



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
1983/2023 - 40 AÑOS DE DEMOCRACIA

Disposición

Número: DI-2023-257-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES

Jueves 12 de Enero de 2023

Referencia: 1-0047-2000-000060-21-0

VISTO el Expediente N° 1-0047-2000-000060-21-0 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial CARIBOU y nombre/s genérico/s MACITENTAN , la que será elaborada en la República Argentina de acuerdo con los datos identificatorios característicos incluidos en el Certificado de Inscripción, según lo solicitado por la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A .

ARTÍCULO 2º.-Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE_VERSION05.PDF / 0 - 12/12/2022 14:55:17, PROYECTO DE PROSPECTO_VERSION05.PDF / 0 - 12/12/2022 14:55:17, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO_VERSION03.PDF / 0 - 29/11/2022 14:14:28, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO_VERSION04.PDF / 0 - 29/11/2022 14:14:28 .

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5º.- Establécese que la firma LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION01.PDF / 0 - 09/11/2022 08:47:13 PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO_VERSION02.PDF / 0 - 09/11/2022 08:47:13 aprobado.

ARTÍCULO 6º.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7º.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1º de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8º.- Regístrese. Inscríbase el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000060-21-0

ml

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2023.01.12 16:33:30 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología
Médica

Digitally signed by Gestion Documental
Electronica
Date: 2023.01.12 16:33:37 -03:00

DOSSIER DE CARIBOU
Macitentan 10 mg Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Rotulo Secundario

CARIBOU
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: Macitentan 10.00 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 38,86 mg, Celulosa microcristalina pH101 15,75 mg, Almidon glicolato de sodio 2,80 mg, PVP K30 2,10mg, Polisorbato 80 0,14mg, Estearato de magnesio 0,35 mg, Lay AQ P463120X (alcohol polivinilico 1,29 mg; dióxido de titanio 0,89 mg; talco 0,50 mg; lecitina de soja 0,11 mg; goma xantica 0,01 mg) 2,8 mg.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Ver prospecto Adjunto.

30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 30°C. Conservar en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43 - Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en: Dean Funes 353 - Avellaneda



LOTE:
VENCIMIENTO:

FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por:
CAMBIASO Jose Luis

Página 1 de 1

DOSSIER DE CARIBOU
Macitentan 10 mg Comprimidos Recubiertos
Proyecto de Rotulo Primario

CARIBOU
MACITENTAN 10 mg

LOTE:
VENCIMIENTO:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Firmado digitalmente por:
CAMBIASO Jose Luis

Página 1 de 1

CARIBOU
MACITENTAN 10 mg
Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Principio Activo: Macitentan 10.00 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato 38,86 mg, Celulosa microcristalina pH101 15,75 mg, Almidon glicolato de sodio 2,80 mg, PVP K30 2,10mg, Polisorbato 80 0,14mg, Estearato de magnesio 0,35 mg, Lay AQ P463120X (alcohol polivinilico 1,29 mg; dióxido de titanio 0,89 mg; talco 0,50 mg; lecitina de soja 0,11 mg; goma xantica 0,01 mg) 2,8 mg.

Código ATC: C02KX04

ACCION TERAPEUTICA:

Antihipertensivos para la Hipertensión arterial pulmonar

Indicaciones

Tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para reducir la morbilidad y el riesgo de muerte

Acción Farmacológica

Mecanismo de acción

La endotelina (ET)-1 y sus receptores (ET A y ET B) median una variedad de efectos tales como vasoconstricción, fibrosis, proliferación, hipertrofia e inflamación. En el estado patológico, como en la HAP, el sistema de endotelina local está regulado al alza y está implicado en la hipertrofia vascular y el daño orgánico. Macitentan es un antagonista dual de los receptores ET A y ET B activo por vía oral que evita que ET-1 se una al receptor. Macitentan tiene alta afinidad y unión persistente a los receptores ET de las células del músculo liso arterial pulmonar humano.

Las propiedades fisicoquímicas de macitentan favorecen la penetración en los tejidos, especialmente en el tejido pulmonar enfermo.

Uno de los metabolitos de macitentan también es farmacológicamente activo en los receptores ET y su *potencia in vitro* se estima en aproximadamente un 20 % de la del compuesto original.

En modelos de hipertensión pulmonar, macitentan redujo selectivamente la presión pulmonar media sin afectar la presión arterial sistémica, evitó la hipertrofia arterial pulmonar y la remodelación del ventrículo derecho y aumentó significativamente la supervivencia.

Farmacodinámica

En voluntarios sanos, macitentan aumentó las concentraciones plasmáticas de ET-1 de forma dependiente de la dosis después de dosis únicas y múltiples.

