y material de envase blíster PVC-PCTFE (ACLAR) incoloro/aluminio, con la siguiente frecuencia de tiempos 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses bajo condiciones de temperatura y humedad relativa de $30\pm 2^{\circ}\text{C}$ / $75 \pm 5\%$, los cuales soportan un tiempo de vida útil de (24) meses bajo condiciones de almacenamiento (30°C / 75% HR). Así mismo, mediante radicado nro. 20241053780 de fecha 06/03/2024 folio nro. 163, el usuario allega la siguiente información: *“...nos comprometemos a continuar con los estudios de estabilidad sobre lotes on going los cuales nos permitirán seguir evaluando y ratificando la estabilidad del producto. Cabe destacar que esto se realizará conforme a la planificación de la planta productiva la cual está sujeta a demanda comercial...”*

Que la marca nominativa MACINTA® se encuentra registrada en la clase No. 5 de Productos farmacéuticos, a favor de ZODICA INTERNATIONAL CORPORATION quien concedió a MONTE VERDE S.A autorización para su uso, con vigencia hasta el 8/08/2027 en la Superintendencia de Industria y Comercio.

Que los artes de material de envase y empaque (blister y caja plegadiza) allegados mediante radicado No 20241053780 de fecha 06/03/2024 (folios 167-168) cumplen con lo establecido en los Artículos 72 y 74 del Decreto 677 de 1995.

Que una vez revisado el Inserto allegado mediante radicado No. 20241053780 de fecha 06/03/2024 (Folio 164 - 166) corresponde con la información aprobada en las actas 17 de 2017 numeral 3.3.6 SEMPB primera parte y acta 09 de 2014 numeral 3.1.1.1 SEMPB, que aprobó la Evaluación Farmacológica del producto MACINTENTAN 10 mg. Además, la información técnica que en este se consigna se encuentra soportada y ajustada a los requerimientos de la administración.

Que con base en el Decreto 677 de 1995, Decreto 2086 de 2010 y demás normas que los modifican, junto con la norma farmacológica No. 7.9.0.0N60, actas de Comisión Revisora Nros. 17 de 2017 numeral 3.3.6 SEMPB primera parte y Acta 09 de 2014 numeral 3.1.1.1 SEMPB y la documentación allegada por el interesado previo estudio técnico y legal, la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos,

RESUELVE

ARTICULO PRIMERO. Conceder REGISTRO SANITARIO

PRODUCTO: MACINTA® 10 mg TABLETAS RECUBIERTAS,
REGISTRO SANITARIO No.: **INVIMA 2024M-0021541**
TIPO DE REGISTRO: IMPORTAR Y VENDER
TITULAR: MONTE VERDE S.A. con domicilio en RUTA NACIONAL N° 40 S/N
ESQUINA CALLE 8, DEPARTAMENTO DE POCITO, PROVINCIA DE SAN
JUAN ARGENTINA
FABRICANTE: MONTE VERDE S.A. con domicilio en RUTA NACIONAL N° 40 S/N
ESQUINA CALLE 8, DEPARTAMENTO DE POCITO, PROVINCIA DE SAN
JUAN- ARGENTINA
IMPORTADOR: ADIUM SAS con domicilio en carrera 16 Nro. 85-96 de BOGOTA - D.C.

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024030766 DE 2 de Julio de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

ACONDICIONADOR: ADIUM PHARMA S.A. con domicilio en RUTA NACIONAL No. 8 km 17,500 Locales 320, 325B, 325D, 332 y 801, Zona Franca Zona America Montevideo, Uruguay

CONDICION DE VENTA: CON FORMULA FACULTATIVA

PRINCIPIO ACTIVO: Cada tableta recubierta contiene 10 mg de macitentan

FORMA FARMACEUTICA: TABLETA RECUBIERTA

VIA ADMINISTRACIÓN: ORAL

PRESENTACIÓN COMERCIAL: CAJA X 10 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLÍSTER PVC-PCTFE (ACLAR) INCOLORO ALUMINIO
M. MEDICA CAJA X 10 TABLETAS RECUBIERTAS EN BLÍSTER PVC-PCTFE (ACLAR) INCOLORO ALUMINIO

INDICACIONES: NUEVAS INDICACIONES:
PARA EL TRATAMIENTO A LARGO PLAZO DE HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR (HAP), COMO MONOTERAPIA O EN COMBINACIÓN PARA REDUCIR LA PROGRESIÓN DE LA ENFERMEDAD EN PACIENTES DIAGNOSTICADOS CON HAP SINTOMÁTICA CLASE FUNCIONAL II A III DE LA OMS, IDIOPÁTICA O HEREDITARIA, Y HAP ASOCIADA CON ENFERMEDAD DEL TEJIDO CONECTIVO O ENFERMEDAD CONGÉNITA CARDIACA.