Firmado digitalmente por:
CAMBIASO Jose Luis

En un estudio cruzado, aleatorizado, controlado con placebo, de 4 vías, con un control positivo, voluntarios sanos recibieron dosis repetidas de 10 mg y 30 mg de macitentan. Esto no tuvo un efecto significativo sobre el intervalo QTc.

Farmacocinética

La farmacocinética de macitentan y su metabolito activo se ha probado principalmente en sujetos sanos.

La exposición a macitentan en pacientes con PAH fue aproximadamente 1,3 veces mayor en términos de AUC y Cmax que en sujetos sanos. La exposición del metabolito activo, que es aproximadamente 5 veces más potente que macitentan, fue aproximadamente 1,3 veces mayor (expresada como AUC y Cmax) en pacientes que en sujetos sanos.

La farmacocinética de macitentan no se ve afectada por la gravedad de la enfermedad en pacientes con HAP.

Después de dosis múltiples, la farmacocinética de macitentan es proporcional a la dosis hasta una dosis de 10 mg inclusive.

Absorción

Las concentraciones plasmáticas máximas de macitentan se alcanzaron aproximadamente 8 horas después de la administración. Posteriormente, las concentraciones plasmáticas de macitentan y su metabolito activo disminuyeron lentamente. Las semividas de eliminación aparentes fueron de aproximadamente 16 y 48 horas, respectivamente.

En sujetos sanos, la exposición a macitentan y su metabolito activo no se ve afectada por los alimentos. Por lo tanto, macitentan se puede tomar con o sin alimentos.

Distribución

Macitentan y su metabolito activo ACT-132577 se distribuyen bien en los tejidos, como lo indica el volumen aparente de distribución (Vss/F) de aproximadamente 50 L y 40 L, respectivamente.

Macitentan y su metabolito activo se unen en gran medida (>99 %) a las proteínas plasmáticas, principalmente a la albúmina y, en menor medida, a la glicoproteína alfa-ácida.

Metabolismo

Macitentan se metaboliza a través de cuatro vías principales. La despropilación oxidativa de la sulfamida produce un metabolito farmacológicamente activo. Esta respuesta depende del sistema del citocromo P450 o principalmente de CYP3A4, con participación menor de CYP2C8, CYP2C9 y CYP2C19. El metabolito activo circula en el plasma humano y puede contribuir al efecto farmacológico.

Otras vías metabólicas producen productos farmacológicamente inactivos. Entre estos, CYP2C9 juega un papel dominante con menor participación de CYP2C8, CYP2C19 y CYP3A4.

Eliminación

Macitentan sufre un extenso metabolismo antes de la excreción. La principal excreción es a través de la orina, representando aproximadamente el 50% de la dosis.

Cinética de grupos especiales de pacientes

La edad, la etnia caucásica o asiática o el género no tienen un efecto clínicamente relevante sobre la farmacocinética de macitentan y su metabolito activo.

Dsfunción hepática

En pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada y grave, los niveles plasmáticos de macitentan se redujeron en un 21 %, 34 % y 6 %, y los del

metabolito activo en un 20 %, 25 % y 25 %, respectivamente. Esta disminución no se considera clínicamente relevante.

Disfuncion renal

En pacientes con insuficiencia renal grave, los niveles plasmáticos de macitentan y su metabolito activo fueron 1,3 y 1,3 veces superiores, respectivamente. 1,6 veces mayor. Este aumento no se considera clínicamente relevante.

Datos preclínicos

Los estudios de toxicidad en ratones, ratas y perros durante períodos de hasta 39 semanas con la administración repetida de dosis de 2 a 6 veces superiores a la dosis terapéutica humana de 10 mg por día no mostraron efectos adversos.

En perros, macitentan redujo la presión arterial a concentraciones plasmáticas similares a la concentración plasmática terapéutica en humanos. Se observó engrosamiento de la íntima de las arterias coronarias después de 4 a 39 semanas de tratamiento a 17 veces la concentración plasmática terapéutica humana. Debido a la sensibilidad específica de la especie y al margen de seguridad, este hallazgo no se considera relevante para los humanos.

Toxicidad a largo plazo

No se observó toxicidad hepática en estudios de toxicidad a largo plazo en ratones, ratas y perros a 12 a 116 veces la concentración plasmática terapéutica humana.

Carcinogenicidad

Los estudios de carcinogenicidad durante 2 años con una rata 18 veces y en ratones 116 veces la concentración plasmática terapéutica humana no dieron evidencia de un potencial carcinogénico.

Se observó dilatación reversible de los túbulos testiculares en estudios de toxicidad crónica en ratas a 7 veces y en perros a 23 veces la concentración plasmática terapéutica humana. Se observó atrofia de los túbulos testiculares en ratas después de 2 años de tratamiento a concentraciones plasmáticas cuatro veces superiores a la exposición humana.

Toxicidad reproductiva

Macitentan no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad en ratas macho o hembra a concentraciones plasmáticas terapéuticas humanas de 18 a 44 veces superiores y no tuvo ningún efecto sobre el recuento, la motilidad y la morfología de los espermatozoides en ratas macho.

No se observaron efectos testiculares adversos en ratones después de 2 años de tratamiento.

Se ha demostrado que macitentan es teratogénico en conejos y ratas en todas las dosis probadas. Las anomalías cardiovasculares y las anomalías de fusión del arco mandibular estaban presentes en ambas especies: A.

La administración de macitentan a ratas hembra durante el final del embarazo y la lactancia redujo la supervivencia de las crías y la función reproductiva en 5 veces la concentración plasmática terapéutica humana.

El tratamiento de ratas jóvenes desde el día 4 al 114 después del nacimiento resultó en una reducción del aumento de peso corporal y atrofia de los túbulos testiculares a una concentración plasmática 7 veces superior al valor terapéutico humano. La fertilidad no se vio afectada.

Datos adicionales (toxicidad local, fototoxicidad, inmunotoxicidad)

Macitentan no fue genotóxico en una batería estándar de estudios in vitro e in vivo. Macitentan no fue fototóxico in vivo.

Posología y modo de administración

El tratamiento solo debe ser iniciado y supervisado por un médico con experiencia en el manejo de la hipertensión arterial pulmonar.

Caribou es eficaz como monoterapia o en combinación con inhibidores de la fosfodiesterasa-5 o prostanoides inhalados/orales.

Los comprimidos recubiertos con película no se pueden dividir y deben tragarse enteros.

Dosis habitual:

Caribou se toma a una dosis de 10 mg una vez al día con o sin alimentos. Los comprimidos recubiertos con película deben tragarse enteros con agua y no deben masticarse, dividirse ni triturarse.

Instrucciones especiales de dosificación:

Pacientes con disfunción hepática

Según los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, moderada o grave (ver sección Farmacocinética).

No hay experiencia clínica con el uso de Caribou en pacientes con insuficiencia hepática de moderada a grave. Por lo tanto, no se puede recomendar el uso de Caribou en estos pacientes (ver sección «Advertencias y precauciones»).

Pacientes con disfunción renal

Según los datos farmacocinéticos, no es necesario ajustar la dosis en caso de insuficiencia renal. No hay experiencia sobre el uso de Caribou en pacientes con HAP con insuficiencia renal grave. Por lo tanto, no se puede recomendar el uso de Caribou en pacientes con insuficiencia renal grave y en pacientes en diálisis.

Pacientes de edad avanzada

No se requiere ajuste de dosis en pacientes mayores de 65 años (ver sección Farmacocinética).

Niños y jóvenes

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Caribou en niños menores de 12 años. En adolescentes mayores de 12 años, la experiencia clínica es limitada. La dosis recomendada es de 10 mg una vez al día.

Contraindicaciones

- Hipersensibilidad a macitentan o a alguno de los excipientes.
- Embarazo.
- Mujeres en edad fértil que no utilizan métodos anticonceptivos adecuados.
- Antes de iniciar el tratamiento, elevación de las aminotransferasas hepáticas, es decir, aspartato aminotransferasa (AST) y/o alanina aminotransferasa (ALT) a más de tres veces el límite superior de la normalidad

Advertencias y precauciones

Función hepática

Las elevaciones de las aminotransferasas hepáticas (AST, ALT) están asociadas con PAH y con antagonistas de los receptores de endotelina (ERA).

Si hay un aumento de las aminotransferasas hepáticas (>3x ULN) antes del inicio del tratamiento, no se debe iniciar la terapia con Caribou. Debido a la falta de datos, no se puede recomendar el tratamiento con Caribou en pacientes con insuficiencia hepática moderada y grave.

Los niveles de enzimas hepáticas deben determinarse antes de iniciar el tratamiento y controlarse según esté clínicamente indicado.

Caribou debe suspenderse si hay un aumento persistente, inexplicable y clínicamente relevante de las aminotransferasas, o si el aumento está asociado con un aumento de la bilirrubina >2x ULN, o si hay síntomas clínicos de daño

hepático. En pacientes sin signos clínicos de daño hepático, se puede considerar la reanudación del tratamiento una vez que las enzimas hepáticas hayan vuelto a la normalidad. Se recomienda la consulta de un especialista en hígado.