NOTA DE FARMACOVIGILANCIA: LOS REPORTE DE EVENTOS ADVERSOS SE DEBEN PRESENTAR A LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS - GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA MEDIANTE EL MECANISMO ESTABLECIDO POR EL INVIMA PARA TAL FIN Y EN LOS TIEMPOS ESTABLECIDOS EN LA NORMATIVIDAD SANITARIA VIGENTE APLICABLE, ASÍ MISMO EL INTERESADO DEBERÁ DISPONER DE UN INFORME PERIÓDICO DE SEGURIDAD ACTUALIZADO PARA PRESENTAR A REQUERIMIENTO DEL INVIMA, POR ÚLTIMO, SE DEBE INFORMAR AL GRUPO DE FARMACOVIGILANCIA LOS CAMBIOS DE SEGURIDAD QUE SE PRESENTEN DURANTE LA COMERCIALIZACIÓN DEL PRODUCTO.

CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS: CONTRAINDICACIONES: HIPERSENSIBILIDAD A MACITENTAN O A CUALQUIERA DE SUS EXCIPIENTES. EMBARAZO. MUJERES EN EDAD POTENCIAL DE EMBARAZO QUE NO ESTÉN USANDO UN MÉTODO EFICAZ DE CONTRACEPCIÓN. ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO, SE DEBE OBSERVAR LA ELEVACIÓN DE LAS AMINOTRANSFERASAS HEPÁTICAS, POR EJEMPLO, ASPARTATO AMINO-TRANSFERASA (AST) Y/O ALANINA AMINOTRANSFERASA (ALT) EN MÁS DE TRES VECES EL NIVEL SUPERIOR NORMAL.

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS: FUNCIÓN HEPÁTICA:
LAS ELEVACIONES DE LAS AMINOTRANSFERASAS HEPÁTICAS (AST, ALT) HAN SIDO ASOCIADAS CON HAP Y CON OTROS ANTAGONISTAS DE LOS RECEPTORES DE ENDOTELINA (ERAS). NO

RESOLUCIÓN No. 2024030766 DE 2 de Julio de 2024

Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

SE DEBE INICIAR MACINTA® EN PACIENTES CON TRANSAMINASAS ELEVADAS ($> 3 \times \text{LSN}$) EN LA LÍNEA BASAL. DEBIDO A LA FALTA DE DATOS, EL TRATAMIENTO CON MACINTA® NO PUEDE SER RECOMENDADO EN PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA MODERADA Y GRAVE.

LOS VALORES DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS DEBEN DETERMINARSE ANTES DE INICIAR EL TRATAMIENTO Y LA PRUEBA DEBE REPETIRSE SEGÚN CRITERIO CLÍNICO. SI SE PRODUCEN, INEXPLICABLES ELEVACIONES DE AMINOTRANSFERASAS CLÍNICAMENTE RELEVANTES Y PERSISTENTES, O SI LAS ELEVACIONES VAN ACOMPAÑADAS DE UN AUMENTO DE LA BILIRRUBINA $> 2 \times \text{LSN}$, O POR SÍNTOMAS CLÍNICOS DE LESIÓN HEPÁTICA, SE DEBE SUSPENDER MACINTA® EL REINICIO DE TRATAMIENTO PUEDE SER CONSIDERADO DESPUÉS DEL REGRESO DE LOS NIVELES DE LAS ENZIMAS HEPÁTICAS DENTRO DEL RANGO NORMAL EN PACIENTES QUE NO HAN EXPERIMENTADO SÍNTOMAS CLÍNICOS DE DAÑO HEPÁTICO. SE RECOMIENDA CONSULTAR UN HEPATÓLOGO.

CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA:

AL IGUAL QUE CON OTRAS ERAS, EL TRATAMIENTO CON MACINTA® PUEDE ESTAR ASOCIADO CON UNA DISMINUCIÓN DE LA CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA. EN LOS ESTUDIOS CONTROLADOS CON PLACEBO, LAS DISMINUCIONES RELACIONADAS CON MACITENTAN EN LA CONCENTRACIÓN DE HEMOGLOBINA SE PRODUJERON TEMPRANO Y LOS NIVELES SE MANTUVIERON ESTABLES DURANTE EL TRATAMIENTO CRÓNICO. SE HAN REPORTADO CON MACINTA® Y OTRAS ERAS CASOS DE ANEMIA QUE REQUERÍAN TRANSFUSIONES SANGUÍNEAS. NO SE RECOMIENDA EL INICIO DE MACINTA EN PACIENTES CON ANEMIA SEVERA ANTES DEL TRATAMIENTO. SE RECOMIENDA QUE LAS CONCENTRACIONES DE HEMOGLOBINA SEAN MEDIDAS ANTES DE LA INICIACIÓN DEL TRATAMIENTO Y DE LAS PRUEBAS REPETIDAS DURANTE EL TRATAMIENTO COMO SE INDICA CLÍNICAMENTE.