Concentración de hemoglobina

Al igual que con otros ERA, el tratamiento con Caribou puede estar asociado con una disminución en la concentración de hemoglobina. En estudios controlados con placebo, las disminuciones asociadas con macitentan en las concentraciones de hemoglobina ocurrieron al inicio y permanecieron estables durante el tratamiento a largo plazo.

Se han informado casos de anemia que requirieron transfusiones de sangre con Caribou y otros ERA.

Si hay anemia severa antes del tratamiento, no se recomienda el tratamiento con Caribou.

Se recomienda medir los niveles de hemoglobina antes de iniciar el tratamiento y luego controlarlos durante el tratamiento según esté clínicamente indicado.

Enfermedad venooclusiva pulmonar (EVOP)

Se han notificado casos de edema pulmonar en pacientes con enfermedad venooclusiva pulmonar tras el uso de vasodilatadores (principalmente prostaciclina). Si los pacientes con PAH desarrollan signos de edema pulmonar durante el tratamiento con Caribou, se debe considerar la posibilidad de enfermedad venooclusiva pulmonar asociada.

Función renal

El tratamiento con Caribou puede aumentar el riesgo de hipotensión y anemia en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave. Por lo tanto, se debe considerar el control de la presión arterial y la hemoglobina. No hay experiencia sobre el uso de Caribou en pacientes con insuficiencia renal grave y pacientes en diálisis. Por lo tanto, no se puede recomendar el uso de Caribou en estos pacientes.

Hipertensión arterial pulmonar asociada a infección por VIH, fármacos y toxinas

La experiencia clínica con Caribou en el tratamiento de HAP asociada con pacientes con VIH o con fármacos y toxinas es limitada.

Uso en mujeres en edad fértil

Ver el apartado «Embarazo, lactancia».

Fertilidad masculina

Después del tratamiento de por vida de ratas con macitentan, se observó atrofia de los túbulos testiculares en los machos. Se ha observado una disminución en el recuento de espermatozoides en pacientes que toman ERA. Al igual que otros ERA, Caribou puede afectar la espermatogénesis en los hombres.

Uso simultáneo de otras drogas.

Ver la sección «Interacciones».

Excipientes

Caribou contiene lactosa monohidrato. Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar Caribou.

Interacciones medicamentosas

El metabolismo de macitentan a su metabolito activo está catalizado principalmente por CYP3A4 y, en menor medida, por CYP2C19.

Macitentan y su metabolito activo no son sustratos de OATP1B1 y OATP1B3 en concentraciones clínicamente relevantes, y macitentan no es sustrato de P-gp y MDR-1.

Macitentan y su metabolito activo no son inhibidores de las enzimas del citocromo P450 (CYP) en concentraciones clínicamente relevantes, ni son inhibidores de la mayoría de los transportadores hepáticos o renales de fármacos, incluidos P-gp, MDR-1, MATE1, MATE2-K, BSEP, NTCP, OATP1B3, OCT1, OCT2, OAT1 y OAT3.

In vitro, macitentan inhibe la BCRP en concentraciones intestinales clínicamente relevantes.

Los estudios de interacción de medicamentos específicos han revelado lo siguiente:

Warfarina: La administración de dosis múltiples de macitentan 10 mg una vez al día después de una dosis única de 25 mg de warfarina no afectó la disposición de la S-warfarina (sustrato de CYP2C9) o la R-warfarina. El efecto farmacodinámico de la warfarina sobre el índice internacional normalizado (INR) no se vio afectado por macitentan.

No se dispone de datos correspondientes para acenocumarol y fenprocumon.

Sildenafil: en el estado estacionario, la exposición a sildenafil 20 mg tres veces al día durante la coadministración de macitentan 10 mg una vez al día aumentó un 15 % para el AUC y un 26 % para la C_{max}. La exposición al metabolito activo de sildenafil aumentó un 8 % para el AUC y un 10 % para la C_{max} cuando se administró junto con macitentan. Sildenafil, un sustrato de CYP3A4, no tuvo ningún efecto sobre la farmacocinética de macitentan (el AUC aumentó un 6 % y la C_{max} disminuyó un 1 %), mientras que el AUC y la C_{max} del metabolito activo de macitentan aumentaron un 15 % y se redujeron un 18 %.

Estos cambios no se consideran clínicamente relevantes. La eficacia y seguridad de Caribou en combinación con sildenafil se ha demostrado en un estudio controlado con placebo en pacientes con HAP.

Ketoconazol: en presencia de ketoconazol 400 mg diarios, un inhibidor potente de CYP3A4, la exposición (AUC) aumentó aproximadamente dos veces en comparación con una dosis oral única de 10 mg de macitentan. La C_{max} aumentó un 28 % en presencia de ketoconazol. El AUC y la C_{max} del metabolito activo de macitentan se redujeron en un 26 % y un 51 %, respectivamente.

Se recomienda precaución cuando se coadministra macitentan con inhibidores potentes de CYP3A4 (p. ej., itraconazol, ketoconazol, voriconazol, claritromicina, telitromicina, nefazodona, ritonavir y saquinavir).

Fluconazol: según el modelo de farmacocinética basada en la fisiología (PBPK), la administración conjunta de 400 mg diarios de fluconazol, un inhibidor dual moderado de CYP3A4 y CYP2C9, puede aumentar la exposición a macitentan aproximadamente 3,8 veces.

Se recomienda evitar el uso concomitante con inhibidores duales moderados de CYP3A4 y CYP2C9 (por ejemplo, fluconazol y amiodarona). También se recomienda evitar el uso concomitante con un inhibidor moderado de CYP3A4 (p. ej., ciprofloxacino, ciclosporina, diltiazem, eritromicina, verapamilo) y un inhibidor moderado de CYP2C9 (p. ej., miconazol, piperina).

Ciclosporina A: el tratamiento conjunto con ciclosporina A 100 mg dos veces al día, un inhibidor combinado de CYP3A4 y OATP, no tuvo cambios clínicamente significativos en la exposición a macitentan (aumento del AUC en un 10 % y disminución de la C_{max} en un 3 %) o su metabolito activo (disminución en AUC y C_{max} en un 3 % y un 4 %, respectivamente, en estado estacionario).

Rifampicina: el tratamiento concomitante con 600 mg/día de rifampicina, un potente inductor de CYP3A4, redujo la exposición de macitentan en estado estacionario en un 79 % para el AUC y en un 60 % para la C_{max}, pero no tuvo efecto sobre la exposición al metabolito activo (sin cambios en el AUC y 17% de aumento en C_{max}).

Se debe considerar la reducción de la eficacia de Caribou cuando se administra junto con rifampicina.

Anticonceptivos hormonales:

La administración de 10 mg de macitentan una vez al día no afectó la farmacocinética de un anticonceptivo oral (1 mg de noretisterona y 35 µg de etinilestradiol).

Fármacos que son sustratos de BCRP: Macitentan 10 mg una vez al día no tuvo efecto sobre la farmacocinética de riociguat o rosuvastatina administrados por vía oral (riociguat 1 mg; rosuvastatina 10 mg).

Embarazo y lactancia

Embarazo

La HAP es una contraindicación para el embarazo debido al alto riesgo de mortalidad materna y fetal. Hay datos muy limitados (casos aislados) del uso de Caribou en mujeres embarazadas. El riesgo potencial para los humanos aún se desconoce. Los estudios en animales han demostrado teratogenicidad. Las mujeres que reciben tratamiento con Caribou deben ser conscientes del riesgo de daño para el feto.

Caribou está contraindicado durante el embarazo (ver sección «Contraindicaciones»).

El tratamiento de mujeres en edad fértil con Caribou solo debe iniciarse después de que se haya descartado el embarazo, se haya brindado el asesoramiento adecuado sobre métodos anticonceptivos fiables y se esté utilizando un método anticonceptivo eficaz.

Las mujeres no deben quedar embarazadas durante un mes después de suspender el tratamiento con Caribou. Debido a un posible fracaso de la anticoncepción hormonal durante el tratamiento con Caribou y en vista del riesgo de hipertensión pulmonar gravemente agravada por el embarazo, se recomienda realizar pruebas de embarazo mensualmente durante el tratamiento con Caribou para permitir la detección temprana del embarazo.

Lactancia

No se sabe si macitentan se excreta en la leche humana. En ratas, macitentan y sus metabolitos se excretaron en la leche. No se recomienda el uso de Caribou en madres lactantes.

Efecto sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se realizaron estudios relevantes.

Reacciones adversas

Trastornos del sistema inmunológico: Reacciones de hipersensibilidad (angioedema, picor y exantema).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: Congestión nasal.

Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: edema, retención de líquidos.

Los siguientes efectos secundarios ocurrieron después de tomar Caribou en estudios clínicos controlados:

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas)

anemia (recuento bajo de glóbulos rojos) o disminución de la hemoglobina, dolor de cabeza, bronquitis, nasofaringitis (inflamación de la nariz y la garganta), edema (hinchazón, especialmente en los tobillos y los pies).