ENFERMEDAD PULMONAR VENO- OCLUSIVA (EPVO) SE HAN REPORTADO CASOS DE EDEMA PULMONAR CON VASODILATADORES (PRINCIPALMENTE PROSTACICLINAS) CUANDO SE UTILIZAN EN PACIENTES CON ENFERMEDAD PULMONAR VENO- OCLUSIVA. EN CONSECUENCIA, SI SE PRESENTAN SIGNOS DE EDEMA PULMONAR CUANDO SE ADMINISTRA MACINTA® EN PACIENTES CON HAP, SE DEBE CONSIDERAR LA POSIBILIDAD DE ENFERMEDAD VENO- OCLUSIVA PULMONAR ASOCIADA.

FUNCIÓN RENAL

LOS PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL MODERADA O SEVERA PUEDEN CORRER UN MAYOR RIESGO DE SUFRIR UNA CAÍDA EN LA PRESIÓN ARTERIAL Y ANEMIA DURANTE EL TRATAMIENTO CON MACINTA®. POR LO TANTO, DEBE CONSIDERARSE EL CONTROL DE LA PRESIÓN ARTERIAL Y DE LA HEMOGLOBINA. NO HAY EXPERIENCIA CON EL USO DE MACINTA® EN PACIENTES CON

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024030766 DE 2 de Julio de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

INSUFICIENCIA RENAL GRAVE O AQUELLOS SOMETIDOS A DIÁLISIS;
POR LO TANTO, EL USO DE MACINTA ® NO SE RECOMIENDA EN ESTOS PACIENTES.

HIPERTENSIÓN ARTERIAL PULMONAR EN PACIENTES CON INFECCIÓN POR VIH, DROGAS Y TOXINAS:

EXISTE UNA EXPERIENCIA LIMITADA DEL USO DE MACINTA ® EN PACIENTES CON HAP ASOCIADA A INFECCIÓN POR EL VIH, LOS MEDICAMENTOS Y TOXINAS.

FERTILIDAD MASCULINA:

SE OBSERVÓ EL DESARROLLO DE ATROFIA TUBULAR TESTICULAR EN LOS MACHOS DESPUÉS DEL TRATAMIENTO DE POR VIDA CON MACITENTAN EN RATAS. LA RELEVANCIA DE ESTE HALLAZGO PARA LOS HUMANOS ES DESCONOCIDO.

USO CONCOMITANTE CON OTROS MEDICAMENTOS
EXCIPIENTES

MACINTA ® CONTIENE LACTOSA MONOHIDRATO. LOS PACIENTES CON PROBLEMAS HEREDITARIOS POCO FRECUENTES DE INTOLERANCIA A LA GALACTOSA, DEFICIENCIA DE LAPP-LACTASA O MALA ABSORCIÓN DE GLUCOSA-GALACTOSA NO DEBEN TOMAR MACINTA.

OBSERVACIONES:

MEDICAMENTO ESENCIAL. LAS CONTRAINDICACIONES Y ADVERTENCIAS DEBEN IR EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES MÁS LA FECHA DE VENCIMIENTO Y EL NÚMERO DE LOTE.

EL TITULAR, ENVASADOR Y FABRICANTE AUTORIZADO EN EL REGISTRO SANITARIO, ADQUIEREN LA OBLIGACIÓN DE MANTENER LAS BUENAS PRÁCTICAS DE MANUFACTURA Y ACTUALIZAR LAS ESPECIFICACIONES DE MATERIAS PRIMAS Y PRODUCTO TERMINADO, DE ACUERDO A LA ÚLTIMA VERSIÓN DE LAS FARMACOPEAS OFICIALES EN COLOMBIA, DURANTE LA VIGENCIA DEL REGISTRO SANITARIO. LO ANTERIOR SERÁ OBJETO DE VIGILANCIA POR PARTE DE ESTE INSTITUTO.