Frecuentes (afecta de 1 a 10 usuarios de cada 100)

Faringitis (inflamación de la garganta), influenza (gripe), infecciones del tracto urinario, presión arterial baja, congestión nasal, gastroenteritis, niveles elevados de enzimas hepáticas en la sangre, recuento bajo de glóbulos blancos, número reducido de "plaquetas" (células que ayudan a promover la coagulación de la

sangre), en las mujeres trastornos menstruales (sobre todo sangrado) y quistes ováricos.

Poco común (afecta de 1 a 10 usuarios en 1000)

Reacciones de hipersensibilidad (hinchazón de ojos, cara, labios, lengua o garganta, picor y/o erupción cutánea).

Si nota algún efecto secundario mientras toma Caribou que no se describe aquí, o si alguno de los efectos secundarios descritos anteriormente le preocupa, informe a su médico o farmacéutico.

Sobredosis

Se han administrado hasta 600 mg de macitentan en una dosis única a sujetos sanos.

Signos y síntomas

Los efectos secundarios incluyeron dolor de cabeza, náuseas y vómitos. Teniendo en cuenta el mecanismo de acción, una sobredosis también podría provocar hipotensión.

Tratamiento:

En el caso de una sobredosis, se deben instituir medidas de apoyo estándar según sea necesario. Debido a la alta unión a proteínas de macitentan, la diálisis apenas es eficaz.

Si se sospecha una sobredosis, debe proporcionarse asistencia médica de apoyo, con vigilancia de las constantes vitales y una estrecha observación de la situación clínica del paciente.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología de:

Hospital de Pediatría "DR. RICARDO GUTIERREZ" Tel.: (011) 4962-6666 / 2247

Hospital "DR. A. POSADAS" Tel.: (011) 4654-6648 / 4658-7777

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

PRESENTACIÓN

Envase conteniendo 30 comprimidos recubiertos.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Mantener en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 30°C. Conservar en el envase original.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43 - Avellaneda

Provincia de Buenos Aires
Tel: (011) 4222-3494
Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso
Elaborado en: Dean Funes 353 - Avellaneda



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

INFORMACION PARA EL PACIENTE

CARIBOU

MACITENTAN 10 MG

Comprimidos Recubiertos

Venta bajo receta

Industria Argentina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- 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 perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

¿Qué es Caribou y para qué sirve?

Caribou contiene el ingrediente activo macitentan, que pertenece a la clase de sustancias conocidas como antagonistas de los receptores de la endotelina. Caribou se utiliza para el tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP). Se puede usar solo o en combinación con otros medicamentos para tratar la HAP. En la PAH, hay presión arterial alta en los vasos sanguíneos que transportan sangre desde el corazón a los pulmones (arterias pulmonares, arterias pulmonares). En las personas con PAH, estas arterias se vuelven progresivamente más estrechas, lo que requiere que el corazón trabaje más para bombear sangre a través de ellas. Esto hace que los pacientes se sientan cansados, mareados y sin aliento.

Caribou ensancha las arterias pulmonares, facilitando que el corazón bombee sangre a través de ellas. Esto reduce la presión arterial y alivia los síntomas y mejora el curso de la enfermedad.

Cuándo no usar Caribou

No debe tomar Caribou:

- si es hipersensible al principio activo macitentan o a alguno de los excipientes.
- si está embarazada, tiene intención de quedarse embarazada o podría quedarse embarazada porque no está utilizando un método anticonceptivo fiable.
- si tiene un aumento importante de las enzimas hepáticas antes de iniciar el tratamiento.

¿Cuándo se necesita precaución al tomar Caribou?

Si padece anemia (recuento bajo de glóbulos rojos).

Firmado digitalmente por:
CAMBIASO Jose Luis

Antes de comenzar el tratamiento con Caribou y durante el mismo, su médico le realizará análisis de sangre periódicos para controlar los glóbulos rojos y la función hepática.

Los posibles signos de que su hígado no está funcionando correctamente pueden incluir:

náuseas (sensación de malestar), vómitos, fiebre (temperatura alta), dolor de estómago, coloración amarillenta de la piel o el blanco de los ojos (ictericia), orina de color oscuro, picazón en la piel, cansancio o fatiga inusual, síntomas parecidos a los de la gripe y dolor muscular con fiebre).

Si nota alguno de estos signos, informe a su médico de inmediato.

Si su condición no se debe a una arteria bloqueada o estrechada sino a una vena bloqueada o estrechada en los pulmones.

Si sufre de disfunción renal.

Si tiene una infección por VIH.

Caribou puede tener un efecto negativo sobre la fertilidad masculina.

Caribou contiene lactosa. Si reacciona a ciertos azúcares con intolerancia (por ejemplo, intolerancia a la galactosa o deficiencia de lactasa de Lapp), informe a su médico antes de tomar el medicamento.

Caribou no debe administrarse a niños menores de 12 años.