TODA INFORMACIÓN CIENTÍFICA, PROMOCIONAL O PUBLICITARIA SOBRE LOS MEDICAMENTOS DEBERÁ SER REALIZADA CON ARREGLO A LAS CONDICIONES DEL REGISTRO SANITARIO Y A LAS NORMAS TÉCNICAS Y LEGALES PREVISTAS EN EL ARTÍCULO 79 DEL DECRETO 677 DE 1995. LAS PRESENTACIONES COMERCIALES APROBADAS EN EL REGISTRO SANITARIO PODRÁN SER EMPLEADAS COMO PRESENTACIONES INSTITUCIONALES, SIEMPRE Y CUANDO EN LAS ETIQUETAS Y EMPAQUES DE LOS PRODUCTOS FABRICADOS CON DESTINO A LAS ENTIDADES DE PREVISIÓN, ASISTENCIA O SEGURIDAD SOCIAL Y SIMILARES, SE ENCUENTREN MARCADAS CON UNA LEYENDA QUE ESPECIFIQUE TAL CONDICIÓN O EXCLUSIVIDAD, DE MODO QUE NO OCULTE LA INFORMACIÓN APROBADA EN LOS ARTES

VIDA ÚTIL:

24 meses a partir de la fecha de fabricación

República de Colombia
Ministerio de Salud y Protección Social
Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos – INVIMA

RESOLUCIÓN No. 2024030766 DE 2 de Julio de 2024
Por la cual se concede un Registro Sanitario

El Director Técnico de la Dirección de Medicamentos y Productos Biológicos del Instituto Nacional de Vigilancia de Medicamentos y Alimentos INVIMA delegado mediante Resolución 2012030820 del 19 de octubre de 2012, en ejercicio de las facultades Legales Conferidas en el Decreto 2078 de 2012, Decreto 677 de 1995 y Ley 1437 de 2011.

CONDICIONES DE
ALMACENAMIENTO: ALMACENAR A UNA TEMPERATURA MENOR A 30 °C EN SU
EMPAQUE Y ENVASE ORIGINAL.
EXPEDIENTE NO.: 20218092
RADICACIÓN NO.: 20211275410

ARTÍCULO SEGUNDO: APROBAR como único diseño los artes de material de envase y empaque allegados mediante radicado No. 20241053780 de fecha 06/03/2024 (folios 167-168) para las presentaciones comercial y muestra médica aprobadas, en los cuales deberán incluir el número del Registro Sanitario otorgado en el presente acto administrativo.

ARTÍCULO TERCERO: APROBAR el Inserto allegado radicado No. 20241053780 de fecha 06/03/2024 (Folio 164 a 166).

ARTÍCULO CUARTO: El tiempo de vida útil asignado para el medicamento amparado en la presente resolución, se soportó con estudios acelerados con la siguiente frecuencia de tiempo 0, 3, 6, 9, 12, 18 y 24 meses bajo condiciones de Temperatura y humedad de $30^{\circ}\text{C} \pm 2^{\circ}\text{C}$ y $75\% \pm 5\% \text{HR}$. Así mismo, se adquiere el compromiso de poner en práctica un programa permanente de estabilidad sobre lotes industriales recientes (On-Going) y por el tiempo de vida útil previamente otorgado, acorde con el numeral 17.25 de la Resolución 1160 de 2016

ARTÍCULO QUINTO: NOTIFICAR por medios electrónicos, de conformidad con lo previsto en el Artículo 56 de la Ley 1437 del 2011 al Representante Legal o Apoderado del titular el contenido de la presente Resolución, advirtiéndole que contra ella procede el recurso de reposición, que podrá interponerse dentro de los Diez (10) días hábiles, contados a partir del día siguiente de la notificación de la presente Resolución ante el Director Técnico de Medicamentos y Productos Biológicos del Invima, de conformidad con lo establecido en el Artículo 76 del Código de Procedimiento Administrativo y de lo Contencioso Administrativo, Ley 1437 del 2011. La notificación quedará surtida a partir de la fecha y hora en que el administrado reciba el acto administrativo.

ARTICULO SEXTO. La presente Resolución rige a partir de la fecha de su ejecutoria

NOTIFIQUESE Y CUMPLASE

Dada en Bogotá, D.C. a los 2 de Julio de 2024.

Este espacio, hasta la firma se considera en blanco.



SANDRA MARIA MONTOYA ESCOBAR
DIRECTOR TÉCNICO DE LA DIRECCIÓN DE MEDICAMENTOS Y PRODUCTOS BIOLÓGICOS

Proyectó: Legal: etellezg, Técnico: bgabaldonm Revisó: cordina_medicamentos