Tenga en cuenta que este medicamento puede afectar su capacidad de reacción, la capacidad para conducir y utilizar máquinas debido a efectos indeseables como dolores de cabeza.

Si se utilizan al mismo tiempo Caribou y rifampicina (tratamiento de enfermedades infecciosas, incluida la tuberculosis), así como ketoconazol y fluconazol (tratamiento de infecciones fúngicas), pueden producirse interferencias mutuas.

Informe a su médico o farmacéutico si usted

- padecer otras enfermedades
- tiene alergias o
- tome otros medicamentos (incluidos los que usted mismo compró!) o utilícelos externamente.

¿Se puede tomar Caribou durante el embarazo o la lactancia?

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.

Caribou puede dañar al feto concebido antes, durante o poco tiempo después del tratamiento. Por lo tanto, no debe tomar Caribou si está embarazada o planea quedarse embarazada.

Si pudiera quedar embarazada, use métodos anticonceptivos confiables. Su médico le aconsejará sobre el método más adecuado para Ud. La anticoncepción debe continuarse durante 1 mes después de interrumpir el tratamiento con Caribou.

Informe a su médico de inmediato si queda embarazada o cree que podría estarlo.

Si es una mujer en edad fértil, su médico le pedirá que se haga una prueba de embarazo antes de comenzar el tratamiento con Caribou y regularmente durante el tratamiento.

Informe a su médico inmediatamente si está amamantando. Se recomienda interrumpir la lactancia antes de tomar Caribou, ya que se desconoce si el principio activo de Caribou se excreta en la leche humana.

¿Cómo se usa Caribou?

La dosis habitual de Caribou es un comprimido una vez al día. Trague el comprimido entero con un vaso de agua. Los comprimidos no deben dividirse ni triturarse. Puede tomar Caribou con o sin alimentos.

Tome siempre Caribou exactamente como le haya indicado su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si no está completamente seguro.

No se ha establecido el uso y la seguridad de Caribou en niños menores de 12 años.

Si toma más comprimidos de los prescritos, consulte a su médico.

Si olvidó tomar Caribou, tome la dosis olvidada tan pronto como lo recuerde y luego vuelva a tomar su medicamento a la hora habitual. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.

Caribou es un tratamiento que debe seguir recibiendo para lograr un control adecuado de su enfermedad de HAP. No deje de tomar Caribou sin antes hablar con su médico.

No cambie la dosis prescrita por su cuenta. Si cree que el medicamento es demasiado débil o demasiado fuerte, hable con su médico o farmacéutico.

¿Qué efectos secundarios puede tener Caribou?

Los siguientes efectos secundarios ocurrieron después de tomar Caribou en estudios clínicos controlados:

Muy frecuentes (afectan a más de 1 de cada 10 personas)

anemia (recuento bajo de glóbulos rojos) o disminución de la hemoglobina, dolor de cabeza, bronquitis, nasofaringitis (inflamación de la nariz y la garganta), edema (hinchazón, especialmente en los tobillos y los pies).

Frecuentes (afecta de 1 a 10 usuarios de cada 100)

Faringitis (inflamación de la garganta), influenza (gripe), infecciones del tracto urinario, presión arterial baja, congestión nasal, gastroenteritis, niveles elevados de enzimas hepáticas en la sangre, recuento bajo de glóbulos blancos, número reducido de "plaquetas" (células que ayudan a promover la coagulación de la sangre), en las mujeres trastornos menstruales (sobre todo sangrado) y quistes ováricos.

Poco común (afecta de 1 a 10 usuarios en 1000)

Reacciones de hipersensibilidad (hinchazón de ojos, cara, labios, lengua o garganta, picor y/o erupción cutánea).

Si nota algún efecto secundario mientras toma Caribou que no se describe aquí, o si alguno de los efectos secundarios descritos anteriormente le preocupa, informe a su médico o farmacéutico.

¿Qué contiene Caribou?

Principio Activo: Macitentan 10.00 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina pH101, Almidón glicolato de sodio, PVP K30, Polisorbato 80, Estearato de magnesio, Lay AQ P463120X (alcohol polivinílico, dióxido de titanio, talco, lecitina de soja, goma xántica).

Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT:

<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234

Como se debe conservar Caribou

Mantener en lugar seco a temperatura ambiente inferior a 30°C. Conservar en el envase original.

Contenido del envase e información adicional

Cada comprimido recubierto de Caribou contiene:

Principio Activo: Macitentan 10.00 mg.

Excipientes: Lactosa monohidrato, Celulosa microcristalina pH101, Almidon glicolato de sodio, PVP K30, Polisorbato 80, Estearato de magnesio, Lay AQ P463120X (alcohol polivinilico, dióxido de titanio, talco, lecitina de soja, goma xantica).

Presentación

Envase conteniendo 30 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica, y no puede repetirse sin nueva receta médica.

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N°:

LABORATORIO ECZANE PHARMA SA

www.eczane.com.ar

Laprida 43 - Avellaneda

Provincia de Buenos Aires

Tel: (011) 5263-9727

Dirección Técnica: Farmacéutico José Luis Cambiaso

Elaborado en: Dean Funes 353 - Avellaneda



FERNANDEZ RIVEIRA Diego Alejandro
CUIL 20312703204



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932



16 de enero de 2023

DISPOSICIÓN N° 257**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)****CERTIFICADO N° 59825****TROQUELES****EXPEDIENTE N° 1-0047-2000-000060-21-0****Datos Identificatorios Característicos de la Forma Farmacéutica****Troquel**

MACITENTAN 10 mg - COMPRIMIDO RECUBIERTO

672826



SIERRAS Roberto
Daniel
CUIL 20182858685

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1087AAI), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Página 1 de 1

Buenos Aires, 16 DE ENERO DE 2023.-

DISPOSICIÓN N° 257

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

CERTIFICADO N° 59825

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO

Razón Social: LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A

N° de Legajo de la empresa: 7143

2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL

Nombre comercial: CARIBOU

Nombre Genérico (IFA/s): MACITENTAN

Concentración: 10 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

| Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA) |
|--|
|--|

| |
|------------------|
| MACITENTAN 10 mg |
|------------------|

| Excipiente (s) |
|-----------------------|
|-----------------------|

| |
|---|
| LACTOSA MONOHIDRATO 38,86 mg NÚCLEO 1 |
| CELULOSA MICROCRISTALINA (TIPO 101) 15,75 mg NÚCLEO 1 |
| ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 2,8 mg NÚCLEO 1 |
| PVP K 30 2,1 mg NÚCLEO 1 |
| POLISORBATO 80 0,14 mg NÚCLEO 1 |
| ESTEARATO DE MAGNESIO 0,35 mg NÚCLEO 1 |
| ALCOHOL POLIVINILICO 1,29 mg CUBIERTA 1 |
| TALCO 0,5 mg CUBIERTA 1 |
| DIOXIDO DE TITANIO 0,89 mg CUBIERTA 1 |
| GOMA XANTHAN 0,01 mg CUBIERTA 1 |
| LECITINA DE SOJA 0,11 mg CUBIERTA 1 |

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC-PVDC BLANCO

Contenido por envase primario: BLISTER POR 10 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

BLISTER POR 15 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ESTUCHE POR 2 BLISTERS DE 15 UNIDADES O ESTUCHE POR 3 BLISTERS DE 10 UNIDADES

Presentaciones: 30

Período de vida útil: 24 MESES

Conservación a temperatura ambiente: Hasta 30° C

Otras condiciones de conservación: MANTENER EN LUGAR SECO A TEMPERATURA AMBIENTE INFERIOR A 30°C. CONSERVAR EN EL ENVASE ORIGINAL.

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación, desde: No corresponde Hasta: No corresponde

Otras condiciones de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA

Condición de expendio: BAJO RECETA

Código ATC: C02KX04

Acción terapéutica: Antihipertensivos para la Hipertensión arterial pulmonar

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: Tratamiento a largo plazo de la hipertensión arterial pulmonar (HAP) en pacientes adultos clasificados como clase funcional (CF) II a III de la Organización Mundial de la Salud (OMS), para reducir la morbilidad y el riesgo de muerte

3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

a)Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. | 2019-5982 | DEAN FUNES 353 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

b)Acondicionamiento primario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. | 2019-5982 | DEAN FUNES 353 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

c)Acondicionamiento secundario:

| Razón Social | Número de Disposición autorizante y/o BPF | Domicilio de la planta | Localidad | País |
|--------------------------------|---|------------------------|---------------------------|---------------------|
| LABORATORIO ECZANE PHARMA S.A. | 2019-5982 | DEAN FUNES 353 | AVELLANEDA - BUENOS AIRES | REPÚBLICA ARGENTINA |

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA



El presente Certificado tendrá una validez de 5 años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-2000-000060-21-0



LIMERES Manuel
Rodolfo
CUIL 20047031932

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Productos Médicos
Av. Belgrano 1480
(C1093AAP), CABA

INAME
Av. Caseros 2161
(C1264AAD), CABA

INAL
Estados Unidos 25
(C1101AAA), CABA

Sede Alsina
Alsina 665/671
(C1087AAI), CABA

Sede Central
Av. de Mayo 869
(C1084AAD), CABA